

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



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

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

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 золототисячника 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 золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 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. 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 рецепта.

\*Wagenlehner et. al. Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе в паралельних групах рандомізоване багатоцентрове дослідження не нижчої ефективності фази III. Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/00049368. Epub 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:** Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

# Терапія гострого та рецидивуючого циститу зі зменшенням навантаження антибіотиками та збереженням мікробіоти

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Міжнародний день нирки цього року проводився 9 березня під гаслом «Здоров'я нирок для всіх: готуючись до несподіваного, підтримуючи вразливих!» (Kidney Health for All: Preparing for the unexpected, supporting the vulnerable!) задля подолання перешкод у доступі до діагностики, терапії та догляду для всіх нефрологічних пацієнтів. Зокрема, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань — близько 37% протягом життя [1]. Вважається, що ризик ІСШ серед жінок у 14 разів вищий, ніж чоловіків [2], у близько  $\frac{1}{3}$  жінок відмічають принаймні один епізод циститу до 24-річного віку [3]. У більшості випадків ІСШ — це гострий неускладнений цистит, хоча пієлонефрит в якості ускладнення може виникати у 0,3–0,5% випадків ІСШ. Тому ефективне лікування та попередження ускладнень при цьому захворюванні стосуються буквально кожного особисто чи найближчого оточення.

Повторні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є серйозною проблемою. Зокрема, у більшості жінок (79%) відмічають більше ніж один епізод захворювання протягом життя [4]. Так, після першого випадку ІСШ у близько 20–30% жінок другий виникне протягом 6 міс, а у 3% — третій протягом цього періоду. Поширеність бактеріальної етіології при ІСШ призводить до значного застошування антибіотиків широкого спектра дії, що загрожує розвитком резистентних уропатогенів. Особливо гостро ця проблема постає у зв'язку з рецидивуючими ІСШ (щонайменше 3 епізоди протягом 12 міс або як мінімум 2 — протягом 6 міс) [5]. Повторне застосування протимікробного засобу широкого спектра, у тому числі при інших інфекціях, травмах, операціях, може мати побічні ефекти. Тому лікування без антибіотиків є привабливою альтернативою.

## Фактори ризику і проблеми лікування

Вважається, що патогенез неускладнених ІСШ у жінок полягає в контамінації вагінальних і періуретральних ділянок уропатогенами, які зазвичай знаходяться в кишечнику. У клітинах уротелію бактерії можуть швидко реплікуватися, утворюючи внутрішньоклітинні спільноти, які можуть уникати захисних механізмів хазяїна, що призводить до формування внутрішньоклітинних резервуарів [5]. Одним із ключових природних механізмів захисту від ІСШ є нормальна мікробіота у вагінальній та періуретральній ділянках, найчастіше видів *Lactobacillus*. Докази різної сили свідчать про роль наступних факторів ризику в розвитку ІСШ [6]:

- статевий акт протягом останнього тижня, особливо у жінок у перименопаузальний період, з новим сексуальним партнером або використання сперміцидної контрацепції протягом попереднього року (основний діючий інгредієнт ноноксінол-9 є токсичним для лактобактерій, але не для кишкової палички);

- рідкісне протягом доби випорожнення сечового міхура та нетримання сечі;
- прийом антибіотиків протягом попередніх 2 тиж;
- вплив холоду (руки, ноги, спина або сідниці піддавалися впливу холоду 30 хв або більше).

Найпоширенішими уропатогенами, відповідальними за ІСШ, є *Escherichia coli* (з частотою близько 65%), *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia* та *Proteus mirabilis* [5]. Зокрема, стійкість ізолятів *Escherichia coli* до амоксициліну в Україні у 2020 р. становила 71,4% [7]. До цефалоспоринов III покоління, за тими ж даними, були не чутливі 53%, фторхінолонів — 42% ізолятів. Це набагато більше, ніж у Великобританії, де поширеність нечутливих фенотипів *Escherichia coli* становить 58; 11 та 16% відповідно. Тобто у найближчому майбутньому рутинною справою може стати комбінована терапія пацієнтів з ІСШ. Для запобігання цьому актуальним є пошук стратегій лікування ІСШ без антибіотиків, що також покращить якість життя пацієнтів за рахунок меншої кількості побічних ефектів.

## Ретельне зважування доцільності антибіотикотерапії

Відповідно до чинних європейської та інших міжнародних настанов антибіотики все ще вважаються варіантом терапії першої лінії при ІСШ [8], але у випадках гострого неускладненого циститу із легко або помірно вираженими симптомами належним підходом у лікуванні ІСШ вважають також різні альтернативи, включаючи фітотерапію [9]. Із досить високим рівнем доказовості (IA–B) рекомендують застосовувати симптоматичне лікування без антибіотиків у разі гострих ІСШ із симптомами легкого або середнього ступеня тяжкості в національній клінічній настанові Німеччини [10]. Додатковою можливістю згідно з британськими рекомендаціями є відстрочене призначення антибіотиків жінкам з ІСШ

з урахуванням тяжкості симптомів та уподобань пацієнта [11]. Для уточнення показань до антибіотикотерапії можуть бути застосовані наявність у сечі еритроцитів та бактерій [12]. Більш диференційований підхід до призначення призводить до зменшення застосування антибіотиків на фоні збереження основних результатів стосовно ускладнень [13]. Особливо ретельний підхід потрібен у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку асимптоматичної бактеріурії, зокрема, жінок літнього віку. У таких пацієнток пропонують підвищити порогове значення для діагностики піурії з 10 до 300 лейкоцитів/мкл [14].

Одним із таких засобів, що затверджений для застосування у 31 країні, є Канефрон® Н, до складу якого входить спеціальний екстракт (BNO 1045) з трави золототисячника (*Centaurium erythraea, herba*), кореня любистку (*Levisticum officinale, radix*) та листя розмарину (*Rosmarinus officinalis, folium*) [13]. Препарат має сечогінні, спазмолітичні, протизапальні, антибактеріальні, антиоксидантні, знеболювальні та нефропротекторні властивості, а також вважається безпечним у період вагітності. Завдяки своїм «багатоцільовим» властивостям Канефрон® Н має потенціал для зменшення вираженості симптомів, пов'язаних із гострими ІСШ у нижніх відділах сечовивідних шляхів, таких як запальний біль, спазм та часте сечовипускання, а його антиадгезивна дія сприяє усуненню бактерій з сечовивідних шляхів. Ефективність препарату Канефрон® Н продемонстровано в цілій низці клінічних досліджень [15].

### Ефективність монотерапії препаратом Канефрон® Н у лікуванні рецидивуючого циститу

У рандомізованому дослідженні за участю 90 пацієнток віком 18–45 років із рецидивуючим циститом, викликаним *E. coli* (з частотою епізодів до 2 разів на 6 міс або 3 разів на рік), Канефрон® Н підсилював ефективність антибіотика у схемі лікування щодо зменшення вираженості симптомів циститу через 7 днів порівняно з групою, що отримувала лише офлоксацин [15]. Ще важливішим було те, що частота повторних епізодів циститу в досліджуваній групі завжди була нижчою, ніж у контрольній, зі статистично значущою різницею через 6 міс (8,9% проти 17,8%) і через 12 міс (15,5% проти 35,5%). При цьому пацієнтки досліджуваної групи отримували додаткову терапію з профілактичною метою препаратом Канефрон® Н протягом 3 міс (по 2 таблетки 3 рази на добу).

Нещодавно опублікований аналіз бази даних амбулаторних пацієнтів у Німеччині підтверджує, що монотерапія препаратом Канефрон® Н з успіхом використовується при ІСШ [16]. Для аналізу було доступно 2320 пацієнтів, що отримували Канефрон® Н, та 158 592 — антибіотики. Отримані дані доводять важливу роль, яку препарат Канефрон® Н відіграє у зниженні застосування антибіотиків та розвитку антибіотикорезистентності. Так, протягом періоду 1–30 днів не виявлено жодних значущих відмінностей між препаратом Канефрон® Н та антибіотикотерапією. До того ж у період 31–365 днів частота додаткового призначення антибіотиків після лікування препаратом Канефрон® Н була значуще нижчою порівняно з антибіотикотерапією (відношення шансів 0,57;  $p < 0,001$ ).

Також не відзначено жодного значущого взаємозв'язку між застосуванням препарату Канефрон® Н та частотою виникнення пієлонефриту. Крім цього, тривалість тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ, при застосуванні препарату Канефрон® Н була такою ж, як при застосуванні антибіотикотерапії. Важливо, що Канефрон® Н асоціюється не тільки зі значно нижчим ризиком рецидиву, але й значно меншою ймовірністю частих рецидивів у всіх категорій пацієнтів.

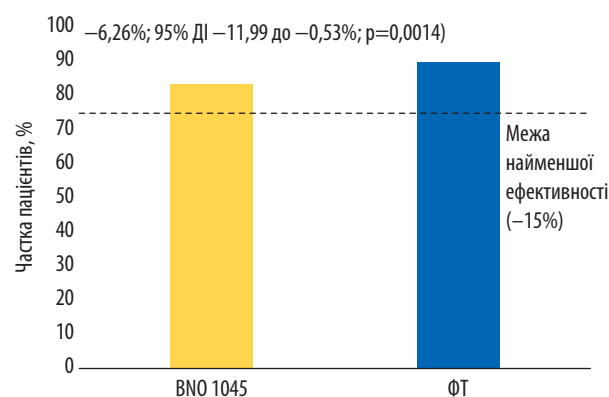
Нижчий ризик повторних ІСШ протягом року після лікування препаратом Канефрон® Н відмічено у тому числі порівняно з терапією фторхінолонами [15].

### Ефективність препарату Канефрон® Н в монотерапії гострого циститу легкого та середнього ступеня тяжкості

Ефективність препарату Канефрон® Н у формі таблеток показана в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні [17]. У цьому дослідженні 325 жінок, у тому числі в Україні, були рандомізовані для лікування BNO 1045, а 334 — фосфоміцину трометамолом. Результати були дуже обнадійливими, оскільки лише 16,5% пацієнтів, які отримували Канефрон® Н, потребували додаткового лікування антибіотиками порівняно з 10,2% у групі фосфоміцину. Таким чином доведено не меншу ефективність BNO 1045 порівняно з лікуванням антибіотиками при гострих неускладнених ІСШ з огляду на необхідність додаткового лікування антибіотиками (рис. 1). При цьому зменшення вираженості симптомів циститу за сумою балів за шкалою ACSS було приблизно однаковим в обох групах впродовж періоду спостереження. Пік ефективності припадав на 4-ту добу спостереження і був дещо вищим у групі фосфоміцину трометамолу, при цьому статистичної значимості не відмічено. На кінець дослідження результати не відрізнялися (рис. 2). Додавання препарату Канефрон® Н до фосфоміцину трометамолу у схему лікування додатково прискорює одужання та повернення до звичайного життя [18].

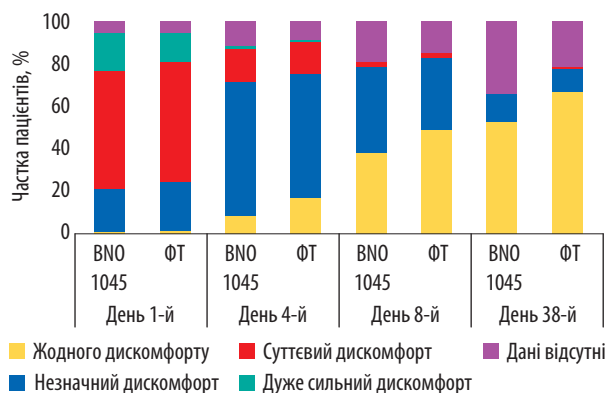
В іншому дослідженні проведено порівняльну оцінку ефективності та безпеки монотерапії препаратом Канефрон® Н та антибіотикотерапії (ципрофлоксацин) при лікуванні гострого циститу легкого ступеня [19].

**Рисунок 1** Зіставна ефективність препарату Канефрон® Н (BNO 1045) порівняно з фосфоміцину трометамолом (показник незастосування додаткових антибіотиків) [16]





**Рисунок 2** Дискомфорт, викликаний симптомами ІСШ, за шкалою ACSS у період з 1-го по 38±3 дні [16]



Через 6 днів лікування клінічні симптоми повністю зникли у 66 (82,5%) пацієнтів у групі препарату Канефрон® Н та у 68 (85,0%) пацієнтів у групі антибіотикотерапії, а рецидиви циститу протягом одного року відмічені у 5 та 12,5% пацієнтів відповідних груп. При цьому застосування препарату Канефрон® Н характеризувалося не лише значуще нижчим ризиком спорадичного рецидивування ІСШ, але й нижчим ризиком виникнення частих рецидивних ІСШ.

### Застосування препарату Канефрон® Н у зв'язку з урогінекологічними операціями та дослідженнями

Ефективність препарату Канефрон® Н оцінено у профілактиці ІСШ після урогінекологічних операцій [20]. 125 пацієнок наступного дня після імплантації серединно-уретрального слінгу, вагінальної пластики або Манчестерської операції (відновлення тазового дна) приймали або 3 г фосфоміцину трометамолу або розпочинали прийом препарату Канефрон® Н тричі на добу протягом 14 днів. Канефрон® Н не поступався фосфоміцину трометамолу у профілактиці післяопераційних ІСШ за зниженням ризику їх розвитку. Застосування такого фітотерапевтичного препарату може сприяти зниженню споживання антибіотиків, дійшли висновку автори.

Перорально тричі на добу протягом 1 тиж приймали Канефрон® Н пацієнтки групи високого ризику, яким проводили уродинамічні дослідження [21]. При цьому також не виявлено різниці з групою фосфоміцину трометамолу. BNO 1045 може запобігти розвитку ІСШ після операції, під час якої встановлено катетер, свідчать результати ще одного дослідження за участю 562 пацієнок, яким виконували імплантацію серединно-уретрального слінгу [22]. Жодної статистично значущої різниці у частоті ІСШ між пацієнтками, що протягом 3 тиж приймали Канефрон® Н тричі на добу або упродовж 3 днів — ципрофлоксацин, виявлено не було.

Таким чином, Канефрон® Н — не лише ефективно усуває причину та симптоми ІСШ, але й має хорошу переносимість. На відміну від антибіотиків, таких як фосфоміцину трометамол, нітрофурантоїн та інші [23], цей лікарський засіб рослинного походження не чинить негативного впливу на мікробіоту кишечника. У свою чергу, зниження ризику виникнення дисбіозу та здорова мікробіота кишечника, піхви та сечі захищають від інфекцій сечовивідних шляхів [24].

Наведені вище дані досліджень та реальної практики вказують на те, що Канефрон® Н — ефективний та безпечний засіб симптоматичної терапії гострої ІСШ. Препарат має хороший профіль безпеки, зберігаючи при цьому високу клінічну ефективність, і є всі підстави призначати його при неускладненому циститі з легким чи середньої тяжкості перебігом як альтернативу антибіотикам. Таким чином, Канефрон® Н варто розглядати як додатковий дієвий інструмент лікування ІСШ у різних категоріях пацієнтів; зокрема, зважаючи на необхідність ширшого впровадження стратегії раціонального застосування протимікробних препаратів.

### Список використаної літератури

- Butler C.C., Hawking M.K., Quigley A. et al. (2015) Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br. J. Gen. Pract.*, 65(639): e702–e707.
- Robinson D., Giarenis I., Cardozo L. (2015) The management of urinary tract infections in octogenarian women. *Maturitas*, 81: 343–347.
- Foxman B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.*, 113: 5–13.
- Tandogdu Z., Wagenlehner FME (2016) Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 29:73–79
- Flower A., Winters D., Bishop F.L. et al. (2015) The challenges of treating women with recurrent urinary tract infections in primary care: a qualitative study of GPs' experiences of conventional management and their attitudes towards possible herbal options. *Prim. Health Care Res. Dev.*, 16(6): 597–606.
- Sihra N., Goodman A., Zakri R. et al. (2018) Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.*, 15: 750–776.
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J. et al. (2022) Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int. Nov*; 130 (Suppl. 3): 11–22.
- Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T. et al. (2019) Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: A systemic review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 300: 821–828.
- Kranz J., Schmidt S., Lebert C. et al. (2018) 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.*; 100(3): 271–278.
- National Institute for Health and Care Excellence (2018) Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NG109 (NICE, London). [www.nice.org.uk/guidance/ng109](http://www.nice.org.uk/guidance/ng109).
- Kaußner Y., Röver C., Heinz J. et al. (2022) Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 28(12): 1558–1566.
- Hartman E.A.R., van de Pol A.C., Heltveit-Olsen S.R. et al. (2023) Effect of a multifaceted antibiotic stewardship intervention to improve antibiotic prescribing for suspected urinary tract infections in frail older adults (ImpresU): pragmatic cluster randomised controlled trial in four European countries. *BMJ*, 380: e072319.
- Bilsen M.P., Aantjes M.J., van Andel E. et al. (2023) Current pyuria cut-offs promote inappropriate UTI diagnosis in older women. *Clin. Infect. Dis.*, Feb. 20: ciad099. doi: 10.1093/cid/ciad099. Epub ahead of print.
- Sabadash M., Shulyak A. (2017) Canephron® N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing Age: A randomised controlled study. *Clin. Phytoscience*, 3: 9.

16. Holler M., Steindl H., Abramov-Sommariva D. et al. (2021) Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: a retrospective database analysis. *Antibiotics (Basel)*, 10: 685.
17. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. (2018) 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.*, 101(3): 327–336.
18. Shatylo T.V., Gamidov S.I., Popkov V.M. et al. (2021) The efficiency of combined regimens for the treatment of urinary tract infections in women using the herbal drug Canephron N. *Urologiia*. 6: 51–56.
19. Davidov M.I., Bunova N.E. (2018) Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologiia*, 4: 24–32.
20. Wawrysiuk S., Rechberger T., Kubik-Komar A. et al. (2022) Postoperative Prevention of Urinary Tract Infections in Patients after Urogynecological Surgeries-Nonantibiotic Herbal (Canephron) versus Antibiotic Prophylaxis (Fosfomycin Trometamol): A Parallel-Group, Randomized, Noninferiority Experimental Trial. *Pathogens*, 12(1): 27.
21. Miotla P., Wawrysiuk S., Naber K. et al. (2018) Should We Always Use Antibiotics after Urodynamic Studies in High-Risk Patients? *Biomed. Res. Int.*, 5: 1607425.
22. Rechberger E., Rechberger T., Wawrysiuk S. et al. (2020) A randomized clinical trial to evaluate the effect of Canephron N in comparison to ciprofloxacin in the prevention of postoperative lower urinary tract infections after midurethral sling surgery. *J. Clin. Med.*, 9(11): 3391.
23. Nausch B., Bittner C.B., Höller M. et al. (2022) Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. *Antibiotics (Basel)*. Sep 29; 11(10): 1331.
24. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. (2020) The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel)*. Dec 22; 11(1): 7.