

Канефрон® Н в комплексной терапии микробно-воспалительных процессов мочевой системы у детей и анализ эффективности

В. Ф. Петербургский

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Микробно-воспалительные процессы мочевой системы остаются одними из наиболее частых заболеваний в детском возрасте. Несмотря на достигнутый прогресс в их лечении, проблема далека от окончательного решения. Современные достижения антибактериальной терапии в большинстве случаев позволяют получать позитивный эффект от лечения острых и хронических микробно-воспалительных процессов мочевой системы у детей. Вместе с тем в поиске новых подходов к повышению эффективности терапии микробно-воспалительных процессов мочевой системы у детей одним из наиболее перспективных направлений представляется использование природных средств, каким является включение элементов фитотерапии в процесс комплексного лечения детей. В данном контексте заслуживает внимания фитотерапевтический препарат, в основу создания которого положены принципиально новые технологии, а именно – фитониринг.

Новое перспективное направление – фитониринг (от англ. phito – «растительный» и engineering – «разработка, технология») позволяет с помощью самых современных научных методов выявлять биологически активные вещества растений и на их основе разрабатывать и производить лекарственные препараты, используя инновационные технологии. Стандартизированное качество является основным требованием, предъявляемым к продуктам, изготовленным на основе лекарственных растений. Современные аналитические методы позволяют контролировать воспроизводимый состав фитопрепаратов, и контроль качества должен проводиться в отношении фармацевтически и(или) терапевтически значимых компонентов. При этом наиболее значимыми являются характеристические хроматограммы. Таким образом, использование фитониринга исключает элемент неопределенности в производстве фитопрепаратов и обуславливает высокое качество.

В этом плане заслуживает внимания фитотерапевтический препарат, действующим веществом которого являются стандартизированные экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина, а именно – Канефрон® Н («Бионорика», Германия). Наиболее активными компонентами указанного препарата являются фенольные гликозиды и фенолкарбоксильные кислоты (розмарин, любисток и золототысячник), фталиды (золототысячник), секоиридоиды (золототысячник), эфирные масла (любисток, золототысячник) и флавоноиды (золототысячник, розмарин).

Исследованиями последних лет было установлено, что препарат обладает рядом фармакологических эффектов, включая диуретический, спазмолитический, противовоспалительный, антиоксидантный, противомикробный и нефропротекторный. Практически во всех публикациях отмечается выраженная способность фитопрепарата снижать частоту рецидивов инфекций мочевой системы у детей, сокращая сроки купирования острой симптоматики. Более того, следует отметить публикации, в ко-

торых отмечено опосредованное позитивное влияние фитопрепарата на функциональное состояние паренхимы почек у детей с хронической инфекцией мочевой системы (ИМС) после коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. Несмотря на накопленный опыт применения фитопрепарата для терапии мочевой инфекции у детей, вопросы относительно эффективности в зависимости от нозологии требуют дальнейшего анализа.

В этом контексте заслуживает внимания анализ 17 работ, в которых рассматривали эффективность и безопасность препарата при мочевой инфекции у детей и взрослых. Несмотря на общее положительное заключение о лечебном воздействии препарата Канефрон® Н для терапии мочевой инфекции у детей было отмечено, что в ряде работ результаты сложно поддаются интерпретации.

Цель исследования: попытка анализа публикаций последних лет, также посвященных оценке эффективности фитопрепарата для лечения микробно-воспалительных процессов мочевой системы именно у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использованы данные 11 публикаций, во всех были отражены сведения об эффективности фитопрепарата для лечения ИМС в плане оценки: а) числа рецидивов заболевания; б) сроков купирования острой симптоматики; в) сроков нормализации функциональных показателей состояния почек и верхних мочевых путей. При анализе учитывали следующее: указаны ли критерии включения, а также критерии невключения в анализ, проводилась ли рандомизация данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучены 11 публикаций, посвященных характеристике эффективности фитопрепарата для лечения острых и хронических микробно-воспалительных процессов мочевой системы у детей. Суммируя данные доступных нам публикаций, можно сделать заключение, что фитопрепарат Канефрон® Н, обладая противовоспалительной активностью, тем самым оказывает опосредованное позитивное влияние на функциональное состояние паренхимы почек.

Так, при анализе эффективности включения в комплекс лечения детей с острым пиелонефритом (ПН) необструктивного генеза (50 больных в возрасте от 1 года до 17 лет) препарата Канефрон® Н установлено, что показатели местного иммунитета в основной группе пациентов (которым назначали Канефрон® Н) и группе сравнения (без фитопрепарата), полученные после указанного курса терапии, имели достоверные различия ($p < 0,05$) в содержании в моче лизоцима секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулинов А, М, G. В представленной работе указаны критерии включения, а также критерии невключения в анализ. Вместе с тем рандомизацию данных не проводили, что нельзя отнести к позитивным качествам работы.

В другой работе проведена сравнительная оценка эффективности лечения детей с хроническим ПН. Анализировали

результаты в двух группах больных – с включением в терапевтический комплекс фитопрепарата Канефрон® Н (20 детей) и получавших только базисную восстановительную терапию пеллоидами без включения в нее препарата Канефрон® Н (20 детей). Кроме общепринятых методик оценки, использовали критерии определения в сыворотке крови пациентов цитокинов (фактор некроза опухоли – TNF, интерлейкин 10, трансформирующий фактор роста β_1 – TGF β_1 , IGF1) с помощью иммуноферментного анализа. Данные цитокины относят к маркерам, характеризующим активность латентно текущих провоспалительных, профибротических и проапоптотических процессов и состояние местного иммунитета слизистой оболочки мочевыводящих путей ребенка. По результатам анализа было установлено, что восстановительная терапия позволила добиться в основной группе достоверного снижения провоспалительного цитокина TNF, проапоптотического фактора роста TGF β_1 ($p < 0,001$) с достоверным отличием полученных результатов после лечения ($p < 0,05$, $p < 0,01$) между основной и группой сравнения и достоверное повышение ($p < 0,05$) антиапоптотического IGF1. Показано, что применение препарата Канефрон® Н в лечебном комплексе позволило подавлять образование провоспалительных и проапоптотических цитокинов, ликвидировать дисбаланс между про- и противовоспалительными, про- и антиапоптотическими факторами. Все пациенты были рандомизированы методом случайных выборок в две группы, что, несомненно, повышает доказательную ценность результатов работы.

При изучении влияния препарата Канефрон® Н на оксидантный и иммунологический статус 90 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, больных ПН, с помощью оценки показателей перекисидации липидов, антиоксидантной ферментации и ферментурии в 5 клинических группах было показано, что длительное применение препарата Канефрон® Н (в течение 3 мес) приводит к наибольшей нормализации показателей антиоксидантного статуса и улучшения уровней цитокинов сыворотки крови. Характеристика каждой из пяти групп заключалась в следующем: 1-я группа – больные в активной стадии ПН, получавшие 14 дней антибактериальную терапию, 3 мес Канефрон® Н; 2-я группа – 4 нед антибактериального лечения и уросептики по ступенчатой схеме, 1 мес Канефрон; 3-я группа – 4 нед антибактериальной терапии и уросептики по ступенчатой схеме, без Канефрона; 4-я группа – пациенты в стадии ремиссии, которым назначали Канефрон® Н по 1 мес дважды в год; 5-я группа – участники в стадии ремиссии, не получавшие Канефрон® Н. Наблюдение больных на протяжении 12 мес доказало уменьшение рецидивов хронического и случаев хронизации острого ПН. Приведенные данные позволяют прийти к выводу, что Канефрон® Н является эффективным и безопасным препаратом, рекомендованным для восстановления иммунологического и антиоксидантного статуса после антибактериальной терапии ПН в активной стадии и в стадии ремиссии с целью профилактики рецидивов заболевания у всех пациентов с ПН. К сожалению, в публикации не приведены данные о рандомизации оцениваемых результатов.

Эффективность различных схем лечения ИМС с включением в комплекс терапии фитопрепарата Канефрон® Н изучена. Материалом для анализа были результаты лечения 110 детей в возрасте от 5 мес до 15 лет с диагнозом: «инфекция мочевой системы». Для терапии использовались следующие комбинации препаратов: амоксициллин + клавулановая кислота + цетрария; амоксициллин + клавулановая кислота + Канефрон® Н; цефалоспорины + цетрария; цефалоспорины + Канефрон® Н; фуразидин + цетрария; фуразидин + Канефрон® Н. Результаты лечения оценивали сразу после окончания курса антибиотика (уросептика), через 1 мес,

6 мес и 1 год наблюдения. Основным критерием эффективности терапии считали отсутствие рецидивов ИМС в течение всего периода наблюдения. В целом в группах детей, получавших Канефрон® Н ($n=76$), рецидивы ИМС отсутствовали у 75 из 76 (99%) обследованных через 6 мес и у 69 (91%) – через один год наблюдения. При этом наиболее эффективной оказалась комбинация фитопрепарата и фуразидина (94%). В представленной работе оценка эффективности проводилась без рандомизации.

А.В. Сукало и соавторы анализировали данные о лечении 30 детей в возрасте от 5 до 17 лет с инфекциями нижних мочевых путей и острым или хроническим ПН. Группу сравнения составили 15 детей с аналогичной картиной заболевания. В каждой из групп дети получали либо монотерапию антибиотиками (группа сравнения), либо антибиотики в комбинации с фитопрепаратом Канефрон® Н (исследуемая группа) в рекомендуемой возрастной дозе. Авторы отмечают более быструю положительную динамику мочевого синдрома (к 10-у дню у 80% пациентов исследуемой группы; у 60% – группы сравнения) при отсутствии побочных эффектов. Вместе с тем в данной работе оценка эффективности проводилась без рандомизации, а характеристика однородности сравниваемых групп – не убедительна.

Целесообразность включения препарата Канефрон® Н в комплексную терапию детей, перенесших хирургические вмешательства по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), изучали в исследовании В.И. Кириллова. Анализ проводили в двух группах: основная группа – 22 ребенка и группа сравнения – также 22 ребенка. Канефрон® Н назначали по 15 капель 3 раза в сутки дошкольникам и по 1 таблетке 3-кратно детям старше 7 лет. Препарат назначали за одну неделю до операции с продолжением терапии в течение 3 нед послеоперационного периода. После выписки из стационара пациенты продолжали получать комбинированный препарат растительного происхождения курсами по 2 нед каждые 2 мес на протяжении одного года. В группе сравнения в послеоперационный период назначали только антибактериальное лечение. Кроме характеристики мочевого синдрома, критериями эффективности были параметры оценки кровообращения, диуреза, концентрационной способности почек, уродинамики. Установлена эффективность применения препарата в комплексной терапии детей с ПМР в послеоперационный период. Она выражалась в сокращении сроков нормализации функциональных показателей состояния почек и верхних мочевых путей. Препарат способствовал также более быстрой ликвидации изменений в анализах мочи, в том числе связанных с воспалительным процессом в почке. Высказывается предположение о нефропротекторных свойствах фитопрепарата, который может предохранять тубулярные структуры от повреждающего действия уродинамических расстройств, инфицирующих микроорганизмов и операционного стресса. Несмотря на многокомпонентную оценку параметров, характеризующих состояние органов и систем организма, данные приводятся без рандомизации, что, конечно, нельзя отнести к позитивным качествам работы.

В работе профессора Д.Д. Иванова, С.В. Кушниренко проведена оценка лечебного и профилактического потенциала препарата Канефрон® Н при острых циститах у детей. Анализировали результаты лечения 60 детей в возрасте 3–12 лет с диагнозом «острый цистит». Основная группа (30 пациентов) получала Канефрон® Н в возрастных дозах в течение антибиотикотерапии (3 дня) и затем 3 мес в виде профилактического лечения. Группа сравнения (30 больных) получала только стандартную терапию антибиотиком в течение 3 дней без последующего профилактического применения препарата Канефрон® Н. Авторами приводятся данные о до-

стоверном сокращении времени купирования острой симптоматики цистита у пациентов, получавших в комплексном лечении Канефрон® Н.

К концу вторых суток терапии в основной группе ликвидация дизурических явлений зарегистрирована у 28 пациентов (93,3%), в группе контроля – у 21 больного (70%). Использование препарата Канефрон® Н в сочетании с антибактериальным лечением привело к ликвидации бактериурии на третьи сутки у 93,3% пациентов в отличие от группы сравнения, где аналогичный показатель составил 76,7% больных. Через 3 мес динамического наблюдения при проведении контрольного бактериологического посева мочи наличие бактериурии зарегистрировано у 3,3% пациентов основной группы и 26,7% представителей группы сравнения ($p < 0,05$). Данные свидетельствуют о достоверном снижении частоты рецидивов цистита у пациентов, получавших Канефрон® Н в виде профилактической терапии на протяжении 3 мес, в сравнении с больными, которым не назначали Канефрон® Н ($p < 0,05$). На протяжении 3-месячного профилактического курса лечения препаратом Канефрон® Н сохранение ремиссии отмечено у 96,7% пациентов основной группы в отличие от группы сравнения, где отсутствие реинфекции зарегистрировано у 76,7% больных в течение аналогичного периода наблюдения. Это клиническое исследование проводилось как открытое рандомизированное проспективное моноцентровое контролируемое, не слепое, в параллельных группах. Наш собственный анализ данных авторов показал, что отношение шансов для рецидива цистита в группе детей, не получавших Канефрон® Н, составляет 6,0005 (95% доверительный интервал 1,0294–45,2028).

Проведена оценка клинической эффективности применения антибактериальных средств в сочетании с препаратом Канефрон® Н в терапии и профилактике рецидивов ПН. Изучены данные у 160 детей с хроническим ПН: из них 87 (54%) девочек и 73 (46%) мальчика в возрасте от 1 до 15 лет. В период ремиссии хронического ПН детям проводили традиционную программу профилактики рецидивов без применения антибиотиков с назначением препарата Канефрон® Н. Учитывали стабильность достигнутого клинического эффекта путем определения количества обострений за год, результатов посевов мочи в динамике (через 1–3 и 6–12 мес после лечения) и клинико-лабораторных признаков ПН. Результаты проспективного наблюдения свидетельствовали, что у 33,3% детей, получавших в период ремиссии заболевания только противорецидивную терапию, отмечались рецидивы ПН в течение первых 3 мес после курса лечения и в 76,7% случаев – в течение одного года. А у больных, которым назначали вышеуказанную комплексную терапию с применением препарата Канефрон® Н, рецидивы ПН регистрировались в 3 раза реже и отмечались лишь у 8,0% больных в первые 3 мес и у 20,3% детей в течение первого года наблюдения ($p < 0,05$). По мнению авторов, Канефрон® Н у больных хроническим ПН повышает клиническую эффективность традиционных лечебно-профилактических мероприятий, удлиняет период ремиссии ПН. Несмотря на то что авторы указывают на рандомизацию своих данных для анализа, результаты требуют дальнейшего изучения.

Анализу эффективности лечения ПН и профилактики рецидивов с использованием растительного препарата Канефрон® Н посвящена диссертационная работа. Материалом для анализа были данные комплексного обследования и лечения 247 детей с острым или обострением хронического ПН. Доказана антимикробная активность фитопрепарата Канефрон® Н в условиях *in vitro* в отношении уропатогенов,

выделенных из мочи детей с ПН, что обосновывает целесообразность применения препарата при лечении данной патологии. Хотя рандомизации данные работы не подвергались, в результате проведенного комплексного исследования показано положительное влияние препарата Канефрон® Н на течение активных форм ПН и обосновано его применение. Показана эффективность противорецидивного лечения ПН препаратом Канефрон® Н в сравнении с традиционной уро-септической терапией. К позитивам данной работы, несомненно, можно отнести объем обследованных больных, что позволяет объективно оценить результаты исследования.

Влияние препарата Канефрон® Н в составе комбинированного лечения на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем в активную стадию острого и хронического ПН у детей проанализировано в диссертационной работе. Изучены данные оценки параметров прооксидантной и антиоксидантной систем у 86 (основная группа – с применением препарата Канефрон® Н) детей и у 30 представителей контрольной группы. По результатам индивидуальной комплексной оценки параметров прооксидантной и антиоксидантной систем у детей в активную стадию ПН показан антиоксидантный потенциал препарата Канефрон® Н. Ранее об этих свойствах фитопрепарата не упоминалось.

Анализ клинической и лабораторной эффективности терапии активной фазы ПН у детей раннего возраста с включением фитотерапевтического препарата Канефрон® Н проведен в другой диссертационной работе. Материалом для анализа были данные оценки клинико-функционального состояния мочевой системы у 122 детей с ПН в возрасте 1 мес – 3 лет. С целью оптимизации лечения активной фазы ПН комплекс антибактериальной терапии дополняли включением препарата Канефрон® Н, что приводило к более быстрой ликвидации клинических проявлений, мочевого синдрома. Особенно важным является тот факт, что при дополнении лечения препаратом Канефрон® Н наблюдалось снижение уровня гиперферментурии, а именно – снижение уровня гамма-глутамилтрансферазы, что характеризует восстановление функционального состояния клеток проксимальных извитых канальцев и нисходящей части петли Генле.

ВЫВОДЫ

При изучении публикаций, посвященных включению фитопрепарата Канефрон® Н в комплекс терапии микробно-воспалительных процессов у детей, установлено, что данный фитопрепарат оказывает многокомпонентное воздействие и существенно повышает результативность лечения. Препарат хорошо переносится и его можно применять даже у детей раннего возраста. Помимо антибактериального, диуретического, спазмолитического фармакологических эффектов, широко отраженных практически во всех публикациях ранее, Канефрон® Н обладает рядом других – антиоксидантным, нефропротекторным, иммуномодулирующим эффектами. Новые данные об этих свойствах препарата Канефрон® Н при терапии микробно-воспалительных процессов у детей открывают дальнейшие перспективы улучшения результатов лечения в плане не только элиминации инфекционного фактора, но и сохранения функционального состояния органа-мишени, то есть почки. Вместе с тем, как показало изучение доступных публикаций, для окончательного вывода необходимо дальнейшее исследование указанных эффектов фитопрепарата с учетом требований доказательной медицины, а значит, открываются новые горизонты необходимости изучения потенциала фитопрепарата.

Список литературы находится в редакции