

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БРУСНИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЦИСТИТОМ

Цеменко К.В., Киреев И.В., Кадук Ю.Г.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В последние годы цистит занимает одно из ведущих мест среди урологических заболеваний, абсолютное преимущество среди больных имеют женщины. Что касается населения Украины, то по данным на 2012 году, заболеваемость инфекциями почек была на уровне 1666,5 на 100 тыс. населения, среди взрослых старше 18 лет этот показатель составил 1808,3 случаев; распространенность и заболеваемость циститом – 493,9; острым циститом (впервые установлен) – 349,9 случаев. [1]. Сейчас острый цистит (ГЦ) является одним из наиболее распространенных заболеваний женщин репродуктивного возраста [2]. По данным ВОЗ в 2012 острый цистит у женщин в Европе вышел на второе место по частоте после ОРВИ и является одним из заболеваний, наиболее часто встречающихся, по поводу которых пациентки обращаются за медицинской помощью [3]. В США по поводу ИМП регистрируется около 7 000 000 обращений к врачу в год, из них более 2 миллионов посещений по поводу цистита. [4, 5].

Инфекции мочевыводящих путей одна из самых частых форм инфекции у беременных. Так в России их распространенность достигает 8 %.[6].

Заболеваемость циститом в РФ у женщин составляет 26–36 млн случаев в год, или 0,5–0,7 эпизодов заболевания на 1 женщину в год. Частота развития цистита у мужчин значительно ниже: около 6–8 эпизодов на 10 тыс. мужчин в год.[7, 8]

Таким образом, широкое распространение цистита как проявления инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной и во внутрибольничной практике обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость проблемы заболевания.

Все это придает заболеванию циститом социально — экономическую значимость в связи с вовлечением обширного контингента трудоспособного населения.

Что касается этиологических факторов возникновения острого цистита, то данный вопрос считается устоявшимся и достаточно исследованным. Наиболее часто встречаемый микробный агент, способствующий возникновению острого неосложненного цистита является *E.coli* (80%), затем *Staphylococcus saprophyticus* (10-15%). *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus species*, *Enterococci* редко вызывают неосложненный цистит.[9,10].

В работе других авторов, кроме *E.coli* (82 %) можно встретить также и других наиболее часто встречаемых возбудителей *Enterococcus faecalis* (5.60%), *Citrobacter freundii* (3.60%), *Enterobacter aerogenes* (2.40%), *Coagulase Negative Staphylococci* (2.40%), *Pseudomonas aeruginosa* (1.20%), *Proteus mirabilis* (0.8%), *Klebsiella pneumoniae* (0.4%), и *Staphylococcus aureus* (0.4%).[11].

По данным российских и международных исследований выявлено, что наиболее распространенными возбудителями хронического цистита являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *Escherichia coli* (80%). В 8,2% случаев идентифицируется *Proteus spp.*, в 3,7% – *Klebsiella spp.*, в 3% – *Staphylococcus saprophyticus* (частота его обнаружения у молодых женщин значительно выше и составляет до 20%), в 2,2% – *Enterobacter spp.*, в 0,7% – *Pseudomonas aeruginosa* [12]. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей могут сочетаться с воспалительными заболеваниями половых органов. *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, *T. vaginalis* способны играть значительную роль в развитии цистита за счет собственных факторов патогенности и ослабления врожденного иммунитета слизистых оболочек.[13,14]

Патогенез цистита.

Почти все инфекции мочевых путей являются восходящими; из области вокруг уретры или из самой уретры они достигают нижних или более высоко расположенных мочевых путей. Помимо восходящего, инфекции могут возникать гематогенным (бактериемия, сепсис), *per continuitatem* (при внутрибрюшных поражениях) или лимфогенным (кишечный лимфатический дренаж) путями. Примерно 80–90% рецидивов инфекций являются скорее реинфекцией представителями микрофлоры промежности, чем рецидивом первичного процесса [15]. В этом плане важное значение может иметь нарушение первичных защитных механизмов слизистой влагалища – наличие секреторного IgA, антагонистическое действие сапрофитной флоры, низкий pH – повышающее вероятность адгезии и размножения кишечной микрофлоры. Необходимым условием бактериального воспаления является адгезия большого количества микробных тел к уроэпителиальным клеткам, их размножение и последующая инвазия вследствие разрушения или изменения мукополисахаридного слоя, располагающегося на поверхности клеток[17].

Лечение рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин представляет собой довольно сложную проблему. В ряде случаев длительное течение и рецидивирующий характер заболевания приводят к развитию различных осложнений. Особенности течения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей связаны с целым рядом факторов, основными из которых являются: анатомическое строение женского мочеиспускательного канала, подверженность гормональному воздействию, сексуальная активность.

Поведенческие факторы также, безусловно, играют определенную роль в увеличении риска рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. Половая жизнь повышает риск инфицирования нижних мочевых путей у женщин. Отмечено, что в течение 48 часов после полового акта вероятность контаминации увеличивается в 60 раз. Риск повышается также при отсутствии мочеиспускания после полового сношения, равно как и вследствие использования pessaria в качестве контрацептива.

Во время беременности наблюдается ослабление мышц стенки мочевых путей. Кроме того, увеличенная матка и плод в ней давят на мочевой пузырь и мочеточники. Это приводит к задержке мочи в мочевых путях и повышает риск возникновения инфекции.

В более старшем возрасте у женщин довольно часто наблюдается опущение органов малого таза вследствие, с одной стороны, гормональных изменений, а с другой, – одних или нескольких родов. Даже при незначительном опущении могут измениться форма мочевого пузыря и механизм мочеиспускания. При этом существует вероятность того, что после мочеиспускания небольшое количество мочи остается в мочевом пузыре. При температуре тела эта моча является идеальной питательной средой для бактерий.

Лечение острого цистита.

ОЦ не вызывает нарушения функции почек, даже при многократных обострениях в течение года. Известно, что в 50-70% случаев ОЦ может наступать самоизлечение, однако в этом случае симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Поэтому, терапия ОЦ необходима, и основными ее целями являются быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности, профилактика рецидивов.

Одним из подходов, позволяющих уменьшить затраты на терапию ОЦ, является применение в клинической практике алгоритмов диагностики и лечения. Это связано с тем, что тактика ведения пациентов с ОЦ может значительно варьировать. Например, в исследовании с участием 137 семейных врачей было установлено, что для лечения ОЦ использовались 82 различные схемы терапии [20]. Разработка и использование рекомендаций по терапии ОЦ позволяет значительно снизить затраты как на обследование, так и на лечение пациентов. После введения таких рекомендаций стоимость лечения снизилась на 35% [17]. Необходимо подчеркнуть, что прямое использование зарубежных рекомендаций по лечению ОЦ в России не всегда целесообразно. В первую очередь это связано с особенностями резистентности возбудителей.

Критерии выбора антибиотика при ОЦ

При выборе антибактериальной терапии для лечения ОЦ врач должен учитывать ряд требований к антибиотику. Факторами, которые должны учитываться при выборе препарата, в первую очередь являются:

- спектр антимикробной активности в отношении возбудителей ОЦ;
- низкий уровень антибиотикорезистентности основных уропатогенов в регионе;
- фармакокинетика антибиотика, позволяющая обеспечить высокие концентрации в моче при приеме препарата 1-2 раза в день;
- высокий профиль безопасности антибиотика;

Немаловажное значение имеет **длительность сохранения концентрации антибиотика, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителей ОЦ, в моче**. Поэтому антибиотики, которые быстро выводятся, могут оказывать меньшее терапевтическое действие, чем те, которые создают высокий уровень в моче длительно. И, наконец, при выборе препарата необходимо ориентироваться на результаты контролируемых клинических испытаний, доказывающих высокую эффективность его применения. Это положение особенно актуально при использовании коротких курсов терапии или применении антибиотика однократно. К антибиотикам, эффективность которых при ОЦ доказана в контролируемых клинических испытаниях отно-

сятся: ко-тримоксазол, фторхинолоны, нитрофурантоин, фосфомицин, пероральные цефалоспорины и некоторые другие.

Согласно Infectious Disease Society of America (IDSA) 2010, где препаратами выбора при неосложненном цистите являются нитрофурантоин моногидрат (100 мг орально 2 р в день 5-7 дней) или триметоприм-сульфаметоксазол (160 мг/800 мг) орально 2 р в день 3 дней.

Согласно рекомендациям FDA препаратом выбора при неосложненных циститах, вызванных *E. Coli* или *Enterococcus faecalis* является фосфомисин (однократная доза - 3 г).

Обзор опубликованных данных, показывает, что 3-х дневный курс антибиотикотерапии является более эффективным, чем режим однократной дозы. Из-за увеличения резистентности к триметоприм-сульфаметоксазолу альтернативной группой антибиотиков являются фторхинолоны. Фторхинолоны обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами. Для большинства препаратов этой группы характерна высокая биодоступность при приеме внутрь, достигающая 80–100 %. Достаточно большой период полувыведения (для большинства препаратов – 5–10 часов) позволяет назначать их 2 раза в сутки, что, в свою очередь, способствует аккуратности соблюдения режима лечения больными. Фторхинолоны способны создавать высокие концентрации в моче и тканях урогенитального тракта. Оптимальная продолжительность курса лечения фторхинолонами при неосложненных ИМП составляет 3 дня. При осложненных инфекциях, вне зависимости от применяемого антибиотика, лечение должно продолжаться не менее 7–14 дней.

Фитотерапия в этиопатогенетическом лечении цистита

Этиопатогенетическое лечение пациентов с острым циститом и обострением хронического рецидивирующего процесса в слизистой мочевого пузыря складывается из антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью к патогенной микрофлоре, спазмолитической, диуретической, обезболивающей, противовоспалительной терапии [18].

Из вышеизложенного следует, что назначение фитопрепаратов при заболеваниях мочеполового тракта является патогенетическим, так как они основаны на их антимикробном, фитонцидном, противовоспалительном, мочегонном, спазмолитическом, обезболивающем действии. [19].

Фитотерапия имеет ряд существенных преимуществ перед использованием синтетических медикаментозных химиопрепаратов. Лекарственные растения:

- хорошо переносятся больными;
- не оказывают нежелательного побочного действия;
- их можно применять длительный период времени (при необходимости терапия продолжается в течение 1-2 лет), особенно при хронических заболеваниях, не приводя к гиповитаминозу и дисбактериозу.
- они хорошо сочетаются друг с другом и могут оказывать влияние на различные органы и системы, что позволяет лечить одновременно сопутствующие заболевания внутренних органов (желудка, печени, почек и др.)

-потенцируют антибактериальное действие основного лекарственного препарата. [19].

Практический интерес в лечении неосложненных инфекций мочеполовой системы представляет применение фитопрепаратов с использованием экстрактов брусники (*Vaccinium vitis-idaea*) [20].

В официальной медицине бруснику применяют внутрь в виде настоя или отвара в качестве мочегонного и дезинфицирующего средства при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевых путей [21]. Препараты брусники рекомендованы Европейским Научным Обществом по Фитотерапии (ESCOR) и The German Commission E Monographs для лечения дизурических расстройств и цистита в случаях, когда нет показаний к применению антибиотиков [22].

В классических отечественных руководствах по урологии препараты брусники упоминаются как самый эффективный растительный препарат при лечении цистита [23].

Фитопрепараты на основе брусники, в установленных терапевтических дозах, обладают выраженной противомикробной активностью в отношении ряда уропатогенных штаммов бактерий, усиливают эффект действия антибактериальных препаратов, тем самым уменьшая риск развития устойчивых форм микроорганизмов в процессе антибактериальной терапии.

Фитопрепараты экстракта брусники обыкновенной обладают поливалентным действием: антибактериальным, противовоспалительным диуретическим, способствуют более раннему купированию инфекционно-воспалительного процесса у больных острым циститом и обострением хронического цистита и превосходят по своей эффективности препарат сравнения – отвар листьев толокнянки обыкновенной; [24]

Выводы

Применение фитопрепарата в виде экстрактов брусники имеет доказанную эффективность, обладает выраженным антибактериальным, противовоспалительным и диуретическим действием, является эффективным лекарственным средством в лечении и профилактике острого и хронического циститов. Это дает возможность к широкому применению данного лекарственного препарата в клинической и амбулаторной практике в качестве препарата, который потенцирует действие антибактериальных препаратов, применяемых в лечении острого и хронического циститов, и как препарат, который может быть использован как самостоятельное средство в профилактике рецидивов инфекции мочевого пузыря у больных хроническим циститом. Данная лекарственная форма является наиболее удобной и экономически целесообразной.

Список литературы

1. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2011-2012 рік. – Київ, 2013. – С. 37-42,
2. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology, European Association of Urology 2013
3. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases // Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. et al. / IDSA GUIDELINES.- 2011

4. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomized controlled trial / D. Turner et al. // *British Medical Journal*. – 2010. – P. 346-350.
5. Wilson B. C. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy / B. C. Wilson, M. S. Patterson // *Phys Med Biol*. – 2008. – May 7 – 53.
6. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин // *Consilium medicum*. – 2004. – № 7(6). – С. 31–35.
7. Etiology and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens from urinary tract infection. Khatri B¹, Basnyat S, Karki A, Poudel A, Shrestha B.- *Nepal Med Coll J*. 2012 Jun;14(2):129-32.
8. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР–I и УТИАР–II // *Урология*. – 2004. – № 2. – С. 13–17.
9. Локшин К.Л. Современные представления о диагностике и лечении неосложненного острого цистита // *РМЖ*. – 2006. – № 12. – С. 55–56.
10. Забиров К.И. Восходящая инфекция мочевых путей и почек у женщин: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1997.
11. Руководство по урологии. Под ред. акад. Н. А. Лопаткина. Т. I-III. – М. Медицина. 1998.
12. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых // *Инфекции и антимикроб. терапия*. – 1999. – № 2. – С. 81–87.
13. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Hooton TM, Stamm WE.
14. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections.- *Adv. Clin. Exp. Med.*- 1998.- Vol.7.- P.41-46.
15. O'Connor P.J., Solberg L.I., Christianson J., et al: Mechanism of action and impact of a cystitis clinical practice guideline on outcomes and costs of care in an HMO. *J Qual Improvement*.- 1996.- Vol.22:- P.673-679.
16. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections.- *Adv. Clin. Exp. Med.*- 1998.- Vol.7.- P.41-46.
17. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., et al. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women // *JAMA*.- 1995.- Vol.273. P.41-47.
18. Камалов А.А. Современная фитотерапия в лечении острого цистита, Методические рекомендации.- 2013.
19. Blumenthal M. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. – Austin: American Botanical Council. – 1998.-P. 224-225.
20. Охрименко Л.П., Калинин Г.И., Дмитрук С.Е. Сравнительное исследование толокнянки, брусники и близких к ним видов, произрастающих в республике Саха (Якутия). – *Химия растительного сырья*. 2005. №1. С. 31–35.
21. Иванов В.В., Мантатов В.В. Фитотерапия и фитопрофилактика цистита (учебно-методическое пособие). – Улан-Удэ, 2003. – 16с.
22. Богданова Г.А. Брусника в лесах Сибири / Г.А. Богданова, Ю.М. Муратов – М.: Наука, 1978. – 116 с.
23. Lehmushova A. Domestication of the cowberry (*Vaccinium vitis idaea* L.) in Finland / A. Lehmushova, S. Jaakko // *Ann. agr. fenn.* – 1975. – №3. – P. 227-230.
24. Ягоды брусники: химический состав, пищевые и целебные свойства / А.Н. Зайцева, Е.Ю. Сорокина, И.Н. Аксюк, Л.Г. Левин // *Вопросы питания*. – 1997. – № 2. – С. 38-40.