

Канефрон® Н vs антибіотик у профілактиці післяопераційних інфекцій сечовивідних шляхів: результати рандомізованого дослідження

За різними оцінками, в 7-24% пацієнтів, які перенесли урогінекологічні операції, розвивається післяопераційна інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ), незважаючи на профілактичне застосування антибіотиків. Ризик розвитку ІСШ підвищується через катетеризацію сечового міхура під час і після операції, а також унаслідок затримки сечі після процедури. Понад 65% ІСШ спричинені штамами *Escherichia coli*, меншою мірою – *Enterococcus faecalis* (12,2%), *Klebsiella pneumoniae* (4,7%) і *Proteus mirabilis* (4,2%). Рівень резистентності *Escherichia coli* до антибіотиків перевищує 25%, при цьому частота нозокоміальних ІСШ досягає 45,5% у разі застосування цiproфлоксацину, 48,2% – триметоприму/сульфаметоксазолу та 50,4% – амінопеніцилінів. Високий і щораз більший рівень стійкості до антибіотиків потребує пошуку нових методів профілактики післяопераційних ІСШ.

На зміну антибіотикопрофілактиці приходять неантибіотичні препарати, зокрема Канефрон® Н, що являє собою комбінацію трави золототисячника (*Herba centaurii*), кореня любистку (*Radix levistici*) та листя розмарину (*Folia rosmarini*). Ці рослинні компоненти мають сечогінні, спазмолітичні, протизапальні, антибактеріальні, нефропротекторні властивості. Ефективність Канефрону Н у лікуванні гострих неускладнених ІСШ продемонстровано в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному Wagenlehner і співавт. (2018). Великий ретроспективний аналіз бази даних, над яким працювали Höller і співавт. (2021), підтвердив, що Канефрон® Н є безпечним симптоматичним засобом для лікування гострих ІСШ. Потенціал Канефрону Н для лікування симптоматичних ІСШ робить його кандидатом для профілактичного застосування.

Неантибіотична профілактика ІСШ має беззаперечну перевагу у вигляді скорочення застосування антибіотиків. Ще однією перевагою є захист мікробіому. Відомо, що застосування антибіотиків спричиняє значні зміни в складі

мікробіому. Втрата видової різноманітності, поява уропатогенних бактерій, зменшення кількості видів *Lactobacillus*, особливо *L. iners*, пов'язані з підвищеним ризиком післяопераційних ІСШ, тоді як Канефрон® Н зберігає склад і різноманітність мікробіому (Naber K.G. et al., 2017).

Мета дослідження – продемонструвати ефективність Канефрону Н порівняно з антибіотикотерапією (фосфоміцину трометамол, ФТ) у профілактиці ІСШ після урогінекологічних операцій. Ефективність профілактики порівнювали на основі сукупних результатів післяопераційного посіву сечі й опитувальника гострих циститу – Acute Cystitis Symptom Score (ACSS). Вибір ФТ як антибіотика для контрольної групи ґрунтувався на його профілі безпеки, низькому рівні резистентності та високій активності проти *Escherichia coli*, включаючи штами, що продукують β-лактамази розширеного спектра.

Матеріали та методи

До випробування залучили жінок віком 31-86 років, для яких запланували урогінекологічні

операції, як-от імплантатія серединно-уретрального слінгу, вагінальна пластика, манчестерська операція. Вранці напередодні операції пацієнтки здавали сечу для аналізу. Перед операцією кожна пацієнтка як стандартний метод профілактики хірургічної інфекції отримувала 1-2 г цефазоліну (залежно від маси тіла) чи 0,5 г метронідазолу (для хворих з алергією на цефазолін).

Всі пацієнтки були катетеризовані не більше 24 год. Катетер завжди вводили з використанням асептичної техніки, дренажний мішок розташовували нижче рівня сечового міхура, щоб запобігти рефлюксу, а дренажну систему підтримували закритою для запобігання появі інфекції. Пацієнток, котрі потребували повторної катетеризації, виключили з дослідження, щоб цей фактор не впливав на потенційний ризик ІСШ.

Загалом 125 жінок рандомізували на 2 групи: 1) контрольну (n=67) – вводили 1 дозу 3 г ФТ на наступний день після процедури;

2) дослідну (n=58) – учасниці отримували 5 мл орального розчину Канефрону Н 3 р/добу протягом 14 днів із наступного дня після процедури.

Будь-яке додаткове лікування протягом досліджуваного періоду, як-от використання рослинних препаратів або добавок, протизапальних засобів, спазмолітиків чи журавлинного соку, заборонили.

Повторний аналіз сечі виконували через 14 днів після операції, а її посів проводився в разі відхилення від норми результатів аналізу сечі чи за появи симптомів ІСШ. Дослідження не було сліпим, однак збір даних доручали досліднику, який не брав участі у виконанні процедур, щоб зменшити ризик упередженості спостереження.

Основна кінцева точка дослідження – позитивний результат аналізу сечі через 14 днів після операції або поява симптомів ІСШ у будь-який момент протягом 14 днів після операції. Вторинна кінцева точка включала появу побічних явищ протягом періоду спостереження. Всіх пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника ACSS у день процедури та під час наступного візиту. ACSS – це стандартизований опитувальник для самооцінки, який використовується з метою діагностики гострого неускладненого циститу на основі типових симптомів, як-от частота, невідкладні позиви та дизурія [11]. Він оцінює симптоми, якість життя та їхні зміни після терапії.

Результати

До початку дослідження обидві групи були зрівняними за віком, індексом маси тіла та менопаузальним статусом.

У 6,4% пацієнток упродовж 14 днів після процедури спостерігалися ІСШ. У посівах сечі виявлено *Escherichia coli* (n=6), *Enterococcus faecalis* (n=1) та *Streptococcus agalactiae* (n=1). Не виявлено статистично значущої різниці між групами застосування ФТ і Канефрону Н щодо частоти післяопераційних ІСШ ($\chi^2=0,88368$ за порівняльним тестом хі-квадрат; $p=0,347$). Відмінності між групами в 10% були в межах не меншої ефективності Канефрону Н.

Частота післяопераційних ІСШ не корелювала з ІМТ ($\chi^2=0,8431$; $p=0,359$) або передопераційною сексуальною активністю ($\chi^2=4,1058$; $p=0,043$). Натомість виявлено позитивну

кореляцію між післяопераційними ІСШ і менопаузальним статусом. Пацієнтки в менопаузі були значно схильнішими до виникнення ІСШ після операції ($\chi^2=4,6057$; $p=0,032$). Також виявлено статистично значущу різницю в частоті післяопераційних ІСШ залежно від типу виконаної процедури. Учасниці, які перенесли вагінальну операцію щодо пролапсу таза (вагінальна пластика чи манчестерська процедура), мали більшу ймовірність розвитку післяопераційної ІСШ, ніж пацієнти зі стресовим нетриманням сечі після процедури серединно-уретрального слінгу ($\chi^2=5,5254$; $p=0,019$).

Результати опитування щодо гострих симптомів циститу ACSS за 1 день до операції (частина А) і через 14 (±1) днів після операції (частина В) показали статистично значущу різницю відносно початкового рівня як у групі Канефрону Н, так і в групі ФТ. Розподіл сумарних балів за доменами ACSS був зів'язаним між групами наприкінці періоду спостереження згідно з непараметричним U-тестом Манна – Уїтні. Не було статистично значущої різниці відповідей між групами Канефрону Н і ФТ.

Канефрон® Н не спричиняв серйозних побічних ефектів. 2 пацієнтів скаржилися на нудоту та біль у животі, що не зумовило припинення лікування. Незначний шлунково-кишковий дискомфорт виявився найпоширенішим явищем в обох групах (Канефрон® Н – 5,1%; ФТ – 5,9%).

Обговорення та висновки

Післяопераційні ІСШ є фактором неефективності лікування через неправильне загоєння, а також пов'язані з розвитком рецидивувального стресового нетримання сечі й необхідністю повторної операції.

За результатами цього рандомізованого дослідження, Канефрон® Н не поступається ФТ у профілактиці післяопераційних ІСШ. Результати опитувальника ACSS продемонстрували зменшення вираженості симптомів із боку нижніх відділів сечовивідних шляхів із часом, а також підвищення якості життя хворих, котрі отримували Канефрон® Н і ФТ. Однак між групами не було статистично значущої різниці щодо впливу на симптоми ІСШ та якість життя.

Кореляції між післяопераційними ІСШ та ІМТ виявлено не було, що відповідає результатам попередніх досліджень. Натомість менопаузальний статус мав сильну статистичну кореляцію з післяопераційними ІСШ. Через зниження рівня естрогену після менопаузи в урогенітальному епітелії зазвичай відбуваються зміни, як-от зниження вироблення глікогену, виснаження лактобацил, зменшення продукування молочної кислоти та підвищення рН. Таке середовище є уразливим для уропатогенів і схильнішим до розвитку інфекції, особливо після хірургічного втручання, що спричиняє додаткове ушкодження тканин. Окрім того, було показано, що в жінок у постменопаузі резистентність усіх бактерій, що зумовлюють ІСШ, до широко використовуваних протимікробних препаратів є значно вищою, ніж у жінок у пременопаузі.

Отже, периопераційну профілактику Канефроном Н слід розглядати як розумну альтернативу класичному застосуванню антибіотиків. Канефрон® Н – безпечний і ефективний засіб для профілактики ІСШ. Застосування цього фітотерапевтичного препарату може сприяти зниженню споживання антибіотиків і тенденції до зростання антибіотикорезистентності.

Wawrysiuk S., Rechberger T., Kubik-Komar A. et al. Postoperative Prevention of Urinary Tract Infections in Patients after Urogynecological Surgeries – Nonantibiotic Herbal (Canephron) versus Antibiotic Prophylaxis (Fosfomicin Trometamol): A Parallel-Group, Randomized, Noninferiority Experimental Trial. *Pathogens* 2023, 12, 27.

Адаптований переклад з англ.
Ігоря Петренка

Дослідження III фази: Канефрон® Н (BNO 1045) як монотерапія в лікуванні гострого неускладненого циститу

Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (BNO 1045) продемонстрував неменшу ефективність порівняно з антибіотиком

Склад препарату **Канефрон® Н** (таблетки) — спеціальний екстракт BNO 1045 з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

Для розповсюдження 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 поріжок висушеної лікарської рослини: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г краплів містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,5 г, кореня любистку 0,5 г, листя розмарину 0,6 г.
Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Печінкова виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.
*Wagenlehner et al. Нейантибіотична рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибіотичною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах рандомізоване багатотимрове дослідження на нижню ефективність фази III. *Urol Int.* 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/000493606. ЕРІД 2018 вер.
Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: РП № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; Канефрон® Н краплі оральні: РП UA/4708/01/01 від 20.10.2021.
Виробник: Бйонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Бйонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Застон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.