

F.M. Wagenlehner, D. Abramov-Sommariva, M. Holler і співавт., Німеччина

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарським засобом рослинного походження Канефрон[®] Н (BNO 1045) та антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) у лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багатокентрове дослідження не меншої ефективності у паралельних групах фази III

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань, що зустрічаються в загальній практиці [1, 2], причому у 80% випадків ІСШ класифікують як неускладнені [3]. Поточні настанови рекомендують використовувати антибактеріальні (АБ) засоби як терапію першого вибору для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (нІНСШ) [4]. Проте часте застосування АБ може спричинити додаткове ушкодження мікрофлори кишечника [5] та збільшити ризик розвитку антибіотикорезистентності [6].

Приблизно 80% випадків нІНСШ у здорових жінок зумовлені *Escherichia coli* [2]. Глобальні дані показують, що наразі при лікуванні госпітальних захворювань коефіцієнт резистентності *E. coli* для більшості звичайних АБ становить понад 25%, для ципрофлоксацину – до 45,5%, триметоприму/сульфаметоксазолу – 48,2%, амінопеніциліну – 50,4% [7].

Рослинні лікарські препарати є можливою альтернативою застосуванню АБ для лікування нІНСШ. Stange і співавт. [11] нещодавно представили результати клінічного дослідження, в якому порівнювали комбінований засіб рослинного походження, що містить корінь хрону та трави настурції, та АБ (триметоприм/сульфаметоксазол) для лікування гострих нІНСШ у чоловіків і жінок. Незважаючи на відсутність підтвердження переваги між двома методами лікування, результати дали змогу зрозуміти потенціал лікарських препаратів рослинного походження як альтернативи застосуванню АБ.

Канефрон[®] Н (BNO 1045) є зареєстрованим лікарським засобом рослинного походження у 28 країнах, зокрема в Німеччині та Україні. BNO 1045 – це таблетка, вкрита оболонкою, що містить порошок трави золототисячника (*Centaurea herba*), порошок кореня любистку (*Levisticum radix*) та порошок листя розмарину (*Rosmarinum folium*). Фармакологічні дані для BNO 1045 підтверджені документально в низці експериментальних моделей *in vivo* та *in vitro*, які вказують на те, що цей препарат поєднує в собі протизапальну [12, 13], спазмолітичну [14], антиадгезивну [12] та антиноцицептивну [15] дію з діуретичним ефектом [16]. На відміну від АБ, таких як фосфоміцин, який призводить до значних змін у складі мікрофлори кишечника, було доведено, що BNO 1045 значною мірою зберігає її [17]. Це особливо помітно, зважаючи

на наслідки останніх досліджень мікрофлори сечі, де безсимптомна бактеріурія відіграє важливу захисну роль проти ІСШ і може використовуватися як профілактична терапія при рецидивуючих інфекціях [18].

У попередньому нерандомізованому багатокентровому відкритому пілотному дослідженні за участю пацієнтів із нІНСШ було доведено безпеку й ефективність BNO 1045 [19]. У пілотному дослідженні 71,2% пацієнтів мали клінічну відповідь на монотерапію препаратом BNO 1045, при цьому лікування загалом переносилося добре.

Метою цього клінічного випробування було продемонструвати не меншу ефективність терапії BNO 1045 в порівнянні з такою лікування АБ, що вимірювалася як частка пацієнок, які під час дослідження отримували додатково АБ для лікування гострих нІНСШ, а також оцінити безпеку та переносимість BNO 1045 у жінок з гострими нІНСШ. Фосфоміцин (у вигляді фосфоміцину трометамолу – ФТ) як препарат порівняння було обрано через те, що в сучасних рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) його позиціонують як препарат першої лінії (при однократній пероральній дозі 3 г) [4].

Методи

Дизайн дослідження

Це було рандомізоване багатокентрове міжнародне подвійне сліпе контрольоване з двома плацебо, в паралельних групах, дослідження III фази, проведене в 51 центрі Європи: 16 – у Німеччині, 22 – в Україні та 13 – у Польщі (номер EudraCT 2013-004529-99, номер у реєстрі Clinicaltrials.gov: NCT02639520). Клінічне дослідження було затверджено всіма

відповідними компетентними органами та комісіями з питань етики.

Пацієнти

Відповідно до критеріїв включення у дослідження включали жінок віком 18-70 років із сумою балів >6 для оцінки 3 основних симптомів нІНСШ (дизурія, полакіурія та невідкладний позив до сечовипускання), про які повідомлялося в стандартному домені гострого симптоматичного циститу (ACSS) в 1-й день, у поєднанні з позитивним результатом аналізу на лейкоцитарну естеразу, що підтверджує наявність лейкоцитурії. У пацієнок симптоми мали розвиватися протягом 6 днів на момент включення; учасниці повинні були виявити намір утримуватися від прийому супутніх лікарських засобів і продуктів, заборонених протоколом дослідження, бути хірургічно стерильними, перебувати в постменопаузі або використовувати високоефективні засоби контрацепції протягом клінічного дослідження. Пацієнтки не відповідали вимогам дослідження, якщо в них спостерігалися будь-які ознаки або симптоми ускладнення ІСШ, пієлонефрит та/або вульвовагініт у 1-й день; мали місце будь-які умови, що можуть призвести до ускладнення інфекції, або рецидивуючі ІСШ.

У 1-й день пацієнтки в групі ФТ отримували 5,631 г ФТ (еквівалентно 3 г фосфоміцину) у вигляді гранул, розчинених у 100-200 мл води, і негайно ковтали препарат під наглядом персоналу дослідження. Учасниці групи BNO 1045 отримували таблетки, вкриті оболонкою, кожна з яких містила порошок трави золототисячника (*Centaurea herba*) 18 мг, коріння любистку (*Levisticum radix*) 18 мг та листя розмарину (*Rosmarinum folium*) 18 мг. BNO 1045 приймали перорально по 2 таблетки, вкриті оболонкою, 3 р/день до або після їди протягом 7 днів.

Лікування починалося з 1-го дня і тривало ще 7 днів до 8-го дня. Подальше спостереження проводили через 30 днів після останньої доби лікування (на 38-й день), щоб визначити наявність рецидиву нІНСШ.

Єдиним дозволеним супутнім засобом симптоматичної терапії був парацетамол.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була частота застосування АБ, визначена як частка пацієнок, які додатково отримували АБ для лікування гострих нІНСШ у період між 1-м та 38-м днем \pm 3 дні. Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності включали оцінку за допомогою анкети ACSS на 4-й, 8-й і 38-й день, а також наявність бактеріурії та лейкоцитурії, підтверджених бактеріальним посівом сечі (зразок середньої порції сечі) при кожному відвідуванні центру.

Результати

У період з 10 лютого 2016 р. по 5 травня 2017 р. було залучено загалом 668 пацієнок, 659 з них були рандомізовані: 325 – в групу BNO 1045 та ФТ-подібного плацебо, 334 – в групу ФТ та BNO 1045-подібного плацебо (рис. 1). Дев'ять пацієнок, які не відповідали всім критеріям включення або задовольняли принаймні одному критерію невключення, не були рандомізовані та не отримували лікування.

Більшість учасниць були представницями європеїдної раси (98,6%) і не курили (82,3%). Середній вік жінок, включених у дослідження, становив 44,3 роки, середня маса тіла дорівнювала 68,6 кг, середній зріст – 165,0 см. Більшість пацієнок були в періоді пременопаузи (65,1%), дітородного віку (60,0%) та сексуально активними (65,5%). Приблизно 25% учасниць мали типові симптоми гострих нІНСШ та піурію, утім, у 1-й день результати посіву сечі становили <10³ КУО/мл.

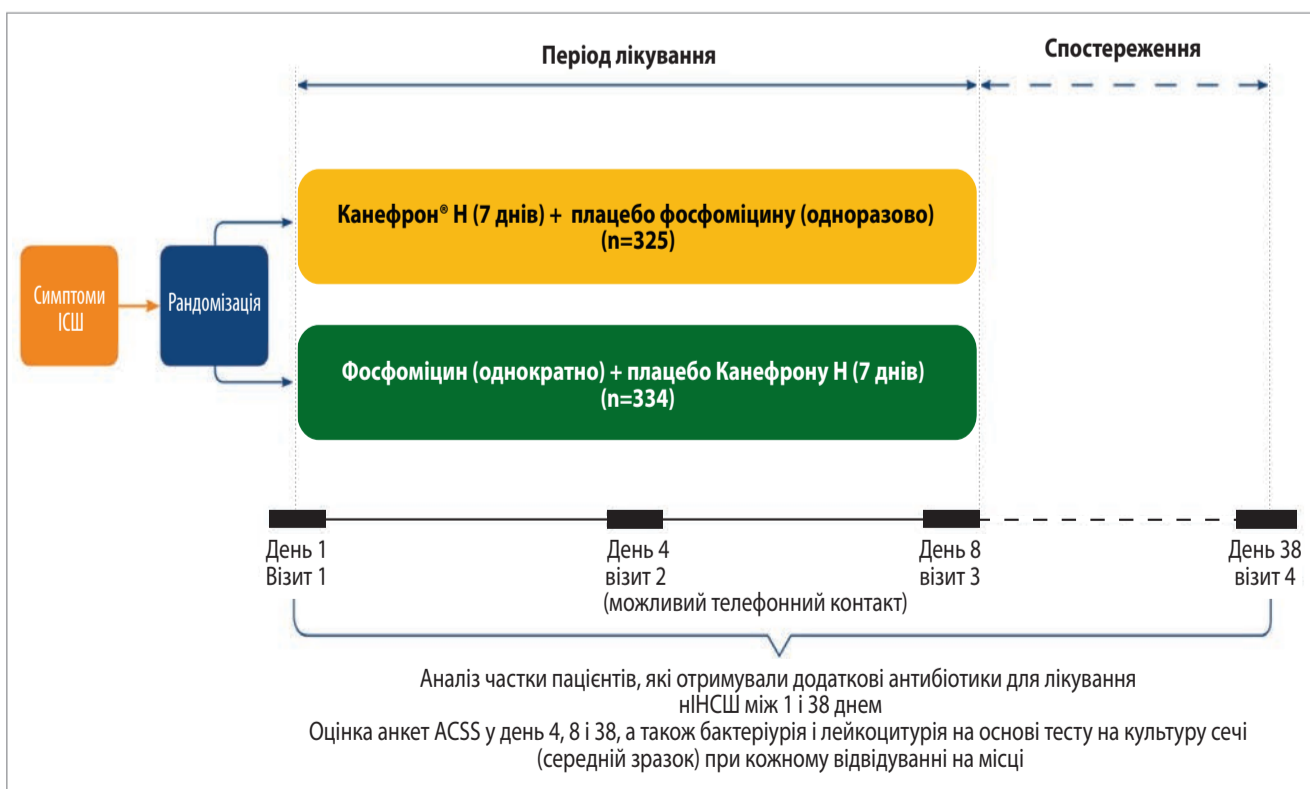


Рис. 1. Дизайн дослідження CanUti-7:

міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване мультицентрове *pop inferiority* дослідження III фази

Продовження на стор. 52.

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарським засобом рослинного походження Канефрон® Н (BNO 1045) та антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) у лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багатоденне дослідження не меншої ефективності у паралельних групах фази III

Продовження. Початок на стор. 51.

Більшість пацієнок у групі BNO 1045 (n=238; 83,5%) та в групі ФТ (n=272; 89,8%) не застосовували додатково АБ у період між 1-м та 38-м днем (рис. 2). Розрахункові відмінності в PPS між групами лікування перебували в межах 15% (різниця в частоті випадків невикористання АБ: -6,26%; 95% ДІ від -11,99 до -0,53; двосторонне p=0,0014). Надійність результатів підтверджували аналізом не меншої ефективності BNO 1045 щодо ФТ у FAS (різниця в частоті випадків невикористання АБ: -8,25%; 95% ДІ від -13,82 до -2,68; двосторонне p=0,0088). Аналіз чутливості з використанням даних вибірки FAS не показав істотного впливу відсутніх значень у PPS, забезпечуючи подальшу підтримку статистичної значущості первинної кінцевої точки.

Подальший аналіз чутливості з використанням даних вибірки PPS, який здійснювали за допомогою регресійної логістичної моделі з урахуванням статусу пацієнок щодо застосування АБ (так/ні) як залежної змінної, віку як коваріати та типу лікування, статевої активності та лікування гормональними засобами, не виявив впливу цих факторів на первинну кінцеву точку (p>0,05).

Частоту застосування АБ порівнювали за різними причинами додаткового застосування АБ під час клінічного дослідження (збереження або погіршення симптомів: BNO 1045 – 66,0%, ФТ – 67,7%; симптоми рецидиву: BNO 1045 – 23,4%, ФТ – 25,8%; відсутність симптомів: BNO 1045 – 10,6%, ФТ – 6,5%).

Середні оцінки за типовим доменом анкети ACSS у вибірці FAS були зіставними між групами в 1-й день (BNO 1045 – 10,2; ФТ – 10,1) і значно знижувалися на 4-й день (BNO 1045 – 5,1, ФТ – 4,5) до кінця лікування (BNO 1045 – 2,1; ФТ – 2,1) та кінця спостереження (BNO 1045 – 0,8; ФТ – 0,9; рис. 3). Порівняння із застосуванням критерію Ходжеса-Лемана середніх оцінок за типовим доменом анкети ACSS між групами показало, що в групі ФТ зниження на 4-й день (p=0,0166) було трохи вищим, але зіставним у кінці лікування та наприкінці періоду подальшого спостереження (p>0,05).

У цілому результати оцінки анкет ACSS свідчать про тенденцію до зменшення інтенсивності симптомів нІНСШ із часом та покращення якості життя (QoL) відповідно до використання 4-бальної шкали Лікєрта при застосуванні BNO 1045. Ці результати порівнювалися зі зменшенням симптомів нІНСШ та покращенням QoL у пацієнок, які отримували ФТ.

Частка пацієнтів у FAS без суттєвої бактеріурії (<10³ КУО/мл) з 1-го дня до закінчення лікування в обох групах збільшилася: BNO 1045 – від 25,5% (n=83) до 31,1% (n=101); ФТ – від 21,4% (n=71) до 36,7% (n=122). Різниця між групами щодо бактеріурії наприкінці лікування свідчила на користь терапії ФТ (p=0,028). Як повідомлялося, лейкоцитурія з 1-го дня зменшилась приблизно в третині пацієнок у популяції FAS на 8-й день: BNO 1045 – від 100,0% (n=325) до 37,2% (n=121); ФТ – від 100,0% (n=332) до 34,9% (n=116). Суттєві відмінності між групами щодо частоти випадків лейкоцитурії на 8-й день не спостерігалися.

Понад 95% учасниць в обох групах лікування (FAS) не приймали парацетамол протягом 24 год до будь-якого візиту; різниця між групами відсутня (p>0,05).

Загалом під час клінічного дослідження в 92 (14,0%) пацієнок спостерігалось принаймні одне небажане явище (НЯ) на тлі отриманого лікування. Кількість таких пацієнок у групах лікування була подібною: BNO 1045 – 49 (15,1%) учасниць, ФТ – 43 (12,9%) жінки.

Найчастішими НЯ були порушення з боку шлунково-кишкового тракту, про які повідомлялося з більшою частотою в групі ФТ (22 пацієнтки), ніж у групі BNO 1045 (13 пацієнок). Упродовж клінічного дослідження 2 учасниці повідомили про 3 серйозні НЯ; в одній пацієнтки групи ФТ спостерігалось загострення хронічного панкреатиту та перелом шийки стегнової кістки, в одній пацієнтки групи BNO 1045 – пієлонефрит середнього ступеня тяжкості. Жодне серйозне НЯ дослідник не вважав пов'язаним із прийомом досліджуваного лікарського засобу.

Загальна частота пієлонефриту була низькою; при цьому більша кількість пацієнок у групі BNO 1045 повідомила про пієлонефрит (n=5; 4 випадки легкого ступеня та 1 – середнього ступеня тяжкості), ніж у групі ФТ (n=1; легкого

ступеня). У групі BNO 1045 три з 5 випадків пієлонефриту відбулися в той же день (1 явище) або через день після включення в дослідження (2 явища). Це вказує на те, що пієлонефрит може розвиватися без діагностичних ознак у 1-й день.

Жодна пацієнтка не припинила участі в клінічному дослідженні через виникнення НЯ, жодна учасниця не померла під час дослідження.

Обговорення

Ця клінічна дослідження великої когорти жінок з гострим нІНСШ демонструє не меншу ефективність лікарського засобу рослинного походження в порівнянні з терапією АБ для лікування гострих нІНСШ. Симптоматична терапія за допомогою BNO 1045 була не менш ефективною, ніж АБТ за допомогою ФТ, з точки зору профілактики додаткового застосування АБ для лікування гострих нІНСШ у жінок. Ці дані забезпечують переконливі докази для заміни АБТ симптоматичною терапією за допомогою BNO 1045 (Канефрон® Н) у разі нІНСШ та сприяють проведенню подальших досліджень у сфері застосування лікарських засобів рослинного походження як альтернативи АБТ при лікуванні нІНСШ.

У поточних практичних настановах EAU [4] рекомендується використовувати АБ як терапію першої лінії для лікування ІСШ. Оскільки ІСШ є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань у загальній клінічній практиці [1, 2], ці рекомендації можуть призвести до зростання глобальної проблеми антибіотикорезистентності.

Потенційні альтернативні стратегії вже визначені. Попередні дослідження показали, що загальне використання АБ можна суттєво зменшити за рахунок початкової

симптоматичної терапії нІНСШ [9, 10], навіть якщо за ефективністю симптоматичне лікування за допомогою цих препаратів клінічно поступається АБТ. Незважаючи на це, отримані результати були достатньо обґрунтованими для Німецьких клінічних настанов [22], щоб заохотити застосування симптоматичного лікування, не пов'язаного з використанням АБ, у випадках гострих нІНСШ легкого та середнього ступеня тяжкості.

Дійсно, Kronenberg і співавт. [10] припустили, що комбінований підхід симптоматичного лікування з можливістю застосування відкладеної селективної АБТ може істотно знизити загальне використання АБ. Оскільки 83,5% пацієнок, які отримували BNO 1045 (Канефрон® Н), не потребували подальшого застосування АБ для лікування нІНСШ, використання таких альтернативних рослинних засобів може зменшити потребу амбулаторного застосування АБ для лікування нІНСШ більш ніж на 80%.

Результати первинної гіпотези, перевіреної в PPS, були підтверджені аналізом у FAS, підмножиною, яка також включала результати сценарію погіршення ситуації з припущеними значеннями для додаткового застосування АБ у період між 1-м та 38-м днем. Вік, статева активність пацієнок або застосування гормональної терапії не впливали на продемонстровану відсутність переваги між досліджуваними видами лікування.

Клінічна перевага обох методів лікування щодо зниження основних симптомів ACSS спостерігалась через 3 дні терапії (на 4-й день), хоча в пацієнок, які отримували ФТ, у порівнянні з жінками, які приймали BNO 1045, мало місце більше середнє зниження вираженості симптомів (p=0,0166). Ці результати підтверджують дані, отримані Kronenberg і співавт. [10], де при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами знадобилося більше часу для усунення симптомів (4 дні), ніж при АБТ (2 дні). Незважаючи на це, в поточному клінічному дослідженні спостерігалась явна тенденція до значного зниження інтенсивності симптомів нІНСШ та покращення QoL у кінці 7-денного періоду лікування, що свідчить про зіставний загальний ефект BNO 1045 та ФТ у цій популяції.

BNO 1045 зазвичай добре переноситься. Помітних відмінностей у НЯ або сигналах безпеки між групами застосування BNO 1045 та ФТ не спостерігалось, окрім меншої кількості випадків порушень з боку шлунково-кишкового тракту в групі BNO 1045 (4,0%) порівняно з відповідним показником у групі ФТ (6,6%). У групі BNO 1045 (1,5%) у порівнянні з групою ФТ (0,3%) було зареєстровано не значно більше число випадків пієлонефриту. Більш висока частота пієлонефриту не є несподіваною, оскільки виявляється, що вихідний ризик нІНСШ становить від 1 до 2% у плацебо-контрольованих дослідженнях [23, 24]. Насправді, більша частота пієлонефриту була зареєстрована для ібупрофену (2,1%) порівняно з АБ (0,4%) [8] та для диклофенаку (4,5%) порівняно з АБ (0,0%) [10]. Тому було доцільним зробити висновок, що лікування BNO 1045 у порівнянні з АБ не становить підвищеного ризику для пацієнтів, особливо з огляду на те, що симптоми, які вказують на наявність інфекцій верхніх сечовивідних шляхів, потребують АБТ.

У цілому проведене клінічне дослідження додатково підтверджує необхідність застосування засобів для симптоматичного лікування гострих нІНСШ, альтернативних АБ, і робить це у великій популяції пацієнок, демонструючи не меншу ефективність альтернативного лікарського засобу рослинного походження, який мав меншу кількість побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, діарея та біль у животі) порівняно з АБ. Поряд з результатами попередніх випробувань [8-10] поточне дослідження може інформувати про вибір видів лікування та заохочувати більш широке застосування засобів, альтернативних АБ, наприклад BNO 1045 (Канефрон® Н), для лікування нІНСШ у звичайній клінічній практиці.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Wagenlehner F.M., et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomicin 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 Sep 19:1-10.

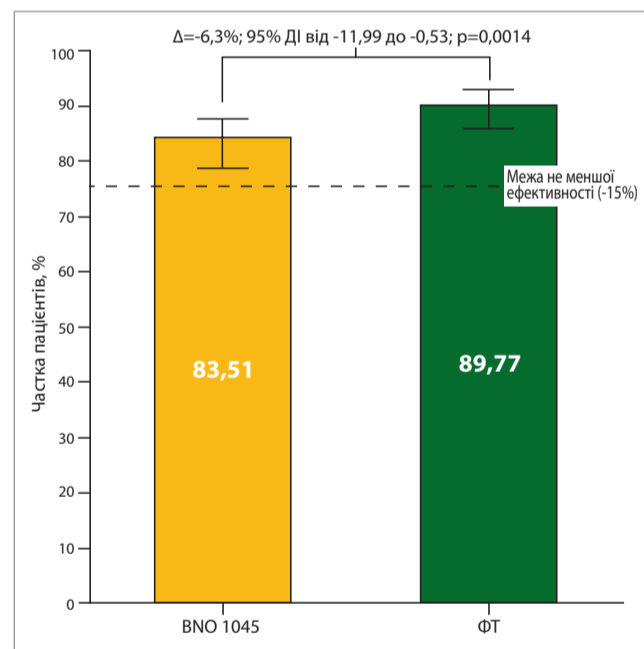


Рис. 2. Не менша ефективність BNO 1045 у порівнянні з такою ФТ (частота відсутності АБТ) в популяції PPS

Відсотки – це частка пацієнок у кожній відповідній групі лікування, які не приймали АБ з 1-го по 38-й день \pm 3 дні. Поперечні смуги помилок являють собою 95% ДІ. Порівняння частоти відсутності АБТ між групами лікування проводилося за допомогою статистичного критерію Фаррінгтона та Меннінга з двостороннім 95% ДІ та двосторонніми значеннями p для різниці в частоті відсутності АБТ терапії між групами. Примітка: АБТ – антибактеріальна терапія.

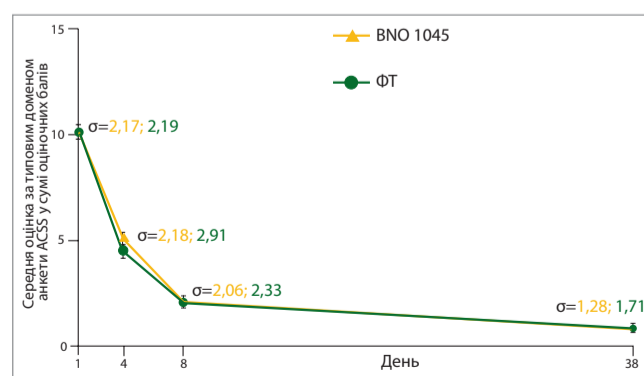


Рис. 3. Порівняння середніх сум балів ACSS-типового домену між 1-м та 38-м днем \pm 3 дні (FAS)

Точка введення даних – це середні суми балів ACSS-типового домену для кожної відповідної групи лікування в кожну точку часу. Плани помилок – довірчі інтервали Ходжеса-Лемана. Цифри в дужках є стандартними відхиленнями (σ) для BNO 1045 та ФТ відповідно.






Bionorica®

Запалення сечових шляхів? Камені нирок?

Канефрон® Н



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



**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 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; хронічні неінфекційні захворювання 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. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. 2 - Кравченко Н.Ф. 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 - Дудар І.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. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

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



Трава золототисячнику



Корінь любистку



Листя розмарину