

Инфекции мочевыводящих путей: доказанные возможности растительной фармакотерапии

Аннотация

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. В современных протоколах лечения острых неосложненных ИМП в качестве терапии 1-й линии рекомендуется назначение антибиотиков. Однако их частое и зачастую неоправданное применение может привести к увеличению риска антибиотикорезистентности и нарушению микробиома организма, в связи с чем возникает необходимость поиска новых подходов к терапии ИМП. Лекарственные препараты на растительной основе представляют собой потенциальную альтернативу антибиотикам для лечения острых неосложненных ИМП. Для сравнения эффективности растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) и фосфомицина трометамола (ФТ) для лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (НИММП) было проведено мультицентровое двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах (регистрационный номер NCT02639520), результаты которого были представлены в статье главного исследователя Флориана М. Вагенленера и соавт. «Не антибактериальная растительная терапия (BNO 1045) в сравнении с антибактериальной терапией (фосфомицина трометамол) при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин: двойное слепое, в параллельных группах, рандомизированное, многоцентровое исследование не меньшей эффективности, фазы III. 2018».

Цель. Подтвердить не меньшую эффективность растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) в сравнении с ФТ для лечения острых НИММП.

Материалы и методы. Женщины 18–70 лет, у которых была впервые диагностирована острая НИММП с типичными симптомами, были рандомизированы для приема BNO 1045 (n=325) или ФТ (n=334) и соответствующего плацебо.

Результаты. 238 (83,5%) пациенток в группе применения BNO 1045 и 272 (89,8%) – в группе применения ФТ не принимали дополнительных антибиотиков в период между Днем 1 и Днем 38. При пределе не меньшей эффективности, составляющем 15%, BNO 1045 продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с ФТ при лечении НИММП. Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, хотя в группе применения ФТ отмечалась более высокая частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, а в группе BNO 1045 – более высокая частота пиелонефрита.

Выводы. Препарат BNO 1045 обладает потенциалом снизить потребление антибиотиков при лечении НИММП и, следовательно, может существенно повлиять на стратегию рационального применения противомикробной терапии.

Ключевые слова: острые неосложненные инфекции нижних мочевыводящих путей, эффективность, безопасность, фосфомицина трометамол, растительный препарат, Канефрон Н.

Для цитирования: Инфекции мочевыводящих путей: доказанные возможности растительной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 75–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190181

Best Practice

Urinary tract infections: proven potentials of plant pharmacotherapy

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent infectious disorders. In modern protocols of acute uncomplicated UTI treatment antibiotics use is recommended as a first-line therapy. Although its frequent and unreasonable use may result in increase of antibiotic resistance development risk and microbiome alteration that leads to necessity of new approaches for UTI treatment development. Herbal based medications are a potential alternative for antibiotic use in acute uncomplicated UTI treatment. To compare the efficacy of herbal drug Canephron® H (BNO 1045) and fosfomycin trometamol (FT) for treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections (uLUTI) was carried out a multicentre double-blind controlled randomized trial in parallel groups (registration number NCT02639520), the results of which were presented in the article of principal investigator: F. Wagenlehner et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int 2018; 101 (3): 327–36. DOI: 10.1159/000493368. Epub 2018 Sep 19.

Aim. To prove non-inferiority of herbal medication Canephron® N (BNO 1045) use in comparison with FT in acute uLUTI treatment.

Materials and methods. Women aged 18–70 years with newly diagnosed acute uLUTI with typical symptoms were randomized for BNO 1045 (n=325) or FT (n=334) or placebo use.

Results. In between Day 1 and Day 38 238 (83.5%) patients in BNO 1045 group and 272 (89.8%) patients in FT group did not use additional antibiotics. With the equivalence limit 15%, BNO 1045 demonstrated non-inferior effectiveness compared with FT in uLUTI treatment. The incidence of adverse events was equal in both groups, although in FT group incidence of gastrointestinal disorders was higher, and in BNO 1045 group – pyelonephritis incidence was higher.

Conclusions. BNO 1045 has a potential to decrease antibiotics use in uLUTI treatment and its use, consequently, can result in significant changes in the strategy of antibacterial drugs rational use.

Key words: acute uncomplicated lower urinary tract infections, effectiveness, safety, fosfomycin trometamol, plant extracts, Canephron N.

For citation: Urinary tract infections: proven potentials of plant pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 75–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190181

Вступление

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний [1, 2]. В 80% случаев эти инфекции классифицируются как неосложненные ИМП (НИММП) [3]. По статистике ИМП чаще встречаются у женщин, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что у каждой 2-й женщины в течение ее жизни возникает хотя бы один острый эпизод ИМП, а 30% страдают от рецидивирующего цистита [29]. Подавляющее большинство возбудителей ИМП составляет уропатогенная *Escherichia coli*, реже – другие грамотрицательные бактерии, поэтому современные протоколы лечения острых НИММП рекомендуют в качестве терапии 1-й линии применять антибиотики (АБ) [4]. В амбулаторной практике США около 15% АБ назначаются по поводу ИМП, аналогичные данные

имеются и в ряде стран Европы [30]. Однако неконтролируемое и зачастую неоправданное применение АБ является одной из причин быстрого роста резистентности бактерий к АБ, являющейся, по мнению Всемирной организации здравоохранения, одной из крупнейших проблем современности. Проведенное в 2014 г. в Германии исследование резистентности энтеробактерий (кишечной палочки, клебсиеллы, протей, энтеробактера) к АБ показало, что до 10–25% *E. coli* устойчивы к III поколению цефалоспориновых АБ, а 1–5% *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировали резистентность даже к карбапенемам [31]. Результаты исследования позволили сделать вывод о широкой распространенности резистентности к АБ у пациентов с ИМП, наличии у ряда штаммов мультилекарственной резистентности и прямой зависимости уровня резистентности от тяжести инфекции.

Применение АБ помимо формирования резистентности способно приводить к существенному изменению микробиома человека [5], выполняющего жизненно важные функции – пищеварительную, синтетическую, защитную и др. [32]. В исследованиях последних лет отмечено протекторное действие представителей нормального микробиома мочи в отношении профилактики инфекции мочевых путей [29, 33]. Появление современных данных о взаимодействиях «организм–патоген» приводит к поиску новых подходов к терапии: вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма, сохраняя защитную нормальную бактериальную микрофлору. Так, например, в случае нИМП вместо противомикробной терапии можно использовать противовоспалительную. В исследованиях, проведенных ранее, сравнивалась эффективность АБ и нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофена [8, 9] и диклофенака [10], при этом были получены многообещающие результаты с точки зрения эффективности. Одним из вариантов лечения нИМП может быть применение многоцелевой, мультитаргетной фитотерапии. Лекарственные препараты на растительной основе представляют собой еще одну потенциальную альтернативу АБ для лечения нИМП. Сравнению эффективности растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) и фосфомицина трометамола (ФТ) для лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (нИМП) посвящена данная статья. АБ фосфомицин (в виде ФТ) был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку в современных клинических протоколах Европейской ассоциации урологов он рекомендуется в качестве препарата 1-й линии (в однократной пероральной дозировке 3 г) [4].

Канефрон® Н (BNO 1045) зарегистрирован как растительный лекарственный препарат в 28 странах, включая Германию, Россию и Украину. Препарат BNO 1045 представляет собой покрытые оболочкой таблетки, содержащие измельченный золототысячник (*Centaurea herba*), измельченный корень любистока (*Levisticum radix*) и измельченные листья розмарина (*Rosmarinum folium*). Фармакологические данные относительно BNO 1045, документально подтвержденные в ряде экспериментальных моделей *in vivo* и *in vitro*, свидетельствуют о том, что препарат оказывает противовоспалительное [12, 13], спазмолитическое [14], антиагрегационное [12] и антиинфицирующее действие [15], а также обладает диуретическими свойствами [16]. В отличие от АБ, подобных фосфомицину, которые существенно изменяют состав микробиома, BNO 1045 в значительной степени сохраняет микробиоту кишечника [17]. Это имеет особое значение, в связи с которым асимптоматическая бактериурия играет важную защитную роль при ИМП, что можно было бы использовать при разработке стратегии профилактического лечения рецидивирующих инфекций [18].

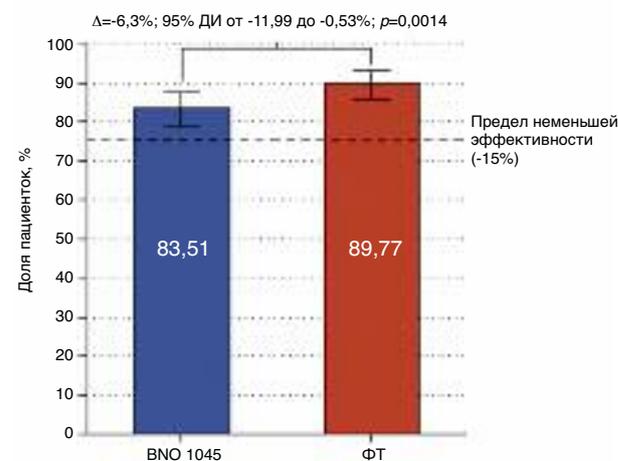
Материалы и методы

Дизайн исследования

Двойное слепое с двойной имитацией (маскировкой, double-dummy) контролируемое рандомизированное многоцентровое международное исследование наименьшей эффективности в параллельных группах проводилось в 51 европейском исследовательском центре: в 16 центрах Германии, 22 – Украины и 13 – Польши (номер EudraCT – 2013-004529-99, регистрационный номер на сайте Clinicaltrials.gov – NCT02639520). Исследование было утверждено всеми соответствующими инстанциями и комитетами по вопросам этики.

Рис. 1. Неменьшая эффективность BNO 1045 в сравнении с ФТ (показатель неприменения АБ) в выборке PPS.

Fig. 1. No less effectiveness of BNO 1045 in comparison with fosfomicin trometamol (indicator of antibiotics non-use) in PPS sampling.



Примечание. Процентные значения демонстрируют процентную долю пациентов, которые не принимали АБ в период между Днями 1 и 38±3, в соответствующей терапевтической группе. Планки погрешностей соответствуют 95% ДИ. Сравнение показателей неприменения АБ в терапевтических группах проводилось с применением статистического критерия Феррингтона и Маннинга с 95% ДИ и *p*-значениями при применении 2-стороннего критерия для определения разницы в показателях неприменения АБ.

Note. Percentage values demonstrate the percentage of patients who were not using antibiotics between days 1 and 38±3 in relevant treatment group. Error bars represent the 95% CI. Comparison of antibiotics non-use in therapeutic groups was performed with the use of Farrington-Manning test for rate differences with 95% CI and *p*-values when applying double sided criterion for determination of difference in antibiotics non-use indexes.

Пациенты

Пациентами, отвечающими критериям для участия в исследовании, были женщины 18–70 лет, у которых суммарный показатель Шкалы оценки типичных симптомов острого цистита (англ. ACSS – Acute Cystitis Symptom Score) по 3 основным симптомам нИМП (дизурия, поллакиурия и неотложные позывы к мочеиспусканию) по состоянию на 1-й день составлял 6 баллов и более, а также был получен положительный результат анализа на лейкоцитарную эстеразу как маркера лейкоцитурии. Пациентки должны были иметь выраженные симптомы не более 6 дней до Дня 1, быть готовыми отказаться от приема лекарственных препаратов и продуктов, запрещенных протоколом исследования. Пациентки не включались в исследование, если признаки или симптомы, имеющиеся у них по состоянию на День 1, указывали на осложненную ИМП, пиелонефрит и/или вульвовагинит; если у них были заболевания, способные привести к осложнению инфекции, или в анамнезе имела рецидивирующая ИМП¹.

Рандомизация и маскировка данных

Методом случайного выбора пациентки распределялись в пропорции 1:1 в группу применения BNO 1045 и плацебо, имитирующего ФТ, или в группу применения ФТ и плацебо, имитирующего BNO 1045. Результаты распределения в терапевтические группы не были известны ни пациенткам, ни исследователям.

Процедуры

Пациентки в группе применения ФТ получали 5,631 г ФТ (эквивалентно 3 г фосфомицина) в виде гранул, которые нужно было растворить в 100–200 мл воды и сразу же выпить. Препарат применялся в День 1 исследования, одно-

¹Полный перечень критериев включения и исключения содержится в дополнительных материалах на сайте, на с. 5, 6 (дополнительные материалы находятся на сайте www.karger.com/doi/10.1159/000493368).

кратно, под непосредственным наблюдением врача. Пациентки в группе применения BNO 1045 получали таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 18 мг измельченного золототысячника (*Centaurei herba*), 18 мг корня любистока (*Levisticum radix*) и 18 мг листьев розмарина (*Rosmarini folium*). Женщины использовали по 2 таблетки BNO 1045 перорально 3 раза в день в течение 7 дней до или после приема пищи.

Лечение начиналось в День 1 и продолжалось в течение 7 дней до Дня 8. Период последующего наблюдения составлял 30 дней после приема последней дозы препарата (до Дня 38); его целью было определить, возник ли рецидив нИНМП. Исследователи заполняли соответствующие бланки для сбора данных.

Единственным разрешенным сопутствующим препаратом для симптоматического лечения был парацетамол.

Конечные точки

Основной целью клинического исследования было продемонстрировать неменьшую эффективность препарата BNO 1045 при применении в течение 7 дней в сравнении с однократной дозой ФТ у женщин с острой нИНМП, определяемую по процентной доле пациенток, в ходе исследования дополнительно получавших АБ для лечения острой нИНМП.

Первичной конечной точкой эффективности стал показатель применения АБ, определяемый как процентная доля пациенток, дополнительно получавших АБ для лечения острой нИНМП в период между Днями 1 и 38±3. Вторичные конечные точки эффективности включали показатель шкалы ACSS [20, 21] по состоянию на Дни 4, 8 и 38, а также наличие бактериурии и лейкоцитурии, определяемое путем анализа посева мочи (средняя порция мочи) при каждом визите в исследовательский центр².

Конечные точки безопасности, оцениваемые в данном исследовании, включали нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), лабораторные показатели для оценки безопасности (анализ крови и мочи) в Дни 8 и 38, общую переносимость (по оценке исследователей и пациенток) по состоянию на Дни 8 и 38, физикальное обследование и определение основных физиологических показателей в Дни 1, 4, 8 и 38.

Результаты

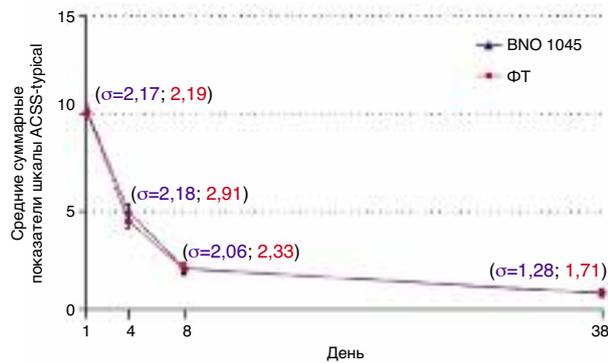
В период между 10 февраля 2016 г. и 5 мая 2017 г. в исследование были включены 668 пациенток. Из них 659 рандомизированы: 325 – для применения BNO 1045 и плацебо, имитирующего ФТ, 334 – для применения ФТ и плацебо, имитирующего BNO 1045. Девять пациенток не удовлетворяли всем критериям включения или имели хотя бы один критерий исключения, поэтому они не были рандомизированы и не получали исследуемый препарат.

Большинство женщин принадлежали к европеоидной расе (98,6%) и были некурящими (82,3%). Средний возраст составлял 44,3 года. Примерно у 25% пациенток отмечались типичные симптомы острой нИНМП и пиурии (см. критерии включения), но в посевах мочи в День 1 содержалось менее 10³ КОЕ/мл уропатогена.

Большинство пациенток не принимали дополнительно АБ в период между Днем 1 и 38: в группе BNO 1045 (n=238; 83,5%), в группе ФТ (n=272; 89,8%; рис. 1). Рассчитанная разница между терапевтическими группами в выборке PPS (пациенты, завершившие исследование согласно протоколу) не превышала предел наименьшей эффективности, составляющий 15% (разница в показателе неприменения АБ составляла -6,26%; 95% доверительный интервал – ДИ от -11,99

²Полный перечень вторичных конечных точек приведен в дополнительных материалах на сайте, с. 4 (дополнительные материалы находятся на сайте www.karger.com/doi/10.1159/000493368).

Рис. 2. Сравнение средних суммарных показателей шкалы ACSS-typical в период между Днями 1 и 38±3 (в выборке FAS).
Fig. 2. Comparison of total score of ACSS-typical scale between days 1 and 38±3 (in FAS sample).



Примечание. Точками ввода данных считаются средние суммарные показатели шкалы ACSS-typical для каждой терапевтической группы в каждый контрольный момент времени. Планки погрешностей соответствуют доверительным интервалам по Ходжесу и Лиману. Цифры в скобках означают стандартные отклонения (σ) суммарных показателей при применении БНО 1045 и ФТ соответственно.

Note. Mean total scores of ACSS-typical scale for each therapeutic group in each time point are considered as datapoints. Error bars represent Hodges and Liman CI. Bracketed numbers show standard deviations (s) of consolidated figures when applying BNO 1045 and fosfomicin trometamol, respectively.

до -0,53%; *p*-значение при применении 2-стороннего критерия – 0,0014). Робастность результатов подтверждалась при анализе наименьшей эффективности БНО 1045 в сравнении с ФТ в выборке FAS (выборка для полного анализа данных; разница в показателе неприменения АБ составляла 8,25%; 95% ДИ от -13,82 до -2,68%; *p*-значение при применении 2-стороннего критерия – 0,0088). При анализе чувствительности в выборке FAS не отмечалось существенного влияния отсутствующих данных в выборке PPS и подтверждалась статистическая значимость первичной конечной точки.

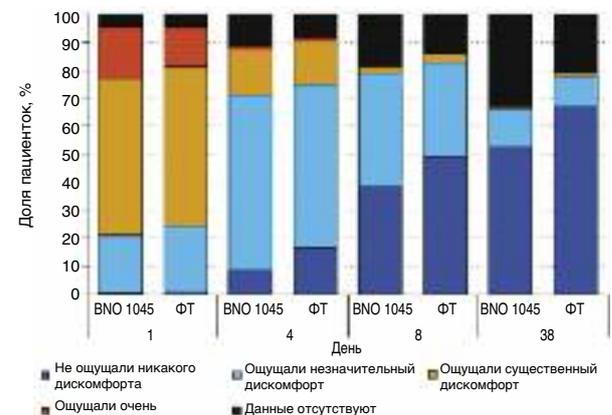
При последующем анализе чувствительности в выборке PPS применялась регрессионная логистическая модель, где за зависимую переменную принимали прием пациентами АБ (да/нет), за ковариату – возраст, факторы – препарат, половую активность и прием гормональных препаратов. Анализ не обнаружил влияния указанных факторов на первичную конечную точку (*p*>0,05).

На протяжении клинического исследования показатели дополнительного приема АБ в группах были сравнимы независимо от причины (персистирование или ухудшение симптомов: БНО 1045 – 66,0% и ФТ – 67,7%; рецидивирующие симптомы: БНО 1045 – 23,4% и ФТ – 25,8%; отсутствие симптомов: БНО 1045 – 10,6% и ФТ – 6,5%).

Средние суммарные показатели шкалы ACSS-typical в выборке FAS по состоянию на День 1 были сравнимыми (БНО 1045 – 10,2; ФТ – 10,1) и существенно снизились к Дню 4 (БНО 1045 – 5,1; ФТ – 4,5), к моменту завершения лечения (БНО 1045 – 2,1; ФТ – 2,1) и к моменту завершения периода последующего наблюдения (БНО 1045 – 0,8; ФТ – 0,9; рис. 2). Сравнение средних суммарных показателей шкалы ACSS-typical по Ходжесу и Лиману показало, что по состоянию на День 4 снижение было несколько более существенным в группе применения ФТ (*p*=0,0166), но на момент завершения лечения и на момент завершения периода последующего наблюдения оно было сравнимым (*p*>0,05).

В целом, согласно результатам анализа показателей шкалы ACSS, при применении БНО 1045 наблюдалась тенденция к уменьшению тяжести симптомов НИНМП во временной динамике и улучшению качества жизни по 4-балльной шкале Лайкерта. Эти результаты сравнимы с уменьшением тяжести симптомов НИНМП и улучшением качества жизни, наблюдаемыми у пациенток, принимавших ФТ (рис. 3).

Рис. 3. Шкала ACSS-QoL; дискомфорт, вызванный симптомами, за последние 24 ч (в выборке FAS).
Fig. 3. ACSS-QoL scale; discomfort caused by symptoms in the last 24 hours (in FAS population sample).



Примечание. ACSS-QoL – шкала оценки качества жизни, связанного с симптомами острого цистита.
Note. ACSS-QoL – The Acute Cystitis Symptom Score – Quality of Life.

В обеих группах процентная доля пациенток без существенной бактериурии (менее 10³ КОЕ/мл) в выборке FAS увеличилась с Дня 1 до завершения лечения (БНО 1045 – с 25,5% [n=83] до 31,1% [n=101]; ФТ – с 21,4% [n=71] до 36,7% [n=122]). Отмечалась разница между группами в частоте развития бактериурии на момент завершения лечения в пользу применения ФТ (*p*=0,028). По состоянию на День 8 зарегистрировано уменьшение лейкоцитурии относительно Дня 1 примерно у 1/3 пациенток в выборке FAS (БНО 1045 – со 100,0% [n=325] до 37,2% [n=121]; ФТ – со 100,0% [n=332] до 34,9% [n=116]). По состоянию на День 8 не было обнаружено существенной разницы между группами в частоте развития лейкоцитурии.

Более 95% пациенток в обеих терапевтических группах (в выборке FAS) не принимали парацетамол в течение 24 ч до любого из визитов в рамках исследования, разницы между группами не наблюдалось (*p*>0,05).

В целом в ходе клинического исследования у 92 (14,0%) пациенток возникло хотя бы одно НЯВЛ (Treatment-emergent AE). Число их было примерно одинаковым в обеих группах: БНО 1045 – 49 (15,1%) пациенток, ФТ – 43 (12,9%).

Наиболее частыми НЯВЛ были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, частота которых была более высокой в группе применения ФТ (у 22 пациенток), чем в группе БНО 1045 (у 13 женщин). В период исследования у 2 пациенток возникли три серьезных НЯВЛ: у 1 пациентки в группе ФТ – обострение хронического панкреатита и перелом шейки бедра, 1 – в группе БНО 1045 – пиелонефрит средней степени тяжести. По оценке исследователя, ни одно серьезное НЯВЛ не было связано с применением исследуемого лекарственного средства.

Общая частота развития пиелонефрита была низкой; тем не менее в группе применения БНО 1045 пиелонефрит отмечался у большего числа пациенток (n=5, в 4 случаях – легкой степени, 1 – средней степени), чем в группе применения ФТ (n=1, легкой степени). В группе приема БНО 1045 в 3 из 5 случаев пиелонефрит был зарегистрирован в день включения в исследования (1 случай) или через 1 день после включения (2 случая). Это говорит о том, что по состоянию на День 1 пиелонефрит, возможно, уже развивался, но без очевидных диагностических признаков.

Ни одна пациентка не прекратила участие в исследовании из-за возникновения НЯВЛ, также не было зарегистрировано ни одного НЯВЛ, связанного со смертью или жизнеугрожающим состоянием.

Комментарий

Данное клиническое исследование в масштабной популяции женщин с острой НИММП демонстрирует не меньшую эффективность растительного лекарственного препарата в сравнении с АБ для лечения острой НИММП. Симптоматическое лечение препаратом BNO 1045 было не менее эффективным, чем АБ-терапия с применением ФТ с точки зрения предотвращения дополнительного приема АБ для лечения острой НИММП у женщин. Эти данные убедительно свидетельствуют в пользу замены АБ-терапии симптоматическим лечением препаратом BNO 1045 при НИММП и проведения дальнейших исследований в области применения растительных препаратов, альтернативных АБ, при НИММП.

А. Kronenberg и соавт. [10] предположили, что комбинированный подход, заключающийся в симптоматическом лечении с возможным отсроченным селективным применением АБ, может существенно снизить общее потребление АБ. Поскольку 83,5% пациенток, принимавших BNO 1045, не нуждались в дополнительном приеме АБ для лечения НИММП, применение этого альтернативного растительного препарата снизило потребность амбулаторных пациентов в АБ для терапии НИММП более чем на 80% (см. рис. 1).

Результаты основной гипотезы, проверяемой в выборке PPS, подтверждались анализом в выборке FAS – подгруппе, в которой учитывались также условные результаты анализа при наихудшем варианте дополнительного приема АБ в период между Днем 1 и 38. Было установлено, что продемонстрированная при сравнении препаратов меньшая эффективность не зависит от возраста пациенток, половой активности или приема гормональных лекарственных средств.

Клиническая польза обоих препаратов в уменьшении основных симптомов по шкале ACSS-typical наблюдалась после 3 дней лечения (на День 4), хотя у пациенток, принимавших ФТ, средний показатель уменьшения был более высоким, чем у тех, кто принимал BNO 1045 ($p=0,0166$). Эти результаты сопоставимы с данными, полученными А. Kronenberg и соавт. [10], согласно которым продолжительность разрешения симптомов была более высокой при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (4 дня), чем при АБ-терапии (2 дня). Тем не менее в данном клиническом исследовании наблюдалась четкая тенденция к существенному снижению тяжести симптомов НИММП и улучшению качества жизни на момент завершения 7-дневного периода лечения. Это говорит о том, что общая эффективность BNO 1045 в этой популяции пациенток была сравнима с эффективностью ФТ.

Препарат BNO 1045 в целом хорошо переносился; не было выраженной разницы между группами применения BNO 1045 и ФТ в частоте возникновения нежелательных явлений или сигналов, связанных с безопасностью, за исключением того, что в группе BNO 1045 возникло меньше случаев нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (4,0%), чем в группе ФТ (6,6%), и в группе BNO 1045 отмечалось несколько больше случаев пиелонефрита (1,5%) в сравнении с группой ФТ (0,3%). Более высокая частота пиелонефрита не была неожиданностью, учитывая, что его изначальный риск в плацебо-контролируемых исследованиях НИММП составляет 1–2% [23, 24]. Более высокая частота развития пиелонефрита ранее отмечалась при применении ибупрофена (2,1%) в сравнении с АБ (0,4%) [8] и диклофенака (4,5%) в сравнении с АБ (0,0%) [10]. Таким образом, можно заключить, что применение BNO 1045 в сравнении с АБ не представляет повышенного риска для пациентов, особенно с учетом того, что при появлении симптомов, указывающих на инфекцию верхних мочевыводящих путей, возникла бы необходимость в применении АБ-терапии. Тем не менее в последующих исследованиях необходимо получить дополнительные данные относительно частоты развития пиелонефрита при применении BNO 1045.

Данное исследование имело некоторые ограничения, в том числе отрицательные результаты посева мочи примерно у 1/4 пациенток. Это может объясняться двумя причинами. Во-первых, при пределе обнаружения, составляющем 10^3 КОЕ/мл, может быть не выявлена уропатогенная бактерия *E. coli* в малых количествах [25, 26]. Однако включение в исследование пациенток с симптомами определенной степени тяжести может быть целесообразным, учитывая, что симптомы со стороны мочевыводящих путей и бактериурия часто возникают независимо друг от друга [27]. Во-вторых, доставка образцов мочи в пробирках с боратым буфером из некоторых клинических центров в центральную лабораторию занимала более 24 ч, что могло повлиять на результаты [28]. Кроме того, при оценке дополнительного приема АБ и соблюдения требований протокола относительно применения BNO 1045 исследователи полагались на сообщения пациенток. Наконец, необходимость дополнительного приема АБ для больных, у которых ухудшались симптомы НИММП, определялась исследователем; в разных исследовательских центрах могли применяться разные критерии оценки такой необходимости.

Заключение

Исследование показало, что Канефрон® Н обладает меньшей эффективностью по сравнению с ФТ, хорошей переносимостью и безопасен в применении. Проведенная в масштабной популяции пациенток работа подтверждает целесообразность симптоматического лечения острых НИММП как альтернативы антибиотикотерапии. Наряду с результатами предыдущих исследований [8–10] это исследование может увеличить массив данных относительно вариантов лечения и способствовать более широкому применению препаратов, альтернативных АБ, таких как BNO 1045, для лечения НИММП в повседневной клинической практике.

Литература/References

1. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 368–74.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 653–60.
3. Loew D, Dieter D, Habs M et al. Erkrankungen der ableitenden Harnwege; in Loew D, Habs M, Klimm H-D, Trunzler G (eds): *Phytopharmaka-Report: Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln*. Heidelberg, Steinkopff-Verlag Heidelberg, 2013.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. [www.http://uroweb.org/guideline/urological-infections/](http://uroweb.org/guideline/urological-infections/)
5. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016; 8: 39.
6. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40: 277–83.
7. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol* 2014; 32: 791–801.
8. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G et al. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci* 2016; 14: Doc01.
9. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
10. Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017; 359: j4784.
11. Stange R, Schneider B, Albrecht U et al. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoracia rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol* 2017; 9: 43–50.
12. Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *Eur Urol (Suppl.)* 2013; 12: e671.
13. Künstle G, Brenneis C, Pergola C et al. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. *Urologe* 2013; 52 (Suppl. 1): e97.
14. Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012, Graz, Austria.
15. Nausch B, Koeberle A, Werz O et al. 262 Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. *Eur Urol (Suppl.)* 2016; 15: e262.

16. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 465–72.
17. Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME et al. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience* 2017; 3: 8.
18. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria – a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens* 2016; 5: 52.
19. Naber K, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Med* 2013; 79: PB1.
20. Alidjanov JF, Abdulfattaev UA, Makhudov SA et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2013; 92: 230–6.
21. Alidjanov JF, Abdulfattaev UA, Makhudov SA et al. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol Int* 2016; 97: 402–9.
22. Kranz J, Schmidt S, Lebert C et al. The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. *Urol Int* 2018; 100: 263–70.
23. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 729734.
24. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H et al. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 296–301.
25. Stamm WE, Counts GW, Running KR et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463–8.
26. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; 369: 1883–91.
27. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H et al. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 49–57.
28. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK et al. Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 105–47.
29. Набер К.Г., Коган М.И., Вагенленер Ф. и др. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными. *Clin Phytosci* 2017; 3 (8). DOI: [org/10.1186/s40816-017-0045-8](https://doi.org/10.1186/s40816-017-0045-8) [Naber K.G., Kogan M.I., Vagenlener F. et al. Kak terapiya urologicheskikh zabolevaniy vliiaet na mikrobiom: standartnye podkhody v sravnenii s alternativnymi. *Clin Phytosci* 2017; 3 (8). DOI: [org/10.1186/s40816-017-0045-8](https://doi.org/10.1186/s40816-017-0045-8) (in Russian).]
30. EAU Guidelines on Urological Infections 2015 EAU website: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
31. Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 64: 358–60.
32. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512–9. DOI: [10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
33. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. и др. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2018; 63 (2): 16–21. DOI: [10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21) [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kas'ianova A.N. et al. Protektivnye faktory slizистой obolochki mochevogo puzyria – kliuch k novym podkhodam k terapii infektsii mochevykh putei. *Ros. vestn. perinatol. i pediatr.* 2018; 63 (2): 16–21. DOI: [10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21) (in Russian).]

ПОДГОТОВЛЕНО РЕДАКЦИЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ / PREPARED BY THE EDITORIAL BOARD ON THE BASIS OF

Efficacy of CLR Compared to Fosfomycin Trometamol in Acute Lower uUTIs (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02639520; Sponsor: Bionorica SE; Information provided by (Responsible Party: Bionorica SE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639520>

Wagenlehner F et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urologia internationalis*, BNO 1045 Herbal Therapy vs. ABs for uUTI: A Phase III Clinical Trial. Published online: September 19, 2018. DOI: [10.1159/00493368](https://doi.org/10.1159/00493368)

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019