

Іванов Д.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Фітотерапія і лікування циститу: сучасні тенденції

**Резюме.** Лікування інфекцій нижніх сечових шляхів, зокрема циститу, лишається актуальною проблемою сьогодення. Значна поширеність захворювання, формування резистентних штамів етіологічних мікроорганізмів, зміна мікробіоти, обмежений арсенал протимікробних заходів обумовлюють щорічну зміну рекомендацій щодо раціонального лікування циститу. Останні рекомендації Європейської асоціації урологів (2019) значно обмежують застосування антибіотиків, зокрема фторхінолонів, серед яких за відсутності внутрішньоклітинних збудників, на наш погляд, лишаються пріоритетними цефалоспориної 3-ї генерації в триденному режимі. Національний досвід свідчить про широке успішне застосування уроантисептиків групи сучасних нітрофурантоїнів, резистентність до яких документується в дуже обмеженій кількості людей із циститом. Враховуючи, що цистит зустрічається в основному в жінок, вважаємо за доцільне рекомендувати як препарат першої лінії ніфуратель, який має широкий спектр дії та одночасно ефективний при специфічному й неспецифічному вульвовагініті й бактеріальному вагінозі, що нерідко є провокуючим фактором циститу, для прийому протягом 5–7 діб. Серед альтернативних безрецептурних препаратів, що успішно формують доказову базу, слід відзначити фітоніринговий препарат. Для підтримки функції та зниження ризику загострення запальних захворювань сечостатевої системи застосовуються дієтичні добавки, що містять проантоціанідину А 36 мг і метиліонію хлорид, які призначаються на 10 діб. Ці сполуки наряду з ніфурателем також успішно використовують для прийому профілактичної редукованої дози одноразово на ніч протягом одного — шести місяців.

**Ключові слова:** цистит; антибіотикорезистентність; ніфуратель; Канефрон Н; комбінація метиліонію хлориду й рослинних екстрактів; екстракт журавлини; комбінація очищених лізатів

Лікування циститу, як найчистішого прояву інфекцій сечових шляхів, постійно удосконалюється. Рекомендації Європейської асоціації урологів (ЕАУ), на які найчастіше посилаються спеціалісти, пропонують відмовитись від рутинного призначення антибіотиків, поступово зменшують різноманітність їх вибору й строки застосування [1]. І це розумна тактика з огляду на те, що:

- нерідко спостерігається спонтанне зникнення симптомів (не еквівалентне елімінації збудника);
- часте застосування антибактеріальних засобів може спричинити значне ушкодження мікробіому організму, що також може бути основною причиною глобального розвитку резистентності до антибіотиків.

Проте проблема антибіотикорезистентності західного світу, імовірно, не є такою гострою для нашої країни через іншу ментальність: національна практика не передбачала стартове лікування циститу антибіотиками з огляду на наявний спектр уроантисептиків і більш широке традиційне використання фітотерапії, зокрема в монорежимі.

Отже, наявне «відставання» від сучасних європейських рекомендацій дозволило нашим лікарям на сучасному етапі бути в модерновому тренді обережного ставлення до стартової терапії циститу антибіотиком.

Рекомендації ЕАУ (2019) наведені в табл. 1 [1].

Нітрофурантоїн і півмецилінам недоступні в Україні, проте фурамаг і ніфуратель (Макмірор) найчастіше

є першими препаратами вибору серед нітрофуранів у лікуванні циститу в нашій країні. А з огляду на те, що цистит є переважно жіночим процесом (у чоловіків частіше фігурує діагноз уретриту або уретропростатиту), ніфуратель має переваги за рахунок одночасного впливу на грампозитивну флору, зокрема *C.albicans*, *G.vaginalis*, *Tr.vaginalis*, і неспецифічну флору, що дозволяє одночасно вирішувати проблему вульвовагініту (неспецифічного, специфічного, змішаного) і бактеріального вагінозу.

Отже, на сьогодні ніфуратель поступово стає препаратом першого ряду в лікуванні циститу. Ще одним аргументом на користь сучасних нітрофуранів є те, що протягом останніх десятиріч до них не сформувалася резистентність.

При лікуванні циститу нітрофурані призначаються в режимі 5-денного прийому (7-денного — при рецидиві). Альтернативна тактика — застосування цефалоспоринової 3-ї генерації, наприклад цефіксу, протягом трьох діб. Фторхінолони рекомендовані лише для осіб чоловічої статі або за наявності внутрішньоклітинного збудника серед етіологічних факторів, а саме: *C.trachomatis*, *U.urealiticum*, *M.genitalium*. У цих випадках препаратом вибору є левофлоксацин у дозі 500 мг протягом 7 діб. В усіх інших випадках, імовірно, цілком достатньо уроантисептиків.

Триметоприм-сульфаметоксазол посідає окрему позицію через негативне ставлення до нього в суспільстві, що з практичного погляду, імовірно, не зовсім обгрунтоване. Одноденний прийом фосфоміцину є зручним і досить поширеним режимом лікування, він рекомендований Європейською асоціацією урологів як препарат першої ланки.

З огляду на те, що широке застосування антибактеріальних препаратів призводить до розвитку резистентності й значного ушкодження мікробіому, існує альтернативна стратегія лікування гострого неускладненого циститу. Сутність даної стратегії полягає не стільки в знищенні мікроорганізмів, скільки у впливі на організм хазяїна й нормалізації його реакцій. Так, у серії досліджень при порівнянні класичних антибіо-

тиків із нестероїдними препаратами (ібупрофен vs півмецилінам; диклофенак vs норфлоксацин; ібупрофен vs фосфоміцин) нестероїдні протизапальні препарати теж продемонстрували достатню ефективність. До альтернативної стратегії належить також фітотерапія, що комплексно впливає на основні механізми розвитку циститу. Проте, щоб розглядатися як засіб для лікування гострого циститу, ефективність конкретного рослинного препарату повинна бути доведена під час рандомізованих клінічних досліджень порівняно з установленим стандартом лікування циститу — антибактеріальними препаратами. Крім того, оскільки кінцеве рішення приймає пацієнт, він має бути проінформований про ефективність (доведено/не доведено) методу лікування, що пропонується в його випадку.

Класичним дослідженням не меншої ефективності фітопрепарату порівняно з антибактеріальним засобом було рандомізоване сліпе контрольоване дослідження фази III, у якому 7-денний прийом стандартизованого рослинного препарату Канефрон Н порівнювали з прийомом одnodенної дози (3 г) фосфоміцину триметамолу. За критерієм «потреба в додатковому призначенні антибіотиків» ефективність терапії Канефроном Н була не нижчою, що дозволило сформулювати висновок про доцільність застосування препарату в лікуванні гострого неускладненого циститу як альтернативної стратегії лікування (рівень доказовості 1B) [2].

Після успішного випробування Канефрону Н на тлі постійних дискусій про антибіотикорезистентність було анонсовано ще декілька досліджень, результати яких будуть наведені незабаром, зокрема дослідження REGATTA з толокнянкою [3], окремі дослідження з настурцією, а також було проведено дослідження меншої доказовості із журавлиною і метилтіонінію хлоридом.

Препарати журавлини мають доказову базу лише за умови стандартизації екстракту й вмісту проантоціанідину (ПАЦ) А у добовій дозі 36 мг. Згідно з результатами дослідження, опублікованими Американським журналом акушерства і гінекології [4], фактична активність проти адгезії і концентрація активних ПАЦ у комерційно доступних засобах сильно варіюють. Саме

**Таблиця 1. Рекомендації Європейської асоціації урологів (2019)**

Група	Добова доза	Тривалість терапії
Фосфоміцину триметамол	3 г одноразово	1 день
Нітрофурантоїн макрокристалічний	50–100 мг × 4 100 × 1 (повільного виведення)	5 днів
Півмецилінам	200 мг двічі на добу	3–5 днів
<b>Альтернативні</b>		
Цефалоспорино		3 дні
<b>Якщо локальна резистентність відома (для <i>E.coli</i> &lt; 20 %)</b>		
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	3 дні
Триметоприм Для чоловічої статі	200 мг двічі на добу 160/800 мг двічі на добу	5 днів 7 днів, або фторхінолон

це обмеження, імовірно, стало причиною їх виключення з європейських урологічних настанов. Проте низка препаратів, у яких дотримуються вказаного вмісту ПАЦ, наприклад екстракт журавлини (уропак-36), демонструють добру клінічну ефективність, однак, згідно з інструкцією для використання, вони можуть призначатись у комплексній терапії гострого циститу або для запобігання рецидивам. Це було продемонстровано в рандомізованому клінічному плацебо-контрольованому дослідженні, результати якого були опубліковані в «Міжнародному журналі урології та нефрології» [5].

Застосування екстракту журавлини з концентрацією проантоціаніду А 36 мг дозволило досягти таких результатів:

— мікроскопічні показники лейкоцитурії в групі журавлини зменшились до рівня 0,36 порівняно з 2,0 у групі плацебо ( $p < 0,001$ );

— значення суб'єктивного бала дизурії — 0,19 порівняно з 1,47 у групі плацебо;

— формування біоплівки ( $p < 0,01$ ) і зростання бактерій ( $p < 0,001$ ) зменшилося в групі журавлини.

Саме застосування екстракту журавлини, що містить 36 мг проантоціанідинів, дозволило знизити кількість рецидивів інфекцій нижнього сечового тракту до 33,33 % порівняно з 88,89 % у групі плацебо [5]. Отже, можна зробити висновки, що загальна ефективність і переносимість засобів, які містять екстракт журавлини зі вмістом ПАЦ 36 мг, значно перевершували плацебо.

Одним з результатів резистентності до лікування є повторення епізодів циститу. Так, за даними низки досліджень [1], у 25–50 % жінок протягом року розвиваються рецидиви гострого циститу після перенесеного епізоду. Дослідження патогенезу циститу показали, що джерелами даної проблеми є безконтрольне використання антибіотиків, а також здатність збудників, найважливішим з яких залишається *E.coli* (80 % випадків циститу), формувати антибіотикорезистентні штами й утворювати бактеріальні спільноти, захищені бактеріальною плівкою. Такі спільноти вкрай складно піддаються лікуванню антибіотиками, тому що вимагають досягнення концентрації в 1000–1500 разів вищої, ніж необхідна для позбавлення від планктонної форми збудника.

Для досягнення результатів лікування в такій клінічній ситуації необхідна речовина, здатна проникнути в товщу бактеріальних плівок, епітелію і впливати на збудник (насамперед *E.coli*), крім того, необхідна їй добра переносимість пацієнтом. Таким вимогам відповідає низка похідних фенотіазину, зокрема метилтіонінію хлорид (відомий раніше як метиленовий синій). Метилтіонінію хлорид показав унікальне поєднання властивостей — здатність глибоко проникнути в бактеріальні плівки й руйнувати їх завдяки гідрофільності й малій молекулярній масі. Більше того, метилтіонінію хлорид діє бактерицидно на грамнегативні бактерії (зокрема, *E.coli*) через спорідненість

**Таблиця 2. Принципи раціонального лікування циститу**

Група	Добова доза	Тривалість терапії
Фосфоміцину трометамол (бажано залишити для вагітних)	3 г одноразово	1 день
Ніфуратель пріоритетно (альтернативно — фурамаг)	200–400 мг × 3 (50–100 мг тричі)	5 днів
<b>Фітотерапія</b>		
Канефрон Н	50 крапель/2 таблетки тричі. Дозволяється вагітним після консультації з лікарем	7 днів (тривалість лікування визначає лікар індивідуально)
<b>Дієтичні добавки</b>		
Уропак-36 (вміст ПАЦ 36 мг)	1 капсула на добу. Може рекомендуватись лікарем як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело флавоноїдів вагітним — при безсимптомній бактеріурії і дітям із 6 років, пацієнтам із цукровим діабетом і тим, які мають захворювання шлунка	10 днів (тривалість використання визначає лікар індивідуально)
Уриктар, фітолізін актив	Сила рекомендацій мала	10–25 днів або згідно з рекомендаціями лікаря
<b>Інші</b>		
Метилтіонінію хлорид (Пембіна-Блю)	1 капсула двічі	10 діб
<b>Альтернативні</b>		
Цефалоспорини		3 дні
<b>Якщо локальна резистентність відома (для <i>E.coli</i> &lt; 20 %)</b>		
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	3 дні
Левовофлоксацин (при урогенітальних інфекціях або в чоловіків)	500 мг на добу	7 днів

Таблиця 3. Ризики рецидивів і необхідна тактика

Ризик	Діагностична тактика	Лікування
Вік до 5 років	Мікційна цистографія	Протирефлюксна терапія (за наявності рефлюксу) + профілактичне тривале лікування
Наявні внутрішньоклітинні збудники	Полімеразна ланцюгова реакція зскрібків для жінок і ранішньої сечі для чоловіків	Лікування збудника
Перименопауза	УЗД малого тазу, оцінка естрогенового фону	Гімнастика Кегеля, замісна естрогенна терапія, тривале призначення профілактичної дози
Відсутність наявних ризиків при рецидивуючій інфекції		Вакциноterapia (уривак [6])

до порино-протеїнових каналів зовнішньої мембрани бактерій [6].

Група дослідників із центру Велмана Масачусетського госпітально довела його здатність усувати збудник з уротелію, полегшувати усунення збудника з глибоких шарів перехідного епітелію сечового міхура, що ставить питання про можливість застосування його для усунення бактеріальних спільнот — найважливішого джерела рецидиву й хронізації циститу. На нашому ринку ця сполука вже присутня в уроантисептику, що являє собою комбінацію метилтіонінію хлориду й рослинних екстрактів (Пембіна-Блю), який ретельно проаналізований у попередньому номері журналу [7]. До його безперечних переваг належать відмінна переносимість, безпечність і висока ефективність за наявності резистентних до антибіотиків збудників інфекції. Широке визнання препарат знаходить серед пацієнтів, які обережно ставляться до антибактеріальної терапії циститу.

Отже, можна сформулювати принципи раціонального лікування циститу, адаптуючи рекомендації ЄАУ (2019) до сучасних умов (табл. 2).

Окремо стоїть питання профілактики рецидивів циститу. При повторенні інфекції слід оцінити ризики (табл. 3).

Важливим компонентом ефективної терапії циститу є призначення профілактичної дози, для чого використовують 1/3–1/4 дози уроантисептика (Макмірор, фурамаг) одноразово на ніч або повну дозу Канефрону Н. Макмірор виводиться нирками, створює високі концентрації в сечі, особливо в нічний час, тому ефективність його для антибіотикопротекції особливо висока. Можливою практикою є застосування уропаку 36 або однієї капсули метилтіонінію хлориду.

Формування терапевтичних рекомендацій є досить динамічним процесом. Їх положення сьогодні міняються кожні два роки. Тому наведені рекомендації доцільно регулярно переоцінювати.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

- <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>
- Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. 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.* 2018. 101(3). 327-336. doi: 10.1159/000493368. Epub 2018 Sep 19.
- <https://www.researchgate.net/project/REGATTA-Reducing-antibiotic-use-for-uncomplicated-urinary-tract-infection-in-general-practice-by-treatment-with-uva-ursi>
- Chughtai B., Thomas D., Howell A. Variability of commercial cranberry dietary supplements for the prevention of uropathogenic bacterial adhesion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 Jul. 215(1). 122-3. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.046. Epub 2016 Apr 5.
- Singh I., Gautam L.K., Kaur I.R. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int. Urol. Nephrol.* 2016 Sep. 48(9). 1379-86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8. Epub 2016 Jun 17.
- Rahul P., Moiz A., Venkata S., Shrayanee D., Zeeshan F., Saif H. Nonphotodynamic Roles of Methylene Blue: Display of Distinct Antimycobacterial and Anticandidal Mode of Actions. *Hindawi Journal of Pathogens.* Vol. 2018. Article ID 3759704, 13 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/3759704>.
- Иванова М.Д. Новые возможности восстановления функции и целостности уротелия при лечении острого и хронического цистита с использованием метилтиониния хлорида. *Почки.* 2019. 8(3). 38-41.
- Иванов Д.Д., Иванова Т.П., Федоренко А.Г., Кушниренко С.В., Иванова М.Д. Возможности современной противорецидивной терапии инфекций мочевых путей у детей: исследование CRUTIL. *Почки.* 2019. 8(2). 80-89.

Отримано/Received 20.10.2019

Рецензовано/Revised 27.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2019 ■

### Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID id: [orcid.org/0000-0003-2609-0051](https://orcid.org/0000-0003-2609-0051)

Иванов Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

### Фитотерапия и лечение цистита: современные тенденции

**Резюме.** Лечение инфекций нижних мочевых путей, в частности цистита, остается актуальной проблемой современности. Широкая распространенность заболевания, формирование резистентных штаммов этиологических микроорганизмов, изменение микробиоты, ограниченный арсенал противомикробных мероприятий обуславливают ежегодную смену рекомендаций по рациональному лечению цистита. Последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (2019) значительно ограничивают применение антибиотиков, в частности фторхинолонов, среди которых при отсутствии внутриклеточных возбудителей, на наш взгляд, цефалоспорины 3-го поколения в трехдневном режиме остаются приоритетными. Национальный опыт свидетельствует о широком успешном применении уроантисептиков группы современных нитрофурантоинов, резистентность к которым документируется у очень ограниченного количества людей с циститом. Учитывая то, что цистит встречается в основном у женщин, считаем целесообразным рекомендовать как пре-

парат первой линии нифуратель, который имеет широкий спектр действия и одновременно эффективен при специфическом и неспецифическом вульвовагините и бактериальном вагинозе, нередко являющемся провоцирующим фактором цистита, для приема в течение 5–7 дней. Среди альтернативных безрецептурных препаратов, которые успешно формируют доказательную базу, следует отметить фитониринговый препарат. Для поддержания функции и снижения риска обострений воспалительных заболеваний мочеполовой системы применяются диетические добавки, содержащие проантоцианидин А 36 мг и метилтиониния хлорид, назначаемые на 10 дней. Эти соединения наряду с нифурателем также успешно используют для приема профилактической редуцированной дозы однократно на ночь в течение одного — шести месяцев.

**Ключевые слова:** цистит; антибиотикорезистентность; нифуратель; Канефрон Н; комбинация метилтиониния хлорида и растительных экстрактов; экстракт клюквы; комбинация очищенных лизатов

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Phytotherapy and treatment of cystitis: current trends

**Abstract.** The treatment of lower urinary tract infections, in particular cystitis, remains an urgent problem of modern medicine. The high prevalence of the disease, formation of resistant strains of causative microorganisms, a change in microbiota, and a limited arsenal of antimicrobial agents lead to an annual change in recommendations for the rational treatment of cystitis. The latest recommendations of the European Association of Urology (2019) significantly limit the use of antibiotics, in particular fluoroquinolones, among which, in our opinion, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins in a three-day regimen remains a priority in the absence of intracellular pathogens. National experience indicates the widespread successful use of urinary antiseptics among modern nitrofurantoin, resistance to which is documented in a very limited number of people with cystitis. Given that cystitis occurs mainly in women, we consider it advisable to

recommend nifuratel as a first-line drug for 5–7 days. It has a wide spectrum of action and is effective for both specific and non-specific vulvovaginitis and bacterial vaginosis, which is often a provoking factor for cystitis. Among the alternative over-the-counter drugs that successfully form the evidence base, one should note a phytonirring drug. To maintain the function and reduce the risk of exacerbation of inflammatory genitourinary system diseases — dietary supplements, those containing 36 mg A-type proanthocyanidin and methylthioninium chloride, prescribed for 10 days. These compounds, along with nifuratel, are also successfully used in the form of a prophylactic reduced dose once per night for one to six months.

**Keywords:** cystitis; antibiotic resistance; nifuratel; Canephron H; combination of methylthioninium chloride and herbal extracts; cranberry extract; combination of purified lysates