

УДК 616.62-022.7-08:615.254:001.8

ИВАНОВ Д.¹, АБРАМОВ-СОММАРИВА Д.², МОРИЦ К.², ЭСКЕТТЕР Г.³, КОСТИНЕНКО Т.⁴, МАРТЫНЮК Л.⁵, КОЛЕСНИК Н.⁶, Курт Г. НАБЕР⁷

¹Киевская областная клиническая больница

²«Бионорика», г. Ноймаркт, Германия

³Кельн, Германия

⁴Центр нефрологии и диализа, Николаевская областная больница

⁵Тернопольская областная клиническая больница

⁶Институт нефрологии НАМН Украины, г. Киев

⁷Штраубинг, Германия

ОТКРЫТОЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ КАНЕФРОН® Н В ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Резюме. Обоснование. Несмотря на рост распространенности резистентности бактерий к антибиотикам и возможных нежелательных реакций (НР), при неосложненных инфекциях нижних отделов мочевых путей (НИМП), как правило, применяют антибиотики. Канефрон® Н, растительный лекарственный препарат, был исследован на предмет его безопасности и эффективности у женщин с НИМП.

Методы исследования. Открытое нерандомизированное многоцентровое клиническое исследование с участием 125 пациенток европеоидной расы, страдающих НИМП, со значением суммарного показателя, учитывающего тяжесть дизурии, частоту мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию (каждый симптом оценивался по шкале от 0 до 4), не менее чем 6. Пациентки получали 3 × 2 драже препарата Канефрон® Н в течение 7 дней. Оценку симптомов сами пациентки проводили ежедневно, исследователь — на день 0, 7 и 37. Первичная конечная точка — частота НР в ходе лечения. Вторичные конечные точки — достижение клинического излечения (выраженность основных симптомов не превышает 1, то есть слабо выражены) на 7-й день, тяжесть симптомов НИМП на 7-й и 37-й дни, возникновение необходимости лечения антибиотиками до 7-го дня, продолжительность симптомов НИМП и число ранних рецидивов. Изменения лабораторных данных (анализ мочи при помощи тест-полосок; анализ крови и мочи в центральной лаборатории) анализировали описательным методом. Затем проводились *post hoc* анализы полученных результатов.

Результаты. Ни одна из 19 НР, зарегистрированных в ходе исследования, не имела отношения к препарату и не характеризовалась как серьезная. Частота положительного ответа на лечение составила 71,2 % на день 7 и 85,6 % на день 37 (среди всех пациентов, включенных в исследование, $n = 125$) со значительным улучшением состояния (значимое снижение выраженности всех симптомов: $p < 0,001$ для каждого). Лишь 2,4 % пациенток потребовались антибиотики в ходе лечения, и ни у одной из пациенток не отмечались рецидивы до дня 37. Средние изменения в основных симптомах на день 7 и 37 в сравнении с днем 0 составили: $-1,9/-2,3$ (дизурия); $-1,8/-2,4$ (частота); $-1,6/-1,9$ (неотложные позывы). Симптоматическое улучшение сопровождалось снижением содержания нитритов, лейкоцитов и эритроцитов с дня 0 по день 7 и 37.

Выводы. Данное исследование подтвердило безопасность и возможность эффективного применения терапии без назначения антибиотиков с использованием препарата Канефрон® Н и служит обоснованием для проведения крупномасштабного контролируемого клинического исследования.

Регистрация исследования: Eudra CT № 2011-000838-11. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01478620.

Ключевые слова: Канефрон® Н, неосложненные инфекции мочевых путей, растительный препарат, клиническое исследование, безопасность, эффективность.

Адрес для переписки с авторами:
проф. Курт Набер
Karl-Bickleder Strasse, 44c, 94315, Straubing, Germany
E-mail: kurt.naber@nabers.de

Введение

После инфекций дыхательных путей инфекции мочевых путей (ИМП) занимают второе место по частоте бактериальных инфекций у женщин. В большинстве случаев (80 %) эти инфекции являются неосложненными (нИМП) [1, 2]. Распространенные симптомы нИМП включают частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, дизурию и боль в надлобковой области, в то время как боль внизу спины, боку, пояснице и лихорадка часто рассматривают как симптомы пиелонефрита. Острые нИМП характеризуются отсутствием структурных и функциональных патологий мочевых путей, тогда как заболевания почек и сопутствующие состояния повышают риск осложнений ИМП с более серьезным исходом [3]. Наиболее частыми уропатогенами являются кишечная палочка (*E.coli*), стафилококки, энтерококки и энтеробактерии, включая *Klebsiella* spp. Острыми нИМП обычно занимаются врачи общей практики на амбулаторном приеме. В исследованиях нИМП, как правило, сделан акцент на бактериологии, резистентности к препаратам и бактериологических исходах лечения антибиотиками, хотя новые руководства по лечению ИМП требуют эрадикации как бактериурии, так и симптомов [4, 5]. Во избежание нерационального применения антибиотиков их следует назначать при сочетании симптоматики с бактериурией [6, 7].

Известно, что многие женщины с нИМП не сразу обращаются за медицинской помощью, а выжидают время и самостоятельно используют домашние средства [8]. Ход развития нелеченых нИМП уже был описан в нескольких исследованиях, при этом частота разрешения симптоматики составляла до 50 % по прошествии трех дней [1, 3, 6, 7]. В ходе хорошо спланированного исследования Ferry et al. было отмечено спонтанное излечение в ходе первой недели у 28 % пациентов и еще у 37 % — в течение 5–7 недель [7]. В пилотном исследовании Bleidorn et al. сообщали о не меньшей эффективности ибупрофена по сравнению с ципрофлоксацином в отношении влияния на симптомы на 4-й день терапии; однако у одной трети пациенток, получавших ибупрофен, отмечался рецидив в течение первой недели [6]. Таким образом, недостаточно доказательств эффективности альтернативных методов лечения или возможности самоизлечения при нИМП. В связи с возрастающей частотой резистентности к антибиотикам все большую актуальность приобретает как оптимизация противомикробных препаратов, так и разработка альтернативных методов лечения.

Канефрон® Н, растительный лекарственный препарат, содержащий траву золототысячника, корни любистка и листья розмарина, был разработан для лечения острых и хронических инфекций мочевых путей, а также профилактики мочекаменной болезни [9]. Отдельные компоненты препарата обладают спазмолитическими, диуретическими, противовос-

палительными и противомикробными свойствами [9]. Травя золототысячника, содержащая ксантоны, оказывает антибактериальное и антихолинергическое действие [10, 11] и, как правило, используется в качестве вспомогательного средства для выведения почечных камней, а также с диуретической целью [12–14]. Корни любистка, содержащие фуранокумарины, обладают спазмолитическими и диуретическими свойствами [15, 16] и применяются при воспалении нижних отделов мочевых путей [15]. Листья розмарина содержат дитерпены, полифенолы и фенолы и оказывают антиоксидантное, антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, спазмолитическое и противосудорожное действие [17, 18], поддерживают почечную экскрецию и диурез [4, 14, 19, 20]. В систематическом обзоре 17 клинических исследований с участием 3115 пациентов Канефрон® Н продемонстрировал свою эффективность в лечении и профилактике ИМП в сравнении со стандартной терапией как у взрослых пациентов, так и у детей, а также обеспечивал снижение частоты рецидивов [21]. Сообщалось лишь об одном нежелательном явлении (НЯ) (кожная сыпь). Было сделано заключение о том, что Канефрон® Н оказывает благоприятное воздействие на течение инфекционных и воспалительных процессов в мочевых путях. Однако из-за неудачного дизайна некоторых из этих исследований достоверность полученных в них результатов остается неясной [21].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке безопасности и терапевтического действия препарата Канефрон® Н для лечения нИМП без применения антибиотиков.

Методы исследования

Данное открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное клиническое исследование было проведено в 9 украинских центрах в октябре 2011 — июне 2012 г.

Исследование состояло из 7-дневного периода лечения препаратом Канефрон® Н и периода наблюдения до дня 37. Были запланированы три визита: в день 0 (визит 1: включение в исследование, начало лечения), в день 7 ± 1 день (визит 2: окончание лечения) и в день 37 ± 1 день (визит 3: окончание исследования). При наличии сохраняющихся или усугубляющихся симптомов допускался прием антибактериальных препаратов, а прием препарата Канефрон® Н прекращали (рис. 1).

Тяжесть симптомов нИМП ежедневно оценивали сами пациентки, заносив данные в дневники, и исследователь во время каждого визита (рис. 1), отмечая наблюдения в ИРК. Следующие симптомы нИМП оценивали по 5-балльной шкале (табл. 1): дизурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, острое развитие недержания мочи или его усугубление, никтурия, боль или дискомфорт в нижней части живота или в области лобка, а также повышение температуры тела (лихо-



Рисунок 1. Обзор дизайна исследования

радка). Для оценки клинического исхода (клиническое излечение, улучшение, лечение неэффективно) оценивали только три основных симптома — дизурию, частоту мочеиспускания и неотложные позывы к мочеиспусканию. Шкала симптомов была составлена на основании нескольких руководств по лечению урологических заболеваний [6, 22–24].

Оцениваемые симптомы нИМП включали дизурию, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию, острое развитие недержания мочи или его усугубление, никтурию, боль и дискомфорт в нижней части живота или надлобковой области, а также повышение температуры тела. Оцениваемые симптомы нИМП для включения в исследование и оценки клинического исхода (клиническое излечение, улучшение, лечение неэффективно) — только основные симптомы: дизурия, частое мочеиспускание и неотложные позывы к мочеиспусканию.

Исучаемые лабораторные показатели включали общий анализ крови, биохимический анализ крови (визит 1 и 2), анализ средней порции мочи (удельный вес, рН, лейкоциты, эритроциты, нитриты, глюкоза, белок, кетоновые тела, уробилиноген, би-

Таблица 1. Шкала оценки симптомов неосложненной инфекции мочевых путей пациентом и исследователем

Балл	Описание симптомов нИМП
0	Отсутствует
1	Слабовыраженные (отсутствие влияния на повседневную деятельность или сон)
2	Умеренные (незначительное влияние на повседневную деятельность или сон)
3	Тяжелые (выраженное влияние на повседневную деятельность или сон)
4	Очень тяжелые (невозможность выполнять повседневную деятельность или спать)

лирубин, кровь; тест-полоски Combur 10 (Roche, Германия) для экспресс-анализа мочи) и стандартное микробиологическое исследование в центральной лаборатории (визиты 1, 2 и 3).

В исследование были включены 125 пациенток (полная выборка для анализа (FAS)). Из них 105 пациенток были отнесены к выборке пациентов, выполнивших требования протокола (PPS, рис. 2).

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, правилами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH-GCP). Для стандартизации результатов исследования использовалась центральная лаборатория.

Основные критерии включения, характеристика пациентов

Подписанное информированное согласие; пациентки женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, пришедшие на амбулаторный прием; наличие острых симптомов нИМП (цистит) на визите скрининга с суммарным показателем по шкале симптомов не менее 6: дизурия (боль во время мочеиспускания), частое мочеиспускание (поллакиурия), неотложные позывы (табл. 1); развитие симптомов не более чем за 6 дней до момента скрининга; отсутствие грудного вскармливания, отрицательный тест на беременность во время скрининга и готовность применять эффективные методы контрацепции.

Основные критерии исключения

Признаки, указывающие на осложненные ИМП, пиелонефрит (лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, боль в пояснице, озноб, дрожь) и/или сопутствующий вульвовагинит; состояния, приводящие к осложненным инфекциям (заболевания почек, патологии мочевых путей, операции на мочевых путях в анамнезе, катетеризация мочи и т.д.); хронические инфекции мочевых путей, требующие проведения пиелограммы, ультразвукового исследования и цистоскопии

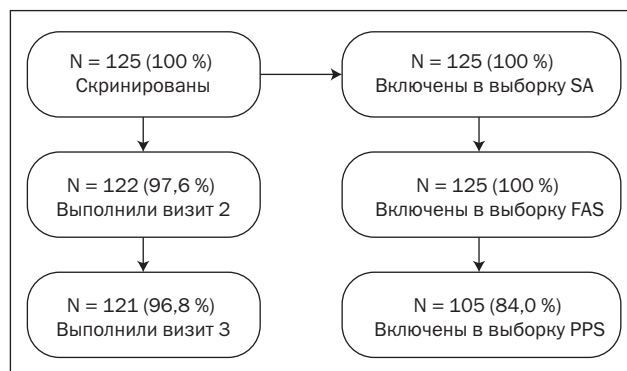


Рисунок 2. Число прошедших скрининг пациенток в различных статистических выборках. На рисунке отмечено количество скринированных пациенток, совершивших визит 2, 3 и включенных в выборку оценки безопасности (SA), полную выборку для анализа (FAS) и в выборку пациентов, выполнивших требования протокола (PPS)

Таблиця 2. Категорії исходов у пацієнтів на основанні оцінки симптомів досліджувачем

Определение согласно протоколу исследования		Определение согласно анализу результатов	
Респондер	Симптомы дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию не выше «слабовыраженного» (то есть сумма баллов ≤ 3)	Клиническое излечение	Ни один из симптомов дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию не выше «слабовыраженного» (то есть сумма баллов ≤ 3)
Нереспондер	По меньшей мере один из симптомов дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию имеет более тяжелую форму, чем «слабовыраженный»	Улучшение	Сумма баллов < 6 , критерий клинического излечения не удовлетворен
		Лечение неэффективно	Сумма баллов ≥ 6

с внутривенным введением контраста; признаки тяжелого, прогрессирующего и неконтролируемого системного заболевания, представляющего угрозу для жизни (с вовлечением эндокринных желез, легких, сердца, нервной системы, головного мозга, почек, печени, крови и желудочно-кишечного тракта); другие острые инфекционные заболевания, требующие применения антибиотиков; подтвержденная ИМП в течение 4 недель до включения в исследование; применение антибиотиков, иммунодепрессантов и иммуностимуляторов в течение 4 недель до включения в исследование.

Были запрещены к применению в качестве сопутствующей терапии препараты, содержащие листья розмарина, корни любистка и траву золототысячника, помимо исследуемого препарата, противовоспалительные препараты, спазмолитики, растительные препараты и добавки, клюквенный сок, сборы для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря. Допускалось применение парацетамола в качестве основного обезболивающего средства для облегчения боли.

Исследуемый лекарственный препарат (ИЛП), дозировка и путь введения

ИЛП Канефрон® Н в драже применялся перорально в течение 7 дней подряд, по два драже три раза в день (как указано в утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата).

Определения

Исходя из оценки симптомов суммарный балл (от 0 до 12) рассчитывали только на основании основных симптомов — дизурии, частоты мочеиспусканий и неотложных позывов к мочеиспусканию. Было определено, что как респондеров (пациент с результатом терапии, оцененным как клиническое излечение) будут рассматривать пациентов с проявлениями основных симптомов не более чем «слабовыраженные» («1») с максимальным суммарным баллом 3. Число дней от начала лечения до момента оценки соответствующего симптома как «не более тяжелого, чем слабовыраженный» определяли как продолжительность каждого симптома.

Для оценки ранних рецидивов использовались следующие критерии: пациент должен был быть признан респондером, то есть ответить на лечение к дню 7, и в дальнейшем у него должно было происходить усугубление симптомов в период наблюдения (достижение суммарного балла ≥ 6), по результатам микробиологического анализа должно было быть обнаружено $\geq 10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ/мл). Для определения числа респондеров (клиническое излечение) и ранних рецидивов требовалась оценка исследователя, тогда как длительность симптомов определяли с помощью дневников пациентов.

Для получения более подробной информации проводился последующий (post hoc) анализ полученных результатов с разделением пациентов, не ответивших на лечение (нереспондеров), на две категории — пациенток с ослаблением выраженности симптомов (но не достигших излечения) и пациенток с неэффективным лечением. В данной классификации респондеров обозначали как пациенток с клиническим излечением. Улучшение подтверждалось на основании достижения суммы баллов < 6 , но при отсутствии критериев, соответствующих клиническому излечению. При клинической неэффективности лечения сумма баллов составляла ≥ 6 (табл. 2). Поскольку методы центральной лаборатории для определения числа бактерий были достаточно чувствительны для выявления даже более низких значений этого показателя по сравнению с теми, которые предполагались при разработке протокола, было принято решение изменить критерий выраженной бактериурии с 10^4 КОЕ/мл на более чувствительный порог в 10^3 КОЕ/мл.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка — частота нежелательных реакций на препарат во время 7-дневного лечения симптомов нИМП препаратом Канефрон® Н. НР определялась как любое неблагоприятное медицинское событие, начавшееся во время лечения препаратом Канефрон® Н и имеющее причинно-следственную связь с данным лечением. Нежелательные явления (НЯ) оценивали с помощью непрямого опроса пациентки на каждом визите, по жалобам пациенток или выявляли при

фізикальному обстеженні, а також по результатах лабораторних аналізів.

Вторинні кінцеві точки включали число респондерів (клінічне лікування) на день 7, тяжкість симптомів нІМП на дні 7 і 37, тривалість симптомів, частку пацієнтів, потребованих лікування антибіотиками до дня 7, і число пацієнтів з раннім рецидивом.

Статистика

Первинну кінцеву точку — частоту НР в течение 7-денного лікування препаратом Канефрон® Н — оцінювали методами описателіної статистики. Оцінки статистичної гіпотези первинної і вторинних кінцевих точок не були заплановані; розмір вибірки обговорювався в відношенні точності очікуваного кількості НР. Були розраховані довірливі інтервали по методу Клоппера — Пірсона для показателя частоти.

Оцінка тяжкості симптомів ґрунтувалася на 5-бальній шкалі (табл. 1). Дані були проаналізовані методами описателіної статистики. Змінення тяжкості симптомів нІМП по порівнянню з початковими значеннями аналізували з допомогою критерію Уїлкоксона. Результати вимірювання основних показателів життєдіяльності, фізического обстеження і лабораторних аналізів були також проаналізовані методами описателіної статистики.

Вибірка для оцінки безпеки складалася з пацієнток, отримавших хоча б одну дозу досліджуваного препарату, в той час як повна вибірка для аналізу (FAS) включала в себе всіх пацієнток з вибірки безпеки, повідомивших про досягнення хоча б однієї кінцевої точки ефективності. Всі пацієнтки з вибірки FAS без значимих порушень протоколу були включені в вибірку PPS.

З допомогою post hoc аналізу були проведені наступні розрахунки: порівняння сумарних балів, визначених пацієнтами і досліджувачами описателіним методом, з побудовою кривої Каплана — Мейера. В разі вираженої бактеріурії аналізували спектр уропатогенів. При діагностуванні «неідентифікованої бактеріурії» або «відсутності росту» проведення бактеріального аналізу не представлялось можливим. Для проведення наступного post hoc аналізу отриманих результатів використовували вибірку FAS.

Вопросы этики

Разрешение на проведение клинического исследования было получено от уполномоченных органов Украины, а также перед началом клинического исследования было получено положительное заключение Центральной комиссии по вопросам этики Министерства здравоохранения Украины, соответствующего независимого комитета по этике. Письменное информированное согласие было получено у всех пациенток до включения в исследование.

Результаты

В данное открытое нерандомизированное многоцентровое интервенционное исследование, проводившееся в 9 украинских центрах, были включены 125 пациенток европеоидной расы (средний возраст — 43,8 года) с диагнозом нІМП: 83 пациентки (66,4 %) страдали острой нІМП, у 42 (33,6 %) диагностировали обострение рецидивирующей инфекции. Пациентки продемонстрировали превосходную комплаентность (средний показатель — 101,8 %). Лишь 3 женщины из 122, завершивших фазу лечения, не соответствовали диапазону комплаентности 80–120 % по числу драже, которые они должны были принять. В связи с серьезным нарушением протокола 20 пациенток были исключены из выборки PPS. В связи с этим PPS составили 105 человек (табл. 3). Ни одна из пациенток не выбыла в связи с переходом на терапию антибиотиками до 3-го дня.

Канефрон® Н обладал безопасностью и хорошей переносимостью. Было зарегистрировано 19 НЯ и ни одного серьезного НЯ (СНЯ). Одиннадцать (8,8 %) пациенток из 125 имели по меньшей мере одно НЯ, чаще всего головную боль (4,0 %) и вздутие живота (1,6 %). Ни одно из НЯ не было связано с приемом препарата. Таким образом, первичная конечная точка исследования — частота НР в ходе 7-денного лечения препаратом Канефрон® Н — составила 0 % с 95% доверительным интервалом (ДИ) Клоппера — Пірсона между 0,0 и 2,9 % в выборке оценки безопасности.

По окончании 7-денного периода лечения 71,2 % пациенток из выборки FAS (табл. 4) и 70,8 % из PPS соответствовали критериям клинического излечения. Частота клинического излечения на день 37 составила 85,6 % (FAS) и 85,8 % (PPS). Частота клинического излечения была выше у более молодых пациенток (≤ 45 лет; частота излечения 80,9 % на день 7 и 94,1 % на день 37), чем у пациенток старше 45 лет (частота излечения 59,7 % на день 7 и 75,4 % на день 37) (FAS; табл. 4). На день 7 среднее улучшение (среднее изменение по сравнению с исходными значениями, FAS) суммарного балла дизурии, частого мочеиспускания и неот-

Таблица 3. Причины исключения пациенток из выборки PPS

Число пациентов	Причина исключения из PPS
1	Некомплаентность (< 80 %)
2	Отсутствие важных лабораторных данных
2 ^a	Выбытие до 3-го дня
7	Значимое нарушение сроков визита
8	Применение запрещенной сопутствующей терапии

Примечание: ^a — **выбытие в связи с неявкой на визит наблюдения и изъятием информированного согласия.**

Таблица 4. Изменение статуса симптомов пациенток с 7-го дня по день 37 с категоризацией по возрасту пациенток

		День 7		День 37	
		N	%	N	%
Всего (n = 125)	Клиническое излечение	89	71,2	107	85,6
	Улучшение	24	19,2	10	8,0
	Лечение неэффективно	12	9,6	8	6,4
≤ 45 лет (n = 68)	Клиническое излечение	55	80,9	64	94,1
	Улучшение	9	13,2	2	2,9
	Лечение неэффективно	4	5,9	2	2,9
> 45 лет (n = 57)	Клиническое излечение	34	59,7	43	75,4
	Улучшение	15	26,3	8	14,0
	Лечение неэффективно	8	14,0	6	10,5

Примечания: число (N) и процент (%) пациенток с симптомами, оцененными как «клиническое излечение» (сумма баллов* ≤ 3), «улучшение» (3 < сумма баллов < 6) и «лечение неэффективно» (сумма баллов ≥ 6) на 7-й и 37-й дни у всех пациенток в возрасте ≤ 45 лет и > 45 лет (полная выборка для анализа, n = 125); * – сумма трех основных симптомов (дизурия, частое мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию) по 5-бальной шкале (0 – отсутствие, 1 – слабовыраженные, 2 – умеренные, 3 – тяжелые, 4 – очень тяжелые).

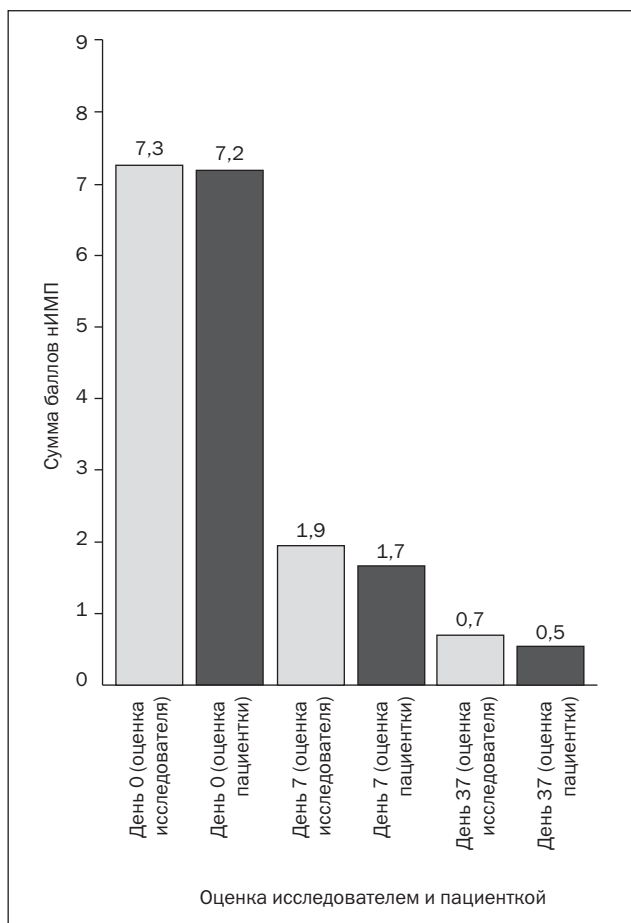


Рисунок 3. Сравнение суммы баллов НИМП по оценке пациенток и исследователей. Сумма баллов НИМП включает симптомы дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию; тяжесть симптомов НИМП оценивали на день 0, 7 и 37 (полная выборка, n = 125)

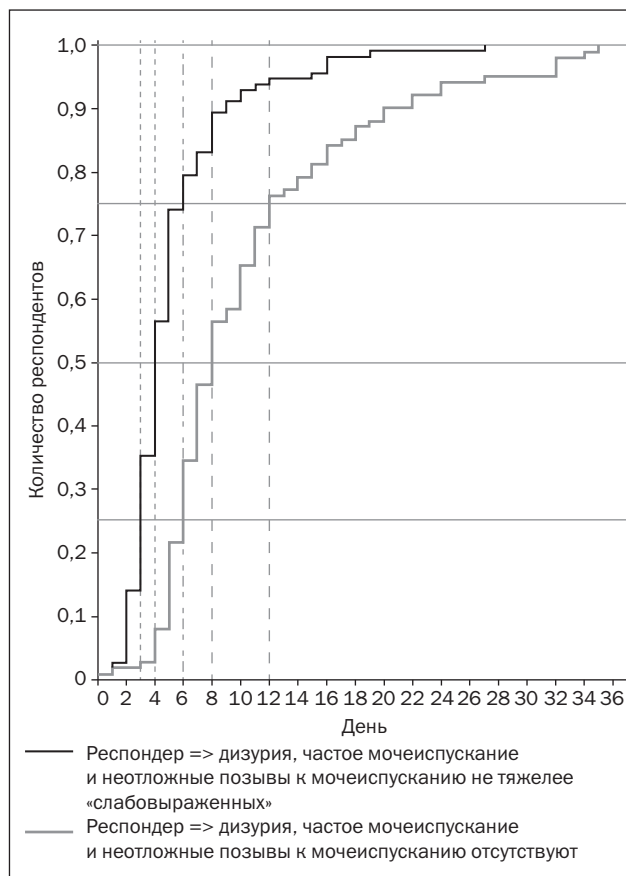


Рисунок 4. Кривая Каплана – Мейера, демонстрирующая долю респондеров в каждый день исследования. Респондерами считались пациентки с симптомами дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов не тяжелее «слабовыраженных» (черная линия) или их отсутствием (серая линия) (полная выборка для анализа, n = 125)

ложных позывов к мочеиспусканию составило $-5,4$ на день 7 и $-6,6$ на день 37 по сравнению со средним исходным показателем 7,3 (рис. 3). Средние изменения отдельных симптомов на день 7/37 (FAS) по сравнению с днем 0 составили: $-1,9/-2,3$ (дизурия); $-1,8/-2,4$ (частое мочеиспускание); $-1,6/-1,9$ (неотложные позывы к мочеиспусканию); $-0,4/-0,5$ (недержание мочи); $-0,8/-1,1$ (никтурия) и $-1,0/-1,2$ (боль). Все изменения от исходных значений были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Отмечались лишь незначительные различия между оценками симптомов исследователями и пациентками (рис. 3). Кривая Каплана — Мейера на рис. 4 демонстрирует долю респондеров (отсутствие симптомов и симптомы не тяжелее «слабовыраженных») в период исследования, указывая на быстрое уменьшение симптомов у пациентов с отсутствием симптомов дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов тяжелее «слабовыраженных» в первые дни лечения (FAS).

Длительность симптомов составила в среднем 5,1 дня (частое мочеиспускание), 3,5 дня (дизурия), 2,9 дня (неотложные позывы), 2,4 дня (никтурия), 1,7 дня (боль) и 0,9 дня (недержание). Число нереспондеров, то есть пациенток с улучшением или клинической неэффективностью лечения (табл. 2), снижалось в ходе 7-дневного лечения, и до дня 37 переходило в пользу доли пациенток с клиническим излечением (табл. 4; FAS).

Повышения температуры тела не отмечалось ни у одной пациентки ни на день 7, ни на день 37. Трем пациенткам из 125 потребовались антибиотики в течение 7-дневного периода лечения. По прошествии 7 дней ни у одной из пациенток не был зарегистрирован рецидив заболевания. Клинически выраженных тенденций в лабораторных анализах не отмечалось (общий анализ крови, биохимический анализ крови), равно как и в основных показателях жизнедеятельности и результатах физикального об-

следования. Среди пациенток, завершивших исследование, ни одна не получала антибиотикотерапии.

У пациенток, демонстрирующих положительные результаты, отмечалось отчетливое снижение, в частности, эритроцитов, в особенности числа эритроцитов, лейкоцитов и нитритов в моче. Доля пациентов с отсутствием лейкоцитов в моче увеличилась с 17,6 % (день 0) до 70,4 % (день 7) и 77,6 % (день 37). На день 37 у 93,6 % пациентов не были обнаружены нитриты в моче и у 80 % отсутствовали эритроциты (экспресс-проба, табл. 5, FAS). Из 65 пациенток с выраженной бактериурией в 0-й день лишь у 40 отмечалось $\geq 10^3$ КОЕ/мл до дня 37. Однако из 50 пациенток без выраженной бактериурии у 14 развилась значимая бактериурия к 37-му дню. Из 10 человек с неидентифицированной бактериурией в день 0 у 7 отмечалась выраженная бактериурия на день 37 (рис. 5). Таким образом, общее число пациенток с выраженной бактериурией и бактериальным спектром осталось практически неизменным в день 0, 7 и 37, а *E.coli* являлась наиболее распространенным уропатогеном, за ней следовали *Enterococci* (табл. 6). Частота клинического излечения пациенток с уровнем $< 10^3$ КОЕ/мл в день 0 составляла 88,0 % в день 7 и 98,0 % в день 37, тогда как частота излечения у пациенток с уровнем $\geq 10^3$ КОЕ/мл в день 0 составила 62,9 % в день 7 и 98,0 % в день 37 и была значительно ниже ($p < 0,005$). В группе $< 10^3$ КОЕ/мл количество пациенток с клинической неэффективностью лечения составило 1 (2,0 %) на день 7 и 0 (0,0 %) в день 37, тогда как число пациенток с клинической неэффективностью лечения в группе $\geq 10^3$ КОЕ/мл составляло 7 (11,3 %) на день 7 и 4 (6,5 %) на день 37 (табл. 7).

Обсуждение

В течение одного года 11 % женщин переносят не менее одного эпизода ИМП, и более чем у половины из них за всю жизнь случается один или несколько эпизодов инфекций [25]. Каждый год в Соеди-

Таблица 5. Изменения экспресс-анализа мочи с дня 0 по день 7 и 37 (тест-полоски)

Тест-полоска		День 0		День 7		День 37	
		N	%	N	%	N	%
Нитриты	Пропущено	0	0,0	3	2,4	4	3,2
	Отрицательно	98	78,4	115	92,0	117	93,6
	Положительно	27	21,6	7	5,6	4	3,2
Эритроциты	Пропущено	0	0,0	3	2,4	4	3,2
	Отрицательно	70	56,0	92	73,6	100	80,0
	Положительно	55	44,0	30	24,0	21	16,8
Лейкоциты	Пропущено	0	0,0	3	2,4	5	4,0
	Отрицательно	22	17,6	88	70,4	97	77,6
	Положительно	103	82,4	34	27,2	23	18,4

Примечание: число (N) и процент (%) пациенток с отрицательными и положительными результатами наличия нитритов, эритроцитов и лейкоцитов, а также с отсутствием результатов исследования в день 0, 7 и 37 (полная выборка для анализа, n = 125).

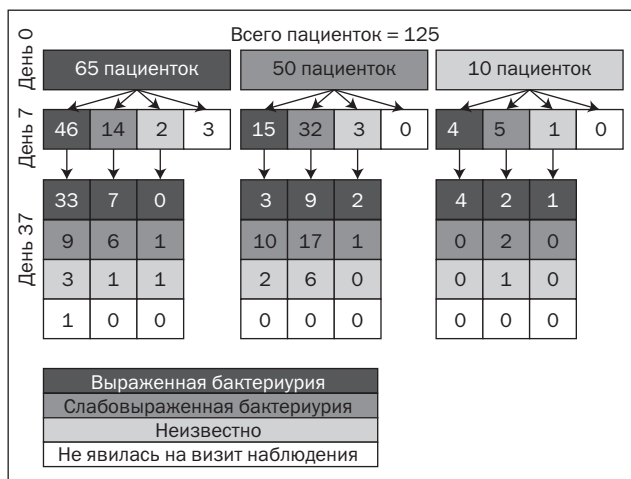


Рисунок 5. Изменения в статусе бактериурии у пациенток в ходе клинического исследования. Число пациенток с выраженной, слабовыраженной и неидентифицированной бактериурией на день 0, 7 и 37 соответственно и изменения в статусе бактериурии в ходе клинического исследования (полная выборка для анализа, n = 125). В случае неидентифицированной бактериурии или отсутствия роста проведение бактериального анализа не представлялось возможным

ненных Штатах острый цистит является причиной 3,6 млн визитов женщин в возрасте 18–75 лет к специалистам. В связи с этим прямые затраты составляют 1,6 млрд долларов [25]. Большинство острых инфекций нижних отделов мочевых путей (острый бактериальный цистит) протекают без осложнений. Для них нехарактерны признаки и симптомы инфекций верхних отделов мочевых путей (лихорадка, озноб, боли в пояснице) или другие проявления, указывающие на высокий риск инфекций верхних отделов мочевых путей или осложненных инфекций (сахарный диабет, беременность, иммуносупрессия, пиелонефрит в анамнезе, структурные аномалии мо-

чевых путей). После первичной инфекции у многих женщин возникают спорадические либо частые рецидивы. *E.coli* вызывает 70–90 % эпизодов острых НИМП, реже рецидивы вызывает *Staphylococcus saprophyticus*, в основном у молодых девушек. Стандартное лечение включает в себя антибактериальную терапию, при которой частота побочных реакций составляет 7–40 % для триметоприма, 0–40 % для нитрофурантоина, 7–21 % для норфлоксацина и 13 % для ципрофлоксацина [25]. Длительность лечения антибиотиками по данному показанию, как правило, непродолжительная: в плацебо-контролируемом клиническом исследовании отмечалось выраженное быстрое благоприятное влияние на течение симптомов и бактериологические показатели при лечении НИМП нитрофурантоином в течение 3 дней по сравнению с плацебо. После последующего 2-недельного периода наблюдения не отмечалось статистически значимых различий [21]. Кроме того, применение антибиотиков может принести вред пациенткам с бессимптомной бактериурией. В исследовании, проведенном Cai и соавторами [26], было сделано заключение, что нецелесообразно применять антибиотики у молодых пациенток с бессимптомной бактериурией из-за возможного защитного эффекта колонизирующих бактерий. Рассматривается возможность только симптоматического лечения острых НИМП. Bleidorn и соавторы получили аналогичные результаты при применении ибупрофена и ципрофлоксацина в отношении исхода симптоматики заболевания в пилотном исследовании; однако у одной трети пациенток из группы ибупрофена в течение первой недели отмечался рецидив [5].

Таким образом, необходимы альтернативные методы лечения, помимо антибиотиков. Клюква, давно предлагаемая для профилактики острого цистита, содержит проантоцианидины, которые подавляют присоединение уропатогенов к эпителию [27]. 200–500 мг клюквенного сока или таблетки с

Таблица 6. Изменения спектра бактериурии

	День 0		День 7		День 37	
	N	%	N	%	N	%
Пациентки	125	100	122	100	121	100
Пациентки с выраженной бактериурией	65	52,0	65	53,3	61	50,4
Всего изолятов	87	100	83	100	79	100
<i>E.coli</i>	35	40,2	36	43,4	31	39,2
<i>Klebsiella</i> spp.	4	4,6	4	4,8	4	5,1
<i>Proteus</i> spp.	3	3,4	2	2,4	5	6,3
Другие <i>Enterobacteriaceae</i>	1	1,1	3	3,6	2	2,5
Энтерококки	34	39,1	28	33,7	32	40,5
Стафилококки	4	4,6	4	4,8	3	3,8
Стрептококки	1	1,1	2	2,4	0	0,0
Другие грамположительные бактерии	5	5,7	4	4,8	2	2,5

Примечание: количество (N) и процент (%) пациенток с выраженной бактериурией (> 10³ КОЕ/мл) на день 0, 7 и 37 и соответствующий спектр уропатогенов.

его концентратом снижают риск симптоматических рецидивов на 12–20 %, однако данный метод не подходит для лечения нИМП [28].

Что касается текущего статуса способов лечения нИМП, данное исследование было проведено с целью оценки профиля безопасности препарата Канефрон® Н и влияния неантибактериальной терапии на ход нИМП. Порог выраженной бактериурии варьирует между 10^3 и 10^5 КОЕ/мл в зависимости от уропатогенов, пола пациента и типа пробы мочи [7], поэтому для данного исследования были выбраны пороги 10^4 и 10^3 КОЕ/мл. Критерии включения и исключения хорошо соответствовали заданному показанию, о чем свидетельствует то, что лишь 2,4 % пациентов принимали антибиотики.

В исследовании частота излечения при применении препарата Канефрон® Н составляла 71,2 % после 7 дней лечения и 85,6 % после 37 дней наблюдения (FAS, $n = 125$), что было намного выше, чем показатели, установленные для спонтанного выздоровления [6–8, 21–26]. Это говорит об эффективности препарата Канефрон® Н. Трехдневное лечение нитрофурантоином не привело к значимым различиям в симптоматике по сравнению с пациентками, не получавшими лечения, по прошествии 14 дней [21]. Напротив, симптоматический и противовоспалительный эффект сохранялся до 4 недель после окончания 7-дневного лечения препаратом Канефрон® Н (рис. 4, табл. 4 и 5).

В недавно проведенном метаанализе 464 исследований нИМП у женщин частое мочеиспускание и дизурия имели положительную корреляцию с бактериурией [29], что подтверждает симптоматический и противовоспалительный эффект препарата

Канефрон® Н в данном исследовании. С другой стороны, бессимптомная бактериурия не всегда требует применения антибиотиков, даже у пациентов с рецидивирующим циститом [3, 26].

При ИМП микроорганизм, присоединяясь к уротелию мочевого пузыря, вызывает воспалительную реакцию. Возникает гиперактивность мочевого пузыря, что обуславливает частое мочеиспускание и боль. Канефрон® Н обладает существенной антиадгезивной и противовоспалительной активностью, вероятно модулируя гиперактивность мочевого пузыря, облегчая его функцию и препятствуя адгезии *E.coli*, что подтверждалось в ходе нескольких экспериментов *in vitro* и *in vivo* [30, 31]. Бактериальный спектр у пациенток с выраженной бактериурией практически не менялся в ходе лечения и периода наблюдения в данном исследовании (табл. 6), что говорит об отсутствии прямого антимикробного эффекта препарата. Это может свидетельствовать в пользу концепции о процессе иммунной адаптации между уропатогеном и присоединяющимся микроорганизмом. Быстрое разрешение симптомов нИМП при лечении препаратом Канефрон® Н подтверждает предположение о том, что многочисленные фармакодинамические цели данного препарата подходят для лечения нИМП.

Заключение

Канефрон® Н обладал хорошей переносимостью и был безопасен. О развитии НР и СНЯ не сообщалось. Частота полного излечения составила 71,2 % на день 7 и 85,6 % на день 37 (FAS, $n = 125$). О значительном улучшении свидетельствовали как суммарный балл, так и балльная оценка каждого отдельного симптома на день 7 и день 37. Лишь 2,4 % пациенток по-

Таблица 7. Изменения симптоматики у пациенток с дня 7 по день 37, классифицированные по статусу выраженной бактериурии

		День 7		День 37	
		N	%	N	%
Всего ($n = 125^a$)	Клиническое излечение	89	73,0	107	88,4
	Улучшение	24	19,7	10	8,2
	Лечение неэффективно	9	7,3	4	3,3
< 10^3 КОЕ/мл ($n = 50$)	Клиническое излечение	44	88,0 ^b	49	98,0 ^b
	Улучшение	5	10,0	1	2,0
	Лечение неэффективно	1	2,0	0	0,0
$\geq 10^3$ КОЕ/мл ($n = 62$)	Клиническое излечение	39	62,9 ^b	48	77,4 ^b
	Улучшение	16	25,8	9	14,5
	Лечение неэффективно	7	11,3	4	6,5
Неизвестно ($n = 10$)	Клиническое излечение	6	60,0	10	100,0
	Улучшение	3	30,0	0	0,0
	Лечение неэффективно	1	10,0	0	0,0

Примечания: число (N) и процент (%) пациенток с симптомами, оцениваемыми как «клиническое излечение», «улучшение» и «лечение неэффективно» на день 7 и 37, у всех пациенток, разделенных на подгруппы с выраженной бактериурией ($\geq 10^3$ КОЕ/мл) или без нее (< 10^3 КОЕ/мл) (полная выборка для анализа, $n = 125$); ^a — не пришли на визит наблюдения: 3 пациентки на 7-й день и 4 пациентки на 37-й день; ^b — различия между пациентками с выраженной бактериурией и без нее статистически значимы (критерий хи-квадрат; $p < 0,005$) на день 7 и 37.

требовались антибиотики в ходе 7-дневного лечения. Ни у одной пациентки из числа тех, для кого было отмечено клиническое излечение на день 7, не были зарегистрированы рецидивы до дня 37. Дальнейшее разрешение симптомов продолжалось в течение 4 недель после окончания лечения в отличие от многих антибактериальных препаратов. Поскольку данное исследование было проведено с целью оценки безопасности препарата Канефрон® Н, невозможно определенно заявлять о его эффективности, однако быстрое разрешение симптомов нИМП при лечении данным препаратом говорит о его эффективности, что нуждается в дальнейшем изучении. В данном исследовании сделан акцент на безопасном применении и возможности использования неантибактериального терапевтического подхода в виде препарата Канефрон® Н, и оно служит обоснованием к проведению крупномасштабного контролируемого клинического исследования с целью подтверждения роли данного препарата в лечении острых нИМП.

Конфликт интересов

Дмитрий Иванов, Татьяна Костиненко, Лилия Мартынюк и Николай Колесник — исследователи в данном исследовании, спонсором которого выступила компания «Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия.

Дмитрий Иванов также является представителем-лектором компании «Бионорика».

Дмитрий Абрамов-Соммарива, Катрин Мориц и Херберт Эскеттер являлись сотрудниками компании «Бионорика».

Курт Г. Набер: «Базилеа» (исследователь, консультант), «Байер» (представитель), «Бионорика» (исследователь, консультант, научные публикации, лектор), «Берингер Ингельхайм» (консультант), «Кубист/МСД» (консультант), «Даичи Санкио» (представитель, научные публикации), «Галенус» (консультант), «Лео Фарма» (консультант, представитель), «Мелинта» (консультант), «МерЛион» (исследователь, консультант, научные публикации), «ОМ Фарма/Вифор» (исследователь, консультант, лектор, научные публикации), «Паратек» (консультант), «Ремпекс Фарм» (консультант), «Розен Фарма» (исследователь, консультант, научные публикации, лектор), «Сионоги» (консультант), «Замбон» (исследователь, консультант, лектор).

Авторы

КН, ДАС, ГЭ и КМ планировали дизайн исследования, проводили анализ и обзор результатов исследования. ДИ, НК, ТК и ЛМ выполняли клиническую часть исследования и сбор данных. Все авторы ознакомились и утвердили конечную версию статьи.

Признательность

Мы хотим выразить признательность всем участвующим клиническим сайтам за их ответственное и успешное выполнение данного клинического исследования.

Колесник Николай, государственное предприятие «Институт нефрологии НАМН Украины», ул. Дегтяревская, 17-Б, 04050, Киев, Украина.

Лесовой Владимир, Региональный клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, Московский проспект, 195, 61037, Харьков, Украина.

Пирогов Виктор, Национальный институт урологии Национальной академии медицинских наук Украины, ул. Ю. Коцюбинского, 9а, 04053, Киев, Украина.

Антонян Игорь, заведующий кафедрой урологии ХМАПО на базе кафедры урологии поликлиники «Доктор Алекс», ул. Воробьева, 4, 61057, Харьков, Украина.

Иванов Дмитрий, коммунальное предприятие Киевского областного совета «Киевская областная клиническая больница», ул. Багговутовская, 1, 04107, Киев, Украина.

Костиненко Татьяна, Центр нефрологии и диализа, Николаевская областная клиническая больница, ул. Киевская, 1, 54058, Николаев, Украина.

Мартынюк Лилия, кафедра нефрологии Тернопольского медицинского университета, Тернопольская областная клиническая больница, ул. Клиническая, 1, 46002, Тернополь, Украина.

Люлько Алексей, заведующий кафедрой урологии Запорожской медицинской академии последипломного образования (ЗМАПО), урологический кабинет Запорожской областной клинической больницы, ул. Ореховское шоссе, 10, 69600, Запорожье, Украина.

Костев Федор, заведующий кафедрой урологии/нефрологии Одесского государственного медицинского университета, урологический отдел № 1/№ 2, больница № 10, ул. Малиновского, 61, 65074, Одесса, Украина.

Мы выражаем признательность контрактно-исследовательской организации «Харрисон клиникал рисерч» за огромный вклад в разработку проекта.

Мы благодарим Jorg Michael Schierholz, Штарнберг, Германия, за его поддержку в медицинских и научных вопросах, а также неоценимые комментарии в процессе подготовки рукописи.

Мы очень благодарны Christine Neubauer, Martina Holler, Mirjam Rittmeyer, Patrick Dubovy, Hubert Steindl, «Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия, за расширенную поддержку в проведении исследования и успехе рукописи.

Учреждения

¹Киевская областная клиническая больница, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

²Бионорика СЕ, Кершенштейнер, 11-15, 92318, Ноймаркт, Германия

³Прелат-Отто-Мюллер-Плац 2, 50670, Кельн, Германия

⁴Центр нефрологии и диализа, Николаевская областная больница, ул. Киевская, 11, 54058, Николаев, Украина

⁵Тернопольская областная клиническая больница, ул. Клиническая, 1, 46002, Тернополь, Украина

⁶Институт нефрологии НАМН Украины, ул. Дегтяревская, 17-В. 04050, Киев, Украина

⁷Карл-Бикледер Штрассе 44с, 94315, г. Штраубинг, Германия

Список літератури

1. Little P., Moore M.V., Turner S., Rumsby K., Warner G., Lowes J.A. et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial // *BMJ*. — 2010. — № 340. — P. 199. — Doi:10.1136/bmj.c199.
2. Dingermann T., Loew D. *Urologika // Phytopharmakologie*. — Stuttgart. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2003. — P. 250-258.
3. Wagenlehner F.M.E., Weidner W., Naber K.G. An update on uncomplicated urinary tract infections in women // *Current Opinion in Urology*. — 2009. — № 19. — P. 368-74.
4. S3 Guideline (S3 Leitlinie) AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten.
5. Scottish intercollegiate Guidelines network (SIGN) management of suspected urinary tract infections in adult // *A national clinical guideline, SIGN Publication*. — 2006. — № 88.
6. Bleidorn J., Gagyor I., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? — Results of a randomized controlled pilot trial // *BMC Medicine*. — 2010. — № 8. — P. 30.
7. Ferry S.A., Holm S.E., Sienlund H., Lundholm R., Monsen T.J. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study // *Scand. J. Inf. Dis.* — 2004. — № 36. — P. 296-301.
8. Jolleys J.V. The reported incidence of urinary symptoms in women in one rural general practise // *Brit. J. Gen. Pract.* — 1990. — № 40. — P. 335-7.
9. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in eastern europe and central asia // *Research and reports in Urology*. — 2013. — № 5. — P. 39-46.
10. EMEA, HMPC. Community herbal monograph on *Centaurium erythraea* rafn, herba. EMEA/HMPC/105536/2008, 12 March 2009.
11. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), *Centaurii herba (Centaurium herb) // ESCOP Monographs. 2nd ed.* — Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2003. — P. 70-73.
12. Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E., Holzgrabe U., Keller K., Reichling J., Schulz V. *Centaurium // Hager Handbuch. 6th ed.* — Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2007 — P. 159-168.
13. Claisse R. *Drogues de la Pharmacopoeie traditionnelle de la region de Rabat-Sale // Plantes medicinales et phytotherapie*. — 1989. — T. XXIII, № 4. — P. 315-331.
14. Fournier. *Centauree Jaune // Le livre des Plantes Medicinales et Veneneuses de France*. — 1947. — P. 324-327.
15. German Commission E monograph for *Levistici radix // Bundesanzeiger*. — 1 June 1990. — № 101.
16. Willuhn G. *Levistici radix, Liebstockelwurz / Ed. by Wichtl M. // Teedrogen. 4th ed.* — Stuttgart. Wiss. Verlagsgesellschaft, 2002. — P. 335-337.
17. EMA, HMPC. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis L., folium*. EMA/HMPC/13633/2009, 15 July 2010.
18. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), *Rosmarini folium (Rosemary leaf) // ESCOP Monographs. 2nd ed.* — Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2003. — P. 429-436.
19. British Herbal Medicines Association. *Rosmarinus. // British Pharmacopoeia*. — 1983. — P. 180-181.
20. Fluck. *Romarin // Petit Guide panoramique des Herbes Medicinales*. — 1973. — P. 124.
21. Christaensen T.C., De Meyere M., Verschraegen G., Peersmann W., Heytens S., De Maeseneer J.M. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women // *Brit. J. Gen. Pract.* — 2002. — № 52. — P. 729-43.
22. Rubin R.H., Beam Jr T.R., Stamm W.E. An Approach to Evaluating Antibacterial Agents in the Treatment of Urinary Tract Infection // *Clin. Infect. Dis.* — 1992. — № 14. — S246-51.
23. Malterud K., Baerheim A. Peeing Barbed Wire. Symptom Experiences in Women With Lower Urinary Tract Infection // *Scand. J. Prim. Health Care*. — 1999. — № 17. — P. 49-53.
24. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials // *J. Infect.* — 2009. — № 58(2). — P. 91-102.
25. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women // *NEJM*. — 2003. — № 349(3). — P. 259-266.
26. Cai T., Mazzoli S., Mondaini N., Meacci F., Nesi G., Delia C. et al. The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — № 55(6). — P. 771-7.
27. Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B., Vorsa N. A-type proanthocyanidine trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated E.coli // *J. Nat. Prod.* — 2000. — № 63. — P. 1225-1228.
28. Kontiokari T., Sundquist K., Nuutinen M., Pokka T., Koskela M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women // *BMJ*. — 2001. — № 322. — P. 1571.
29. Bent S., Nallamothu B.K., Simel D.L., Fihn S.D., Saint S. Does these women have an acute uncomplicated UTI? // *JAMA*. — 2002. — № 287. — P. 2701-10.
30. Brenneis C., Kunstle G., Haunschild J. Spasmolytic activity of Canephron® N on the contractility of rat and human isolated urinary bladder. — Abstract 2012, 13th International Congress of the Society for Eihnoparmacology.
31. Kunstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. — Abstract 2013, 28th European Association of Urology Congress (poster presentation). Poster No. 671, Session 55: From bench to bedside in pain and OAB.

Вперше опубліковано в журналі
Clinical Phytoscience. — 2015. — № 1(7) ■

Іванов Д.¹, Абрамов-Соммаріва Д.², Моріц К.², Ескеттер Г.³, Костиненко Т.⁴, Мартинюк Л.⁵, Колесник Н.⁶, Курт Г. Набер⁷

¹Київська обласна клінічна лікарня

²«Біонорика», м. Ноймаркт, Німеччина

³Кельн, Німеччина

⁴Центр нефрології та діалізу, Миколаївська обласна лікарня

⁵Тернопільська обласна клінічна лікарня

⁶Інститут нефрології НАМН України, м. Київ

⁷Штраубінг, Німеччина

ВІДКРИТЕ НЕКОНТРОЛЬОВАНЕ БАГАТОЦЕНТРОВЕ ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ КАНЕФРОНУ® Н У ЛІКУВАННІ НЕУСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Резюме. Обґрунтування. Незважаючи на зростання поширеності резистентності бактерій до антибіотиків і можливих небажаних реакцій (НР), при неускладнених інфекціях нижніх відділів сечових шляхів (НІСШ), як правило, застосовують антибіотики. Канефрон® Н, рослинний лікарський препарат,

був досліджений на предмет його безпеки та ефективності у жінок з НІСШ.

Методи дослідження. Відкрите нерандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження за участю 125 пацієнток європейської раси, які страждають від НІСШ, зі значенням сумарного

показника, що враховує тяжкість дизурії, частоту сечовипускання і невідкладних позивів до сечовипускання (кожен симптом оцінювався за шкалою від 0 до 4), не менше ніж 6. Пацієнтки отримували 3 × 2 драже препарату Канефрон® Н протягом 7 днів. Оцінку симптомів самі пацієнтки проводили щодня, дослідник — на день 0, 7 і 37. Первинна кінцева точка — частота НР в ході лікування. Вторинні кінцеві точки — досягнення клінічного виліковування (вираженість основних симптомів не перевищує 1, тобто слабо виражені) на 7-й день, тяжкість симптомів нІСШ на 7-й і 37-й дні, виникнення необхідності лікування антибіотиками до 7-го дня, тривалість симптомів нІСШ і число ранніх рецидивів. Зміни лабораторних даних (аналіз сечі за допомогою тест-смужок; аналіз крові і сечі в центральній лабораторії) аналізували описовим методом. Потім проводилися *post hoc* аналізи отриманих результатів.

Результати. Жодна з 19 НР, зареєстрованих в ході дослідження, не мала відношення до препарату і не характеризувалася як серйозна. Частота позитивної відповіді на лікування становила 71,2 % на день 7 і 85,6 % на день 37 (серед усіх

пацієнтів, включених у дослідження, $n = 125$) зі значним поліпшенням стану (значуще зниження вираженості всіх симптомів: $p < 0,001$ для кожного). Лише 2,4 % пацієнток потрібні були антибіотики під час лікування, і в жодній пацієнтки не зазначалися рецидиви до дня 37. Середні зміни в основних симптомах на день 7 і 37 порівняно з днем 0 становили: $-1,9/-2,3$ (дизурія); $-1,8/-2,4$ (частота); $-1,6/-1,9$ (невідкладні позиви). Симптоматичне поліпшення супроводжувалося зниженням вмісту нітритів, лейкоцитів і еритроцитів з дня 0 по день 7 і 37.

Висновки. Дане дослідження підтвердило безпеку і можливість ефективного застосування терапії без призначення антибіотиків з використанням препарату Канефрон® Н і служить обґрунтуванням для проведення великомасштабного контрольованого клінічного дослідження.

Регістрація дослідження: Eudra CT № 2011-000838-11. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01478620.

Ключові слова: Канефрон® Н, неускладнені інфекції сечових шляхів, рослинний препарат, клінічне дослідження, безпека, ефективність.

Ivanov D.¹, Abramov-Sommariva D.², Moritz K.², Eskötter H.³, Kostynenko T.⁴, Martyniuk L.⁵, Kolesnik N.⁶, Kurt G. Naber⁷

¹Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

²Bionorica, Neumarkt, Germany

³Cologne, Germany

⁴Centre of Nephrology and Dialysis, Mykolaiv Regional Hospital, Mykolaiv, Ukraine

⁵Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

⁶Institute of Nephrology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁷Straubing, Germany

AN OPEN LABEL, NON-CONTROLLED, MULTICENTRE, INTERVENTIONAL TRIAL TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CANEPHRON® N IN THE MANAGEMENT OF UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Summary. Background. Despite of increasing prevalence of bacterial resistance to antibiotics and possible adverse drug reactions (ADRs), uncomplicated lower urinary tract infections (uUTIs) are usually treated with antibiotics. Canephron® N, a herbal medicinal product, was now investigated for safety and efficacy in women suffering from uUTI.

Methods of research. In an open-label, non-randomized, multicentre clinical trial 125 Caucasian female patients suffering from uUTI with a sum score of at least 6 for the symptoms dysuria, frequency and urgency (each rated 0–4) were enrolled. Patients were treated with 3 × 2 tablets Canephron® N for seven days. Symptom assessment was performed by the patient on a daily basis and by the investigator at day 0, day 7, day 37. Primary endpoint was the incidence of ADRs during the treatment. Secondary endpoints were clinical cure (none of the main symptoms scored as worse than mild (1)) on day 7, severity of uUTI symptoms on day 7 and day 37, patients requiring antibiotic treatment until day 7, duration of uUTI symptoms and patients with early recurrence. Changes in safety data (dipstick analysis of urine; analysis of blood and urine in

a central laboratory) were analysed descriptively. Further *post hoc* analyses were performed.

Results. None of 19 adverse events within the study period was considered as drug-related or serious. The responder rate was 71.2 % on day 7 and 85.6 % on day 37 (full analysis set, $N = 125$) with a significant improvement of all symptoms (all: $p < 0.001$). Only 2.4 % of patients required antibiotics during the treatment period and none of the patients met the definition of recurrence until day 37. The mean changes of the main symptoms on day 7 and day 37 compared to day 0 were: $-1.9/-2.3$ (dysuria); $-1.8/-2.4$ (frequency); $-1.6/-1.9$ (urgency). Symptomatic improvement was accompanied by decreased nitrite, leukocytes as well as erythrocyte levels from day 0 to day 7 and day 37.

Conclusions. This trial emphasises the safe usage and efficacious opportunity of a non-antibiotic therapy approach with Canephron® N and fully justifies a large-scale controlled clinical trial.

Trial registration: Eudra CT nr. 2011-000838-11. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01478620.

Key words: Canephron® N, uncomplicated urinary tract infections, herbal drug, clinical trial, safety, efficacy.