

Острый неосложненный цистит. Рациональное терапевтическое решение: мультимодалая фитотерапия

Симпозиум по случаю 29-го ежегодного конгресса Европейской Ассоциации по проблемам урологии (European Association of Urology)

Стокгольм, Швеция, 14 апреля 2014 года

Доклад в «Уролог» («Der Urologe»). Том 53, выпуск 7, июль 2014. Springer-Verlag Berlin Heidelberg

В терапии острых неосложненных циститов намечаются новые подходы к лечению. Уже имеются данные, подтверждающие возможность обходиться без применения антибиотиков, в том числе и при терапии острых случаев. В основе симптомов цистита лежит воспалительная реакция уротелия на заселение бактериями. Терапевтические подходы, применяемые против этого воспалительного процесса, оказались весьма эффективными. Для терапии без использования антибиотиков может применяться, в частности, комбинированное фитотерапевтическое лечение, обладающее мультимодалым действием. Подходящей оказалась комбинация из трех компонентов: листьев розмарина, травы золототысячника и корня любистка.

Неосложненный цистит – одна из наиболее часто встречающихся бактериальных инфекций. 40% всех женщин на протяжении своей жизни, как минимум, один раз сталкиваются со случаем острого цистита, у 20–30% таких пациенток за год наблюдается более 3 рецидивов этого заболевания на протяжении года [1, 2].

Источником микроорганизмов, вызывающих заболевание, является кишечный тракт. После попадания в мочеполовую систему микроорганизмы начинают в ней размножаться. Согласно пояснениям профессора доктора Бйорна Вульта (Лунд, Швеция), «степень их воздействия зависит не только от вирулентности возбудителей, но и от их взаимодействия с хозяином». Рассмотрение этого взаимодействия открывает новые перспективы терапии этой инфекции. До сих пор исследовались прежде всего факторы вирулентности бактерий. Например, образование фимбрий является признаком особенно вирулентных уропатогенных бактерий, вызывающих пиелонефриты. Микроорганизмы, встречающиеся при асимптоматической бактериурии, не имеют фимбрий.

Асимптоматическая бактериурия может быть протективной

Тем не менее, бактерии, вызывающие острый цистит, почти не отличаются от микроорганизмов, обнаруживающихся при асимптоматической бактериурии. Как подчеркивает Вульт, объяснение того, почему бактерии иногда не вызывают симптомов, а иногда обуславливают острый цистит, часто может быть связано с хозяином. В качестве механизма защиты организма играют роль барьеры из слизистой оболочки, поток мочи и незамедлительно наступающая неадаптивная воспалительная реакция.

Воспалительной реакции на бактерии в уроэпителии способствуют активизация Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), вследствие чего происходит высвобождение провоспалительных цитокинов и приток нейтрофильных гранулоцитов.

Вульту и его сотрудникам путем намеренной колонизации штаммами *E. coli* урогенитального тракта у 5 женщин

удалось показать, что под влиянием факторов, присущих хозяину, происходит специфическая для конкретного хозяина генотипическая и фенотипическая адаптация штамма бактерий, создающего колонии, причем вирулентность снижается и развивается нечто подобное симбиозу.

Асимптоматическая бактериурия характеризуется тем, что ответ хозяина ослаблен, например, в результате полиморфизма TLR. «Она не только безвредна, но даже может обеспечивать защиту от суперинфекций», – подчеркнул Вульт. На сегодняшний день эксперты сходятся во мнениях, что асимптоматическая бактериурия является доброкачественной и не требует лечения, часто проявляя даже протективное действие [3].

Симптомы цистита соотносятся с ответом хозяина

Что происходит при внезапном возникновении острого симптоматического цистита? Как установили Вульт и сотрудники, бактерии не изменяются. Однако у хозяина существенно усиливается адаптивная воспалительная реакция. В связи с этим возникает вопрос, есть ли смысл при остром цистите, не сопровождающемся лихорадочным состоянием, осуществлять лечение только этого воспаления и облегчать симптомы, вместо того чтобы устранять, в сущности, безвредные бактерии. По словам Вульта: «Вероятно, это является более рациональным путем, так как в результате достигается также и защита от рецидива». Если устранять бактерии путем приема антибиотиков, то возникает необходимость повторного установления равновесия между хозяином и вновь заселяющимися бактериями. Однако до восстановления протективного симбиоза сохраняется повышенный риск рецидива (рис. 1 [4]).

Концепция лечения воспаления при острых циститах была рассмотрена с помощью результатов небольших исследований, в ходе которых выполнялось сравнение Ибупрофена или Диклофенака с хинолонами [5]. До сих пор исследования показывали, что НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) ведут к устранению симптомов так же быстро, как и антибиотики. Однако, по мнению профессора доктора Курта Набера, Штраубинг, прежде чем включать эту концепцию терапии в официальные рекомендации по лечению, следует подождать дополнительных результатов контролируемых клинических исследований.

Эффективный фитотерапевтический препарат

В качестве еще одной альтернативы для профилактики и терапии инфекций мочеполовой системы предлагается фитотерапевтический препарат на основе стандартизированных компонентов листьев розмарина, травы золототысячника и корня любистка (Канефрон® Н). В соответствии с обобщенными Набером результатами, в ходе преclinical испытаний *in-vitro* и *in-vivo* для комбинации из трех

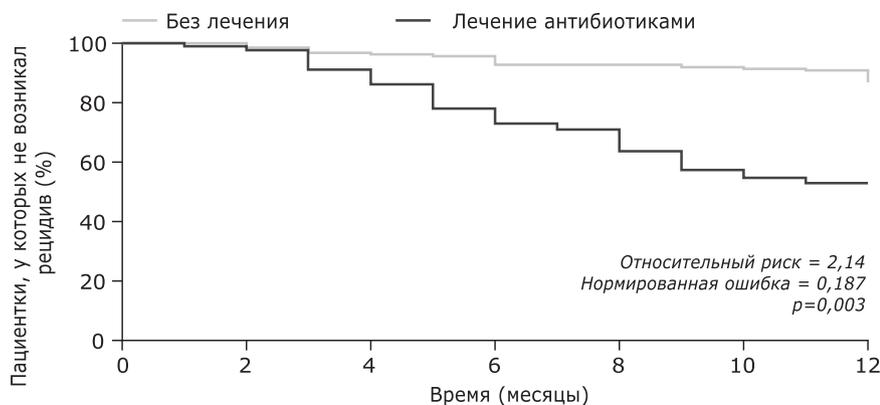


Рис. 1. Вероятность ненаступления рецидива для женщин с асимптоматической бактериурией после острой инфекции мочеполовой системы

растительных компонентов были доказаны дозозависимый спазмолитический, противовоспалительный и антиадгезионный эффекты. Для растений, входящих в состав рецептуры, были описаны также мочегонные эффекты [6, 7]. Этот комплексный растительный препарат применяется для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей в течение многих лет.

С применением Канефрона Н проводилось открытое нерандомизированное мультицентровое пилотное исследование [8]. В целом в исследовании принимали участие 125 женщин с неосложненными острыми инфекциями мочевыводящих путей. Пациентки получали лекарство три раза в день, ежедневно в течение 7 дней. При персистирующей симптоматике или усилении симптомов препарат в любой момент мог быть заменен на терапию с приемом антибиотиков. После терапии следовала фаза наблюдения в течение 30 дней, в протяжении которой регистрировались рецидивы.

Для учета и количественной оценки основных симптомов, таких, как дизурия, поллакиурия и императивные позывы к мочеиспусканию, использовалась классификационная шкала оценки симптомов от 0 до 4 (от отсутствия симптоматики до очень тяжелой степени). Суммарный показатель при включении в исследование должен был составлять минимум 6. В качестве показателя реагирования учитывалось суммарное значение не более 3 пунктов на седьмой день; при этом проявления 3 основных симптомов были только легкой степени.

Явное ослабление симптомов, отсутствие рецидива

Ни у одной пациентки не наблюдались нежелательные действия лекарственного препарата. В приеме антибиотика нуждались менее чем 3% пациенток (n=3). В начале терапии средний суммарный балльный показатель тяжести симптоматики для всей группы составлял 7,3; через 7 дней этот показатель снизился до 1,9 баллов. 71,2% пациенток отреагировали на проводимую терапию. К 37-му дню суммарный показатель снизился до 0,7 (рис. 2).

До 37-го дня ни у одной пациентки не наблюдался рецидив. У многих пациенток возбудители исчезли, у некоторых пациенток количество микроорганизмов не изменилось, еще у некоторых развилась асимптоматическая бактериурия. Таким образом, количество бактерий после терапии не соотносилось с симптоматикой. По словам Набера: «Это может означать, что бактерии и хозяин пришли к равновесию».

«Это исследование открыло новое решение проблемы», – констатировал Набер.

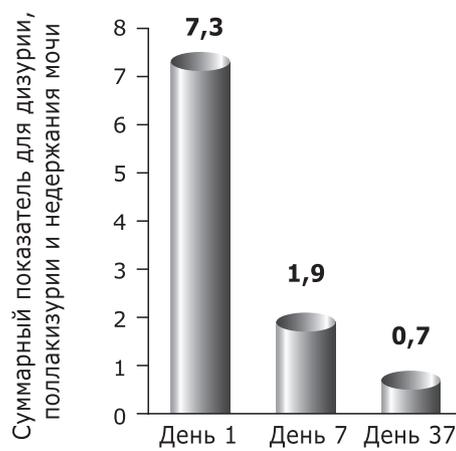


Рис. 2. Сокращение симптоматики неосложненной инфекции мочевыводящих путей при приеме комбинации из трех растительных компонентов

Следующим шагом должно быть рандомизированное сравнительное исследование с антибиотиком. «Даже если бы исследование показало, что без антибиотиков обходится только часть пациентов, это было бы успехом», – подчеркивает Набер.

Применение антибиотиков способствует развитию резистентности

Экономное использование антибиотиков необходимо ввиду возрастающего распространения бактериальной резистентности. Эта проблема затрагивает не только больничную, но и амбулаторную сферу, где имеется очень большое количество резистентных штаммов. По мнению профессора доктора Флориана Вагенленера, Гиссен, особую угрозу составляют грамтрицательные микроорганизмы.

По словам Вагенленера, больше не обсуждается то, что причиной этой проблемы является высокое потребление антибиотиков. Ежегодно в ЕС расходуется более чем 10 000 т антибиотиков, половина этого количества используется при лечении людей. Из указанного количества 80% приходится на амбулаторную сферу. Применение антибиотиков широкого спектра действия несет наибольшую угрозу развития резистентности. При применении антибиотиков с меньшим

спектром действия риск развития резистентности, в частности мультирезистентности, меньше.

Угрожающее положение с резистентностью у патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей

В отношении резистентности патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей к антибиотикам имеется ограниченное количество данных. Согласно им, в США, Канаде и Европе около 40–50% возбудителей резистентны к ампициллину, 20–30% – к котримоксазолу и 5–10% – к ципрофлоксацину [9]. «Для большинства антибиотиков, которые мы в течение продолжительного времени применяли для терапии неосложненных циститов, обнаруживаются настолько высокие степени резистентности, что их дальнейшее применение для эмпирической терапии вряд ли возможно», – говорит Вагенленер (Wagenlehner).

В Южной Европе сообщаются степени резистентности в отношении ципрофлоксацина, котримоксазола и ампициллина около 50%, и для E.coli они лишь немногим меньше. Помимо этого, начинают распространяться даже бактерии, вырабатывающие карбапенемазу. Эти бактерии проявляют резистентность в отношении всех имеющихся антибиотиков. При этом появление новых антибиотиков в течение следующих 5–10 лет не предвидится.

ВЫВОДЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ

К сожалению, как показали результаты шведского исследования, высокие степени резистентности, по-видимому, не снижаются при уменьшении потребления антибиотиков [10]. Почти полный отказ от котримоксазола в терапии острых инфекций мочевыводящих путей в ходе этого исследования не привел к снижению числа резистентных штаммов. Напротив, это число скорее продолжало увеличиваться, как при продолжении использования.

По мнению Набера (Naber), для всех антибиотиков, которые применяются уже давно и для которых обнаруживаются высокие степени резистентности, существует очень высокий риск того, что высокая резистентность является необратимой, и ее уже невозможно уменьшить прекращением применения антибиотиков. Поэтому использование антибиотиков должно лучше обосновываться и контролироваться как при амбулаторном, так и при стационарном лечении. Вагенленер (Wagenlehner) призывает по возможности избегать применения антибиотиков широкого спектра действия. Выходом в таких ситуациях являются эффективные неантибиотические терапевтические решения, такие как мультимодальная эффективная комбинация фитопрепаратов; следует продолжить контролируемые исследования ее эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зивик К.Е. и др., Инфекционная иммунология 2010, 78:568–585 (Sivick KE et al., Infect Immun 2010, 78:568–585).
2. Фоксман Б., Фрерикс Р.Р. В журнале «Общественное здоровье» 1985, 75:1308–1313 (Foxman B, Frerichs RR, Am J Public Health 1985, 75:1308–1313).
3. Вагенленер Ф.М., Набер К.Г. Клинические инфекционные заболевания 2012, 55:778–780 (Wagenlehner FM, Naber KG, Clinical Infectious Diseases 2012, 55:778–780).
4. Кай Т. и др., Клинические инфекционные заболевания 2012, 55:771–7 (Cai T et al., Clin Infect Dis 2012, 55:771–7).
5. Блайдорт Дж. и др. ВМС медицина, 2010, 8:30 (Bleidorn J et al., BMC Medicine 2010, 8:30).
6. Ярнель Е. Всемирный журнал урологии, 2002, 20:285–291 (Yarnell E, World J Urol 2002, 20:285–291).
7. Халоуи М. и др. Журнал этнофармакологии, 2000, 71:465–472 (Haloui M. et al. Journal of Ethnopharmacology, 2000, 71:465–472).
8. Набер К. и др., Растительная медицина, 2013, 79: PB1 (Naber K et al., Planta Med 2013, 79: PB1).
9. Вагенленер Ф.М.Е. и др. Уролог, 2010, 49:253–261 (Wagenlehner FME et al. Urologe 2010, 49:253–261).
10. Зундквист М. и др., Журнал антимикробной химиотерапии 2010, 63:350–360 (Sundquist M. et al. J Antimicrob Chemother 2010, 63:350–360).