

ИВАНОВ Д.Д., КУШНИРЕНКО С.В.

Кафедра нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРЕПАРАТА КАНЕФРОН Н ПРИ ОСТРЫХ ЦИСТИТАХ У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение

Инфекции мочевой системы, в том числе циститы, занимают 2–3-е место среди всех микробных заболеваний детского возраста. При наличии провоцирующих факторов заболевание у девочек склонно к рецидивированию, особенно при отсутствии адекватной профилактической терапии. Поскольку длительное применение антибиотиков и уроантисептиков с противорецидивной целью ограничено (особенно когда нет явных и однозначных факторов риска), актуальным является изучение возможности применения с данной целью комплексного растительного препарата Канефрон® Н [1–4]. Ранее проведенные исследования по применению препарата Канефрон® Н при лечении пиелонефрита на фоне сахарного диабета 2-го типа позволили установить, что его профилактический потенциал сопоставим с применением профилактических доз уроантисептиков [5]. Вместе с тем возможности терапии Канефроном Н при остром цистите у детей ранее не изучались.

Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) — комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий стандартизованные фитонинговые экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Комплекс биологически активных веществ (фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, флавоноиды и др.) определяет фармакологические эффекты препарата. Канефрон® Н оказывает мягкое диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, вазодилатирующее и антибактериальное действие, поддерживая физиологическую рН мочи. Улучшение кровоснабжения почек и лоханок обеспечивает увеличение концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче, что ведет к повышению эффективности антибактериальной терапии.

Вышеперечисленные свойства Канефрона Н определили его патогенетическую обоснованность

в лечении и профилактике детей с острым циститом.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования являлась оценка лечебного и профилактического потенциала препарата Канефрон® Н (производитель «Бионорика», Германия) при острых циститах у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность исследуемого препарата в сокращении сроков купирования острой симптоматики цистита у детей.
2. Изучить эффективность исследуемого препарата в сокращении числа рецидивов заболевания.

Дизайн исследования

Тип исследования

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, рандомизированное, проспективное, моноцентровое, контролируемое, не слепое, в параллельных группах.

Описание исследования

Настоящее исследование выполнялось в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к клиническим испытаниям. В исследовании принимали участие 60 больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике кафедры нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и соответствующих критериям включения/исключения.

Каждому субъекту исследования был присвоен порядковый номер включения в данное испытание,

© Иванов Д.Д., Кушниренко С.В., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

который был внесен в Индивидуальную регистрационную форму.

Пациенты были привлечены к клиническому исследованию после получения письменного информированного согласия родителей пациента на участие в испытании.

Каждый пациент получал назначенное лечение в соответствии с инструкцией к препарату. До начала исследования и в его конце каждый испытуемый проходил клинико-лабораторное обследование в соответствии с приведенной ниже схемой.

Все данные обследования пациентов вносились в Индивидуальную регистрационную форму больного и истории болезни.

Данные, определяемые как критерии эффективности и переносимости, оценивались по предлагаемой в соответствующем разделе шкале, статистически обрабатывались и сравнивались до и после лечения. На основании полученных результатов делались выводы об эффективности и безопасности исследуемого препарата.

Данные клинических и лабораторных исследований статистически обработаны методом вариационной статистики с учетом непараметрического критерия χ^2 и представлены в форме таблиц. Для оценки достоверности полученных результатов принят уровень значимости $p < 0,05$.

Индивидуальная регистрационная форма, информированное согласие родителей пациента на участие в испытаниях, списки пациентов и истории болезни сохраняются в архиве клинического учреждения, в котором проводилось исследование.

График исследования

Длительность исследования для каждого пациента составила 3 месяца. Общая продолжительность исследования — 3 месяца.

Критерии досрочного прекращения исследования:

- выяснившиеся фармако-токсикологические свойства препарата, ведущие к ухудшению соотношения польза/риск;
- возникновение серьезных побочных эффектов в первые дни испытания у большинства больных;
- невозможность проводить исследование в соответствии с протоколом.

Описание исследуемого препарата

Название: Канефрон® Н.

Активное вещество: 1 мл капель содержит: трава золототысячника — 6 мг, корень любистка — 6 мг, листья розмарина — 6 мг.

Лекарственная форма: капли для приема внутрь во флаконах по 100 мл.

Изготовитель: «Бионорика СЕ», Германия.

Базовая терапия

В качестве базовой терапии пациенты (60 человек) получали стандартную терапию антибиотиком

цефиксим в возрастных дозировках (8 мг/кг/сутки) в течение 3 дней.

Выбор испытуемых Количество субъектов испытания

В исследовании принимали участие 60 детей.

Критерии включения:

- пациенты (дети) 3–12 лет;
- диагноз: острый цистит.

Критерии исключения:

- пороки развития мочевыделительной системы;
- индивидуальная непереносимость компонентов Канефрона Н;
- наличие хронической микробно-воспалительной патологии МВС;
- участие в любом другом клиническом испытании.

Условия выбывания пациентов из исследования:

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период исследования;
- несоблюдение режима лечения исследуемым препаратом;
- отказ родителей пациента от участия в исследовании.

Лечение

Лечение исследуемым препаратом

Основная группа (30 пациентов) получала Канефрон® Н в возрастных дозировках в течение антибиотикотерапии (3 дня) и затем 3 месяца в виде профилактического лечения. Дети в возрасте 3–5 лет получали Канефрон® Н (производитель «Бионорика СЕ», Германия) по 15 капель 3 раза в сутки, старше 5 лет — по 25 капель 3 раза в сутки. Группа сравнения (30 пациентов) получала только стандартную терапию антибиотиком в течение 3 дней без последующей профилактической терапии Канефроном Н.

Сопутствующее лечение

Не использовалось.

Проведение испытания и используемые методы Набор пациентов

Набор испытуемых осуществлялся из числа пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении и соответствующих критериям включения/исключения.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом случайных цифр.

Методы обследования

Для оценки терапевтической эффективности и переносимости исследуемого препарата пациентам проводили обследование с применением следующих методов:

- объективное обследование;
- сбор анамнеза;
- опрос;
- УЗИ;
- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, гематокрит, СОЭ);
- общий анализ мочи (белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли, слизь);
- бактериологическое исследование мочи.

В табл. 1 приведена схема обследования больного.

Оценка эффективности и переносимости

Критерии эффективности:

- сокращение времени купирования острой симптоматики цистита в основной группе по отношению к группе сравнения;
- сокращение числа (риска) рецидивов цистита в основной группе по отношению к группе сравнения.

Оценка эффективности

Оценка эффективности препарата проводилась исследователем по следующей шкале:

- **эффективен** — ликвидация дизурии к 3-му дню лечения острого цистита и отсутствие рецидива заболевания в течение 3 месяцев профилактического лечения;
- **неэффективен** — сохранение дизурических явлений свыше 3 дней лечения острого цистита и наличие рецидива заболевания в течение 3 месяцев профилактического лечения.

Оценка переносимости

Переносимость препарата оценивалась на основании симптомов и субъективных ощущений, сообща-

емых больным и его родителями, и объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Переносимость препарата оценивалась исследователем в баллах по следующей шкале.

Балльная оценка переносимости препарата:

- 1 балл: хорошая (не отмечаются побочные эффекты);
- 2 балла: удовлетворительная (наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата);
- 3 балла: неудовлетворительная (имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного и требующий отмены препарата).

Этические и правовые аспекты исследования

Основные принципы

Данное клиническое испытание проводилось в соответствии с Законом Украины «О лекарствах» и принципами Хельсинкской декларации и ICHGCP.

Получение информированного согласия

Родители пациентов, являющихся потенциальными участниками испытания, проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом препарате, а также о побочных эффектах, связанных с применением препарата. Родителям пациентов была предоставлена письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в «Информации для пациента». Родители всех пациентов, включенных в исследование, дали письменное согласие на участие своих детей в испытании.

Результаты клинического исследования

Моноцентровое открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование

Таблица 1. Регистрация данных обследования больного

Вид исследования	Дни исследования		
	0	3	90
Оценка соответствия пациента критериям включения	*		
Получение письменного согласия родителей пациента	*		
Объективное обследование	*	*	*
Общий анализ крови	*		
Общий анализ мочи	*	*	*
Бактериологически посев мочи	*	*	*
Регистрация субъективных жалоб больного	*	Ежедневно	
Регистрация побочных эффектов		*	*
Оценка эффективности		Ежедневно	*
Оценка переносимости		Ежедневно	*

в параллельных группах проведено с участием 60 пациентов женского пола в возрасте от 3 до 12 лет, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделении нефрологии на базе Киевской городской детской клинической больницы № 1.

Средний возраст пациентов составил $5,2 \pm 0,4$ года.

Пациенты основной группы ($n = 30$) с острым циститом получали этиотропную антибактериальную терапию — цефиксим в возрастных дозировках (8 мг/кг/сутки) в течение 3 дней и Канефрон® Н как в период основного лечения, так и в виде профилактической дозы. Пациенты группы сравнения ($n = 30$) получали только этиотропную антибактериальную терапию без применения Канефрона Н и без последующего его назначения в качестве профилактической дозы.

В результате проведенного исследования были получены следующие данные.

Этиологическим фактором острого цистита у детей в 76,7 % случаев являлась *E.coli*, в 8,3 % случаев — *Kl.pneumoniae*, в 5 % — *Pr.vulgaris* и *Pr.mirabilis* соответственно. У 3 пациентов (5 %) этиологический фактор острого цистита не установлен. Данные представлены в табл. 2.

При сравнительной оценке эффективности антибактериальной терапии в сочетании с Канефроном Н (основная группа) и без Канефрона Н (группа сравнения) отмечалось достоверное сокращение времени купирования острой симптоматики цистита у пациентов, получавших в комплексном лечении Канефрон Н ($p\chi^2 < 0,05$). К концу 2-х суток лечения в основной группе, получавшей кроме традиционной антибактериальной терапии Канефрон® Н, ликвидация дизурических явлений зарегистрирована у 28 пациентов (93,3 %) по сравнению с группой контроля, где соответствующий показатель составил 70 % (21 пациент). Данные представлены в табл. 3.

Использование Канефрона Н в сочетании с антибактериальной терапией привело к ликвидации бактериурии на 3-и сутки лечения у 93,3 % пациентов в отличие от группы сравнения, где аналогичный показатель составил 76,7 % пациентов. Через 3 месяца динамического наблюдения при проведении контрольного бактериологического посева мочи наличие бактериурии зарегистрировано у 3,3 % пациентов основной группы и 26,7 % пациентов группы сравнения ($p\chi^2 < 0,05$) (табл. 4).

Сравнение эффективности традиционной терапии и традиционной терапии в сочетании с Канефроном Н по критерию «сокращение числа (риска) рецидивов цистита» представлено в табл. 5.

Приведенные в табл. 5 данные иллюстрированы рис. 1.

Приведенные в табл. 5 данные свидетельствуют о достоверном снижении частоты рецидивов цистита у пациентов, получавших Канефрон® Н в виде профилактического лечения на протяжении 3 месяцев, в сравнении с пациентами, не получавшими Канефрон® Н ($p\chi^2 < 0,05$). На протяжении 3-месячного профилактического курса лечения Канефроном Н сохранение ремиссии отмечено у 96,7 % пациентов основной группы в отличие от группы сравнения, где отсутствие реинфекции зарегистрировано у 76,7 % больных в течение аналогичного периода наблюдения.

Побочные эффекты препарата

Побочные эффекты со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и системы кроветворения у больных не отмечались. Только у 2 пациентов основной группы зафиксировано появление незначительной аллергической сыпи, не требовавшей отмены препарата.

Таблица 2. Этиология острого цистита у детей

Микроорганизмы	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)		Общее количество пациентов (n = 60)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>E.coli</i>	22	73,3	24	80	46	76,7
<i>Kl.pneumoniae</i>	3	10	2	6,7	5	8,3
<i>Pr.vulgaris</i>	2	6,7	1	3,3	3	5
<i>Pr.mirabilis</i>	1	3,3	2	6,7	3	5
Не определены	2	6,7	1	3,3	3	5

Таблица 3. Результаты купирования острой симптоматики цистита к исходу 2-х суток лечения

Группа	Отсутствие дизурии	Дизурия	Общее количество больных	χ^2
Основная (Канефрон® Н)	28	2	30	4,007421*
Сравнения (без Канефрона Н)	21	9	30	
Всего	49	11	60	

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с группой сравнения, $p\chi^2 < 0,05$.

Таблиця 4. Результати бактериологічного посеву мочи в динаміці спостереження

Бактериурия	Основная группа (n = 30)				Группа сравнения (n = 30)			
	На 3-и сутки		Через 3 месяца		На 3-и сутки		Через 3 месяца	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Наличие	2	6,7	1	3,3	7	23,3	8	26,7
Отсутствие	28	93,3	29	96,7	23	76,7	22	73,3*

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с группой сравнения, $p\chi^2 < 0,05$.

Таблиця 5. Число рецидивов цистита к концу 3-месячного периода наблюдения

Группа	Сохранение ремиссии	Рецидив	Общее количество больных	χ^2
Основная (Канефрон® Н)	29	1	30	3,605769*
Сравнения (без Канефрона Н)	23	7	30	
Всего	52	8	60	

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с группой сравнения, $p\chi^2 < 0,05$.

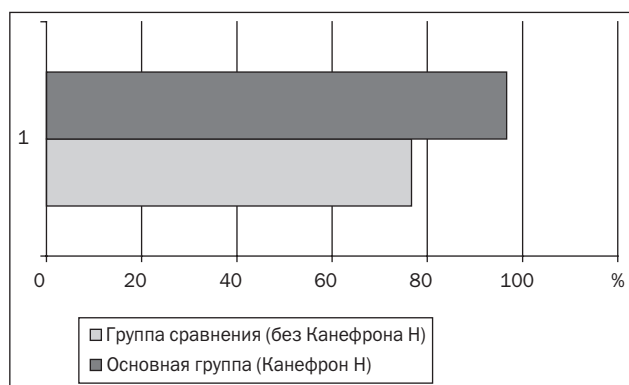


Рисунок 1. Эффективность 3-месячного профилактического лечения инфекции нижних мочевых путей с применением Канефрона Н и без него по критерию «сохранение ремиссии»

Переносимость препарата

Оценка переносимости препарата Канефрон® Н документирована нами как удовлетворительная. Пациенты и их родители отмечали удобство и простоту применения препарата Канефрон® Н.

Выводы

1. Назначение Канефрона Н в комплексе с антибактериальными препаратами ускоряет регрессию симптомов острого цистита у 93,3 % детей в сравнении с традиционной терапией (70 %).

2. Использование препарата Канефрон® Н у детей с острым циститом на протяжении 3 месяцев достоверно снижает частоту рецидивов заболевания и увеличивает количество пациентов с сохраненной ремиссией до 96,7 %.

3. Канефрон® Н является безопасным препаратом и не вызывает серьезных побочных эффектов у детей с острым циститом.

4. Препарат Канефрон® Н рекомендуется для лечения и профилактики детей с острым циститом.

Конфликт интересов: авторы исследования получали гонорары за комплекс работ, связанных с исследованием препарата Канефрон® Н. Представленное исследование проведено при спонсорской помощи компании «Бионорика СЕ».

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Саенко В.С., Руденко В.И., Дзеранов Н.К., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.С. Саенко, В.И. Руденко, Н.К. Дзеранов, А.В. Амосов // Урология. — 2012. — № 6. — С. 22-25.
2. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни / А.В. Амосов, Ю.Г. Аляев, В.С. Саенко // Урология. — 2010. — № 5. — С. 65-71.
3. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей / Т.С. Вознесенская, Е.К. Кутафина // Педиатрическая фармакология. — 2007. — № 7, вып. 4. — С. 38-40.
4. Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф., Хіміч В.І., Крижанівська В.М., Брижаченко Т.П. 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи / І.О. Дудар, О.М. Лобода, В.Ф. Крот, В.І. Хіміч [та ін.] // Здоров'я мужчини. — 2009. — № 3 (30). — С. 85-90.
5. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Куширенко С.В. и соавт. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга / Д.Д. Иванов, В.И. Назаренко, С.В. Куширенко [и соавт.] // Здоров'я України. — 2005. — № 17. — С. 46-47.

Рецензенты:

Волосовец Александр Петрович, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, зав. кафедрой педиатрии № 2 НМУ имени А.А. Богомольца;

Абрамов-Саммарина Дмитрий, Германия.

Получено 3.06.13,
получено в исправленном виде 15.07.13 □