

Различные аспекты инфекций мочевых путей

18-20 июня в г. Киеве состоялся конгресс Ассоциации урологов Украины, в рамках которого был организован круглый стол «Инфекция мочевых путей как междисциплинарная проблема: переосмысление парадигмы», посвященный обсуждению вопросов диагностики и повышения эффективности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы.



Открыл заседание заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Пасечников, представивший анализ урологических аспектов инфекций мочевых путей (ИМП). По словам докладчика,

приблизительно 50% женщин на протяжении своей жизни сталкиваются с проблемой ИМП, при этом у 30% из них эти инфекции носят рецидивирующий характер, а у 2,5% женщин рецидивы ИМП возникают очень часто.

Согласно современной концепции, стратегия лечения ИМП включает несколько направлений. В частности, этиотропная терапия должна обеспечивать эрадикацию возбудителей и уменьшать выраженность их патогенных свойств (угнетать адгезию), а патогенетическая терапия — купировать ирритативные симптомы и спазмы гладкой мускулатуры мочевых путей, устранять обструктивные явления и воспаление в мочевых путях, а также повышать иммунологическую устойчивость к влиянию уропатогенов.

С.П. Пасечников отметил, что в контексте терапии ИМП особого внимания заслуживает проблема антибиотикотерапии. В настоящее время для лечения различных инфекционных заболеваний в странах Европейского союза (ЕС) ежегодно используется >5 т антибиотиков, 80% из которых назначаются в амбулаторной практике, при этом вследствие инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами возбудителей, в ЕС ежегодно умирают около 25 тыс. пациентов. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рост антибиотикорезистентности, сопровождающийся увеличением смертности пациентов и тяжелыми экономическими последствиями, является одной из наибольших угроз для здоровья человека. С целью решения проблемы антибиотикорезистентности ВОЗ в 2011 г. был разработан «Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам», отдельные пункты которого (касающиеся необходимости минимизации использования антибиотиков, стратегии их рационального применения в условиях стационара, мониторинга и усовершенствования мер по борьбе с внутрибольничными инфекциями) имеют непосредственное отношение к работе врача-уролога.

Далее профессор затронул вопросы патогенеза и терапии ИМП, отметив, что, согласно последним данным, один из ведущих уропатогенов (*E. coli*) может персистировать в мочевом пузыре на протяжении не менее чем 6 нед после окончания курса лечения, а частота эрадикации возбудителя в течение этого периода достигает лишь 30%. Подобные особенности ИМП, вызванных *E. coli*, могут быть связаны как с недостаточной эффективностью применяемых антибиотиков, так и со спецификой ответной реакции организма хозяина на инфекционный процесс. В рамках EAU-2015 (г. Мадрид, Испания) профессор Вульг (Швеция) в своем докладе отметил, что нарушение функции мочевых путей и реактивность организма играют более важную роль в процессе лечения ИМП, чем вирулентность *E. coli*. Установлено, что эффективность ее элиминации и степень воспалительной реакции определяются индивидуальным профилем цитокинов. С.П. Пасечников подчеркнул, что открытие Toll-like-рецепторов стало новой ступенью на пути к пониманию механизма взаимодействия между возбудителем и организмом человека. Было установлено, что генетическая вариативность этих рецепторов предопределяет индивидуальные особенности иммунного и воспалительного ответов организма. Например, полиморфизм Toll-like-рецепторов определяет выраженность воспалительной реакции, а соответственно и тяжесть течения ИМП. Так, дисфункция Toll-like-рецепторов ассоциируется со слабым ответом организма на инфекционный процесс и формированием бессимптомной бактериурии (ББУ), а нормальное функционирование этих структур — с формированием инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре, чаще всего лоханочной системе или паренхиме почек.

Докладчик отметил, что клинические и фундаментальные молекулярные исследования последних десятилетий полностью изменили существовавшее ранее представление

о ББУ. В настоящее время ББУ в большинстве случаев рассматривается как доброкачественное, а иногда и защитное состояние. При этом рекомендуется не лечить пациентов с ББУ, особенно женщин молодого возраста с рецидивирующими ИМП, за исключением беременных и больных, которым предстоит инвазивное вмешательство на мочевых путях. Кроме того, накопленные данные позволили опровергнуть предположение о необходимости поддержания стерильности мочи в нормальных условиях. Было установлено, что микробиом слизистых оболочек выполняет защитную функцию за счет антагонизма по отношению к чужеродным бактериям и активации местного иммунитета, в то время как антибактериальная терапия нарушает симбиоз между микро- и макроорганизмом.

Таким образом, проблема селекции антибиотикорезистентных штаммов возбудителей ИМП в совокупности с новыми сведениями о механизмах взаимодействия между уропатогенами и организмом хозяина послужила причиной поиска альтернативных методов лечения ИМП, базирующихся на принципах доказательной медицины. Одним из них стало использование современных фитопрепаратов, в частности Канефрона Н, изготовляемого компанией «Бионорика» по технологии фитониринга и отличающегося разнонаправленным действием на мочевую систему — диуретическим, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным, антипротеинурическим, антиадгезивным, антиоксидантным, а также обладающим способностью подавлять патологическую кристаллизацию мочи. Эффективность и безопасность этого препарата в лечении неосложненных ИМП были наглядно продемонстрированы в исследовании Can UTI 2, отвечающем стандартам GSP (2013), в котором назначение Канефрона Н в режиме монотерапии пациенткам с неосложненными ИМП позволило значительно уменьшить тяжесть основных симптомов заболевания (дизурии, частоты мочеиспускания и urgency) к 7-му (купированы у 71,2% больных) и 37-му дням (ликвидированы у 85,6% испытуемых) лечения. В целом у 97,6% женщин удалось избежать применения антибиотиков, при этом ни у одной пациентки не было рецидивов в течение 1 мес. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Канефрон® Н может быть с успехом использован в лечении ИМП не только в комбинации с антибиотиками, но и как эффективное средство монотерапии неосложненных инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы.

Подводя итоги, С.П. Пасечников отметил, что современная концепция терапии неосложненных ИМП предполагает минимизацию и рационализацию применения антибиотиков (назначение их при наличии реальных показаний к применению с учетом чувствительности флоры и соблюдением принципов рациональной антибактериальной терапии) с возможностью замены этих лекарственных средств в ряде случаев фитопрепаратами. Среди растительных средств отдельное место занимает немецкий препарат Канефрон® Н, подтвердивший свою эффективность и безопасность в лечении неосложненных ИМП в рамках клинических исследований, соответствующих критериям доказательной медицины.



Руководитель отдела эфферентных технологий ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Ирина Алексеевна Дударь коснулась нефрологических аспектов ИМП, указав на то, что такие тяжелые состояния, как острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП), и ряд других заболеваний зачастую развиваются на фоне прогрессирования либо в процессе лечения урологической патологии. В частности, рецидивирующий/осложненный пиелонефрит может приводить к формированию ХБП, мочекаменная болезнь — к подагрической нефропатии, лучевая терапия, лечение цитостатиками, длительная антибактериальная терапия нефротоксическими препаратами — к ОПП, а диагностические исследования с применением рентгеноконтрастных веществ — к контрастиндуцированному ОПП (КИ-ОПП).

Актуальность проблемы ХБП обусловлена не только высокой распространенностью, но и тяжелыми последствиями

этого заболевания. В настоящее время ХБП рассматривается как наднормальное понятие, объединяющее лиц с наличием признаков повреждения почек (повышенной альбуминурии, протеинурии и другими отклонениями в анализе мочи, изменениями в почках по данным ультразвукового исследования и др.) и/или снижения функции почек, оцениваемой по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые сохраняются при повторных исследованиях в течение не менее 3 мес. Согласно последним данным, распространенность ХБП в мире достигает 8-16%, при этом она чаще поражает лиц молодого возраста и является причиной значительного снижения качества жизни и ранней инвалидизации пациентов. На сегодня ХБП находится на 18-м месте среди причин смертности, на 3-м месте после СПИДа и сахарного диабета (СД) по количеству лет, потерянных из-за преждевременной смертности (82%), а расходы на проведение диализа в мире достигают 60 млрд долларов и продолжают увеличиваться в связи с ростом количества больных с артериальной гипертензией и СД.

По словам И.А. Дударь, к факторам риска ХБП относятся кардиоваскулярные заболевания, нарушения обмена веществ, образ жизни, характер питания и вредные привычки, демографические показатели, наследственность и врожденные аномалии развития, а также аутоиммунные состояния, хронические вирусные и бактериальные инфекции, злокачественные новообразования, обструктивные заболевания мочевых путей, перенесенная острая почечная недостаточность и хирургические операции на почках, нефропатия беременных. Кроме того, наличие у человека ИМП, конкрементов в почках, обструктивных уратий различного генеза, первичных или метастатических опухолей почек, новообразований других органов, а также почечных кист способствует ускорению темпов прогрессирования ХБП. Так, по данным регистра ERA-EDTA (Европейской ассоциации нефрологии, диализа и трансплантации), хронический пиелонефрит и поликистозная болезнь почек приводят к формированию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) в 7 и 6% случаев соответственно. При этом удельный вес других причин и неуточненных состояний, в число которых входят и заболевания урологического профиля, в структуре тХПН остается достаточно высоким (в совокупности 34%). Также докладчик подчеркнула критическое значение периодов беременности и раннего детства в отношении риска почечной патологии во взрослой жизни, поскольку процесс формирования нефронов у человека прекращается после 34-36 нед внутриутробного развития. Установлено, что низкая масса тела при рождении (у мужчин), артериальная гипертензия, инсульт, ишемическая болезнь сердца и СД 2 типа ассоциируются с более высокой частотой микроальбуминурии и снижением СКФ в юном возрасте.

Несмотря на тяжелые последствия ХБП, для выявления этого состояния не требуется проведения дорогостоящих исследований. В частности, в рамках диагностики ХБП сегодня используются общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина и расчетом СКФ, ультразвуковое исследование почек, а также тест на микроальбуминурию у больных с отсутствием белка в общем анализе мочи.

После докладчик перешла к рассмотрению проблемы КИ-ОПП, частота возникновения которого в последние годы возросла в связи с увеличением количества выполняемых исследований с применением рентгеноконтрастных веществ (внутривенная урография, ретроградная пиелография и цистография, компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастированием, ангио- и коронарография). На сегодня частота КИ-ОПП составляет 3,3-16,5%, при этом оно возникает у 0-10% лиц с нормальной функцией почек, у 20-30% пациентов с ХБП или другими факторами риска и у 50% больных группы высокого риска (лиц пожилого возраста, при наличии СД, сердечной недостаточности, артериальной гипотензии). Госпитальная смертность при КИ-ОПП достигает 7,1%.

И.А. Дударь перечислила основные факторы риска формирования КИ-ОПП и способы профилактики данного состояния, в число которых входят определение уровня креатинина до введения контрастного вещества с последующим мониторингом концентрации креатинина через 12 и 72 ч после введения контраста, необходимость оценки риска проведения рентгеноконтрастного исследования и рассмотрение возможности использования альтернативных визуализирующих методов диагностики, исключение назначения нефротоксических препаратов в период проведения исследования, повышение объема циркулирующей крови (за счет приема жидкости внутрь или внутривенной инфузии), а также использования N-ацетилцистеина на фоне соответствующей нагрузки солью и жидкостью.

Отдельное внимание И.А. Дударь уделила вопросам нефропротекции, отметив, что рациональное использование ее методов позволяет снизить относительный риск развития тХПН на 30-50%. Современная стратегия защиты почек предусматривает ограничение потребления соли (<5 г/сут) и белка (<0,6-0,8 г/кг), отказ от курения, максимально раннее назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, строгий контроль артериального давления (<130/80 мм рт. ст.), назначение статинов при высоком уровне холестерина, коррекцию анемии и нарушений фосфорно-кальциевого обмена. По словам докладчика, в настоящее время с целью обеспечения нефропротекции достаточно широко используются фитопрепараты, произведенные в соответствии с требованиями GMP (Надлежащей производственной практики), доказавшие свою эффективность и безопасность в ходе клинических исследований, обладающие универсальностью действия и высоким уровнем безопасности, обеспечивающие хороший комплаенс. Одним из таких препаратов является Канефрон® Н, многочисленные терапевтические эффекты которого способствуют замедлению темпов прогрессирования ХБП. По данным Л. Мартунюк и соавт. (2014), включение Канефрона Н в состав стандартной схемы лечения пациентов с СД 2 типа (коррекция гликемии + энalapрил 20 мг 2 р/сут) через 6 мес терапии приводило к более выраженному регрессу микроальбуминурии (на 75,2% в группе Канефрона Н по сравнению с 49,4% в группе стандартной терапии). Кроме того, включение Канефрона Н в схему реабилитации пациентов с хроническим пиелонефритом ассоциировалось с более выраженным снижением концентрации провоспалительных и нормализацией уровня противовоспалительных цитокинов. В частности, у пациентов, принимавших Канефрон® Н, уровень TGF-β₁ (трансформирующего ростового фактора бета 1) снижался более активно по сравнению с контрольной группой (на 49,6 и 15% соответственно), а содержание IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1) возросло более значительно (54 vs 30% в контрольной группе).



Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Клиническая фармация», заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Игорь Альбертович Зупанец представил взгляд фармаколога на проблему ИМП. Он указал на то, что ИМП являются наиболее распространенной группой

инфекционных заболеваний бактериальной этиологии в общей врачебной практике, частота обращений за медицинской помощью в связи с которыми достигает 3%. В лечении ИМП в настоящее время используется комплексный подход, включающий назначение пациенту антибиотиков (фторхинолонов, цефалоспоринов, пенициллинов и др.), препаратов, направленных на улучшение уродинамики, а также симптоматических средств (аналгетиков-антипиретиков, спазмолитиков, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Кроме того, широкой популярностью пользуются фитопрепараты, в частности Канефрон® Н, благодаря которому удается воздействовать одновременно на несколько звеньев патогенеза ИМП (влиять на возбудителя заболевания, контролировать активность воспалительного процесса, корригировать уродинамические нарушения).

И.А. Зупанец поделился с присутствующими результатами анализа назначений лекарственных препаратов при ИМП в Украине за 2015 г., согласно которым доминирующую роль в структуре назначений при цистите и пиелонефрите играют антибиотики (46 и 45% соответственно) и фитопрепараты (30 и 39% соответственно). При этом в I квартале в процессе терапии острого/хронического цистита и пиелонефрита одним из наиболее часто используемых украинскими врачами (урологами, гинекологами, терапевтами, педиатрами) препаратов является Канефрон® Н. В частности, в схеме лечения пациентов с циститом и пиелонефритом комбинация антибиотиков и фитопрепаратов используется врачами-урологами в 65 и 85,7% случаев соответственно. Среди средств растительного происхождения в данной ситуации специалисты отдают предпочтение Канефрону Н (31% назначений в дополнение к антибактериальной терапии при цистите и 33% – при пиелонефрите). Также докладчик подчеркнул значимость проблем полипрагмазии и роста уровня антибиотикорезистентности основных уропатогенов, крайне актуальных для пациентов с патологией мочевой системы. Накопленные данные свидетельствуют о том, что с увеличением количества одновременно используемых лекарственных средств не только повышается частота лекарственных взаимодействий (6% при приеме 2, 50% – 5 и 100% – 10 лекарственных средств) и побочных эффектов (13% при назначении 2, 58% –

5 и 82% – 10 препаратов), но и снижается приверженность больных к лечению (с 79% при применении одного препарата на 10% при каждом последующем назначении лекарственного средства).

Одним из альтернативных путей решения проблем полипрагмазии и антибиотикорезистентности может быть использование фитопрепаратов, которое, по мнению экспертов ВОЗ, оправдано у 75% больных. При этом основные сложности, связанные с применением большинства растительных препаратов, обусловлены недостаточной доказательной базой и несовершенством процесса их стандартизации. Исключением из этого правила является продукция компании «Бионорика», которая подтверждает эффективность, безопасность и качество растительных препаратов путем проведения многоцентровых клинических исследований (490 университетов и клиник по всему миру) и инвестирует в научные исследования и разработки около 15% прибыли. Широко используемый в клинической практике препарат Канефрон® Н производится компанией «Бионорика» по технологии фитониринга, которая предусматривает проведение исследований активных веществ в лекарственных растениях, развитие собственного семенного фонда, стандартизацию процесса выращивания растений, применение запатентованных технологий производства специальных экстрактов, а также организацию клинических исследований по изучению эффективности и безопасности выпускаемой продукции. Эти факторы

позволяют выводить на фармацевтический рынок высококачественный стандартизованный растительный препарат, который значительно превосходит различные фитосимиляры по терапевтической активности. На сегодня на рынке растительных препаратов присутствует несколько средств, схожих по составу с Канефроном Н, но отличающихся от него профилем эффективности и безопасности. Это связано с тем, что используется другое сырье и другие производственные методы в процессе производства препаратов-аналогов. Фитосимиляры содержат в своем составе экстракты, полученные из лекарственных растений, выращиваемых в разных регионах, которые могут значительно отличаться по составу активных компонентов и побочных продуктов. Поэтому они не могут рассматриваться в качестве эквивалента Канефрона Н и уступают ему по терапевтической активности. В частности, исследования in vitro показывают, что противовоспалительный эффект, связанный с действием розмариновой кислоты и реализуемый путем угнетения синтеза, высвобождения и активации медиаторов воспаления, а также спазмолитическое влияние, обусловленное содержащимися в составе флавоноидами тысячелистника, фталидами любистика, розмариновой и фенолкарбонными кислотами, достигаются при вдвое меньшей концентрации Канефрона Н по сравнению с позиционирующим себя препаратом-аналогом.

Подготовил **Антон Проїдак**



Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



- ✔ німецька якість фітопрепарату
- ✔ значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- ✔ потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦІЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2012

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н
Таблетки (вкрите оболонкою). 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг, Крапелі оральні: 100 г крапель містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічній неінфекційній захворюванні нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Увага! Відпуск. Без рецепту.**
Р.Л. № У А/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 – Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Крапченко Н.Ф., 2 – Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 – Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 – Дударь И.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Бионорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com