

ЦИСТО-АУРИН®

екстракт ЗОЛОТАРНИКА 300 мг

Натуральна **АЛЬТЕРНАТИВА**
в лікуванні **інфекцій сечової системи**



ГОСТРИЙ ЦИСТИТ

ПОКРАЩУЄ
стан протягом
перших днів лікування¹

ЗМЕНШУЄ
- частоту рецидивів
- рівень бактеріурії¹

ОЧИЩУЄ
сечу від епітелію
та лейкоцитів

САНАЦІЯ
сечових шляхів

ХРОНІЧНИЙ
ЦИСТИТ

ПІЕЛОНЕФРИТ

1 таб. 4 р/добу

5 днів або **8 тиж.** і довше
при гострому циститі при пієлонефриті та хронічних станах

- **БІЛЬ** тамує
- **СПАЗМ** знімає
- **ЗАПАЛЕННЯ** усуває
- **АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ** дію чинить

E. coli, St. faecalis, Staph. aureus та ін.



esparma
esparma.com.ua

1. Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen und der Reizblase in der Praxis/ Schabau D., von Wallenberg Pochaly W // Naturmed. — 2001. — № 4. — P. 29–36.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Склад: 1 таблетка містить екстракту трави золотарника звичайного 300 мг. Завник: «Еспарма ГмбХ», Німеччина. Виробник: «Фарма Верітерроде ГмбХ», Німеччина.
РІН: № UA/13325/01/01. Показання: санація сечевих шляхів при інфекційних та запальних процесах у складі комплексної терапії (цистит, пієлонефрит та ін.), при сечовій інфікції та за наявності піску в нирках; профілактика утворення каменів та піску в нирках. Протипоказання: Підвищена чутливість до золотарника звичайного або до інших складових лікарського засобу. Не рекомендується застосовувати при набряках, зумовлених серцевою чи нирковою недостатністю. Спосіб застосування та дози. Дорослим і дітям віком від 12 років — по 1 таблетці 4–5 разів на добу. Побічні ефекти. Рідко відзначають алергічні реакції та ін. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво «Еспарма ГмбХ» в Україні: вул. Р.Окільної, 117, м. Київ

М.В. Шостак, Ф.И. Костев, Е.И. Лукинюк
Одесский национальный медицинский университет

Часто рецидивирующие инфекции мочевых путей и их эффективная интермиттирующая терапия препаратом золотарника (*Solidago virgaurea*) ЦИСТО-АУРИН®

В статье представлены результаты исследования клинической и лабораторной эффективности интермиттирующей терапии препаратом золотарника обыкновенного Цисто-аурин®, а также его влияния на качество жизни пациентов с часто рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМП). Получены свидетельства достоверного уменьшения числа рецидивов ИМП на 92,3% в течение 6 мес лечения препаратом. Показан положительный эффект терапии в отношении пиурии, редукция провоспалительной активности и статистически достоверное уменьшение проявлений воспаления в мочевой системе. Редукция лейкоцитурии составила 73,4%. Выявлен клинически значимый и статистически достоверный бактериостатический эффект как в процессе лечения (на 41,0%), так и в 6-месячный период наблюдения (на 30,3%), антибактериальный эффект в отношении клинически значимых уропатогенов, достоверное уменьшение выраженности ключевых клинических симптомов моноккомплексов рецидивирующих ИМП, достоверное улучшение показателей качества жизни пациенток.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, хронический рецидивирующий цистит, золотарник обыкновенный, Цисто-аурин®.

Актуальность проблемы

Воспалительные процессы инфекционной природы в различных отделах мочевыделительной системы, а именно инфекции мочевыводящих путей (ИМП), относят к наиболее социально значимым и финансово затратным инфекционным заболеваниям человека. В структуре инфекционной заболеваемости они занимают 2-е место, уступая лишь респираторным инфекциям (Flores-Mireles A.L. et al., 2015). Также они лидируют по частоте формирования резистентных форм микроорганизмов вследствие антибактериальной терапии. Распространенность ИМП, склонность к частому рецидивированию, рост резистентности возбудителей ИМП к действию антибиотиков определяют тот факт, что >15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков выписывают по поводу ИМП. Известно, что 45–72% женщин минимум один раз в жизни сталкиваются с эпизодом острого цистита, при этом часто рецидивирующие ИМП (рИМП) (>3 эпизодов за год) отмечают у 20–27% (Dason S. et al., 2011; Grabe M. et al., 2015). рИМП крайне негативно влияют на качество жизни больных, вызывая значительное снижение самооценки, дезадаптацию и социальную изоляцию, что часто требует привлечения специалистов — психологов, психиатров и невропатологов.

Особенностями этой патологии являются наличие «тихих» микробных резервуаров инвазивных штаммов уропатогенной *Escherichia coli* (*E. coli*) в субэпителиальном слое мочевого пузыря, колонизация бактериями подлежащих слоев уротелия, образование биопленок и интраэпителиальная бактериальная аккумуляция латентных форм резистентных уропатогенов (Ejrnæs K., 2011; Grimes C.L., Lukacz E.S., 2011; van der Starre W.E. et al., 2011; Glover M. et al., 2014; Foxman B., 2014).

Ядро современной стратегии лечения при рИМП составляют антибактериальная терапия и антибиотикопрофилактика (Dwyer P.L., O'Reilly M., 2002; Ejrnæs K., 2011; Dason S. et al., 2011; Foxman B., 2014). Между тем, ежегодный прирост резистентности уропатогенов ко многим антибиотикам на фоне стагнации разработок новых антибактериальных субстанций за последние десятилетия, негативные эффекты антибиотикотерапии в виде иммуносупрессии, грибковой инфекции, кишечного и генитального дисбиоза диктуют целесообразность и эффективность разработки альтернативных подходов без применения антибиотикотерапии (Foxman B. et al., 2000; Dwyer P.L., O'Reilly M., 2002; Ejrnæs K., 2011).

Особенно перспективным и многообещающим является применение фитотерапевтических препаратов на основе стандартизованного экстракта лекарственного растения золотарник обыкновенный (*Solidago virgaurea*). Среди прочих средств он выделяется более широким спектром терапевтических эффектов, научно подтвержденной антибактериальной и противовоспалительной активностью в отношении уропатогенов.

Активные вещества *Solidago virgaurea* — органические и фенолкарбоновые кислоты, сапонины и флавоноиды, в том числе рутин, кверцетин, кверцитрин, определяющие основной диапазон фармакологических эффектов золотарника (Melzig M.F., 2004; European Medicines Agency, 2008; Kołodziej B. et al., 2011; European Goldenrod, 2013; Laurençon L. et al., 2013).

Золотарник — традиционное средство лечения инфекционно-воспалительной патологии мочевой системы, применяемое при ИМП на протяжении >500 лет (Melzig M.F., 2004). Фармакопейное применение растения при патологии мочеполовой системы рекомендовано рядом профессиональных ассоциаций и комиссий в качестве диуретического, противовоспалительного и спазмолитического средства (Melzig M.F., 2004; Kołodziej B. et al., 2011). На сегодняшний день изучены антибактериальный, спазмолитический, десенсибилизирующий и мочегонный эффекты растения, опубликованы результаты мультицентровых исследований и обзоров его применения (Melzig M.F., 2004; European Medicines Agency, 2008; European Goldenrod, 2013).

Антибактериальные свойства изучены большим количеством исследователей. Экстракт золотарника выявил активность в отношении *E. coli*, основного возбудителя цистита, что подтверждено в исследовании В. Kołodziej и соавторов (2011). В работах А. Brantner (1999), а также В. Thiem, О. Goślińska (2002) выявлена активность экстракта растения в отношении грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов, включая возбудителей ИМП семейства *Enterobacteriaceae* и клинически значимых штаммов *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, выявлена активность в отношении грибов рода *Candida*, в том числе биопленок, связанных с персистенцией этого инфекционного агента (Strehl E. et al., 1995; Pepeljnjak S. et al., 1998; Brantner A., 1999; Kalembe D., 2000; Thiem B., Goślińska O., 2002; Laurençon L. et al.,

2013; Deng Y. et al., 2015). В исследовании E. Strehl и соавторов (1995) показана способность экстракта растения к ингибированию дигидрофолатредуктазы — энзима, определяющего деление бактериальных клеток, а также указана возможность прямого повреждения бактериальных клеточных стенок и их лизиса (Strehl E. et al., 1995; Melzig M.F., 2004). В зависимости от степени бактериальной колонизации, вирулентности возбудителя и дозировки экстракта *Solidago virgaurea* проявляют бактериостатический или бактерицидный эффект, однако точный механизм действия остается невыясненным (Brantner A., 1999; Thiem B., Goślińska O., 2002; Starks C.M. et al., 2010; Deng Y. et al., 2015).

Противовоспалительные свойства золотарника, по мнению ряда экспертов, — результат действия лейкокарпоза, фенольного гликозида листьев и стеблей растения (Brantner A., 1999; Starks C.M. et al., 2010; Deng Y. et al., 2015). Результаты экспериментального исследования экстракта золотарника показали противовоспалительную активность, сопоставимую с диклофенаком натрия (Westendorf J., Vahlensieck W., 1981; Brantner A., 1999; Plohmman B. et al., 1999; Choi S.Z. et al., 2005; Deng Y. et al., 2015). В работах последних лет показано ингибирование провоспалительного энзима — лейкоцитарной эластазы под действием экстракта золотарника, а также потенцирование синтеза и выброса в кровяное русло глюкокортикоидов, модулирующих реакции воспаления (Westendorf J., Vahlensieck W., 1981; Thiem B., Goślińska O., 2002). Экстракты *Solidago virgaurea* тормозят связывание брадикинина с брадикининовыми рецепторами, что является отражением анальгезирующей активности золотарника (Perelijnjak S. et al., 1998; Kalemba D., 2000; Sampson J.H. et al., 2000; Laugenson L. et al., 2013). Экспериментально показано, что анальгезирующее действие лейкокарпоза, по-видимому, основного анальгезирующего компонента экстракта, сопоставимо с активностью аминафеназона (амидопирина) (Sampson J.H. et al., 2000). Экстракты растения *in vitro* тормозят активность ксантиноксидазы и других систем, отвечающих за перекисное окисление липидов, проявляя тем самым антиоксидантную активность (Meyer B. et al., 1995; Plohmman B. et al., 1997; Melzig M.F. et al., 2000).

Изучена и спазмолитическая активность экстракта золотарника, сопоставимая с таковой папаверина. *In vitro* определена способность растения расслаблять гладкие мышцы мочевого пузыря, связанная с неконкурентной блокадой M_2 - и M_3 -холинорецепторов (Westendorf J., Vahlensieck W., 1981; Plohmman B. et al., 1999; Choi S.Z. et al., 2005).

Мочегонный эффект золотарника продемонстрирован в исследовании D. Schakau (2014) увеличением объема отделяемой мочи на 27% по сравнению с плацебо. Особенность акваретической активности растения состоит в увеличении диуреза без потенцирования выделения с мочой ионов натрия, хлора, калия и бикарбоната, что позволяет длительно принимать экстракт с мочегонной целью без риска электролитных нарушений. Диуретический эффект экстракта золотарника, наряду с антибактериальной и противовоспалительной активностью, во многом определяют уроселективный характер его действия (Melzig M.F., 2000).

Противорецидивные свойства золотарника в отношении профилактики рекуррентных ИМП изучены в исследованиях E. Frumenzio и соавторов (2013). Пациенток с рИМП (n=164) разделили на две группы: женщины группы А (n=57) назначено профилактическое применение антибиотика (фосфомидин по 1 саше 1 раз в неделю в течение 3 мес), группы В (n=107) — дополнительно к антибиотiku назначали фитопрепарат, основным компонентом которого был золотарник. Спустя 12 мес после окончания противорецидивной терапии женщины группы В, ранее принимавшие золотарник, в 2,5 раза реже сталкивались с рецидивами ИМП в отличие от участниц группы А, получавших антибиотик в качестве монотерапии (p<0,0001). Исследователи подчеркнули, что в долгосрочной перспективе прием золотарника характеризовался значительным уменьшением количества эпизодов ИМП, а также удлинением времени до развития рецидива, что значительно улучшило качество жизни пациенток.

Благодаря специфической высокой активности в отношении органов мочеполовой системы, *Solidago virgaurea* в форме экстракта уже более 20 лет выпускается в медицинских препаратах, показания к применению которых преимущественно направлены на ИМП и мочекаменную болезнь (European Medicines Agency, 2008; European Goldenrod, 2013). Единственный препарат золо-

тарника в дозе 300 мг (препарат Цисто-аурин®) представлен в Украине немецкой компанией «esparma GmbH», Aristo group.

Цель исследования — повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных рИМП посредством интермиттирующего приема препарата Цисто-аурин® (*Solidago virgaurea*).

Объект и методы исследования

Для реализации цели нами на базе Урологической клиники Одесского национального медицинского университета, Городской клинической больницы № 10 г. Одесса и Медицинского центра «Новые медицинские технологии» проведено открытое проспективное контролируемое исследование эффективности и переносимости оригинального препарата золотарника обыкновенного Цисто-аурин®, 1 таблетка которого содержит 300 мг стандартизованного экстракта *Solidago virgaurea*.

В исследование были включены пациентки с хроническим рецидивирующим циститом (n=62, средний возраст — 42 года). Критерием включения послужили характерные клинические проявления, наличие ≥3 эпизодов обострения цистита в течение 1 года (EAU Guidelines, 2017), отсутствие серьезной сопутствующей патологии. В период обострения больные предъявляли жалобы на учащенное болезненное мочеиспускание малыми порциями, императивные позывы, тупую боль над лоном вне акта мочеиспускания, выделение мутной мочи. На этапе включения в исследование у всех больных отмечали лабораторные проявления бактериурии различной выраженности.

Согласно действующему руководству по инфекции в урологии (EAU Guidelines on urological infections, 2017), в ходе лечения пациентки всех групп использовали стратегию поведенческой терапии (не передерживать мочеиспускание, соблюдать тщательную гигиену, ограничить употребление острой и экстрактивной пищи) и посткоитальной профилактики (раннее мочеиспускание и гигиенические процедуры после коитуса).

Участницы распределены на две статистически однородные по возрасту и спектру основных клинических проявлений группы: основная клиническая (n=32, группа А) и группа сравнения (n=30, группа С) (табл. 1). Пациентки группы А прошли курс лечения — интермиттирующий прием препарата Цисто-аурин® в монотерапии по 1 таблетке 4 раза в сутки курсами по 15 дней ежемесячно в течение 6 мес. Пациентки группы С никакой специальной терапии не получали. Проспективный период наблюдения составил 6 мес после окончания приема исследуемого препарата.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп до начала лечения

Показатель	Группа		
	А	С	
Число включенных/завершивших исследование больных (n)	32/30	30/30	
Возраст, лет	41,83±5,46	42,84±5,53	
Число эпизодов острого цистита за предыдущие 12 мес	4,77±0,58	4,83±0,68	
Данные культурального исследования в бактериальном посеве мочи	Наличие моноинфекции	26,7%	33,3%
	<i>E. coli</i>	43,3%	36,7%
	<i>Proteus spp.</i>	10,0%	13,8%
	<i>Klebsiella spp.</i>	23,3%	20,0%
	<i>Candida spp.</i>	23,3%	26,7%

Для инициальной диагностики использовали в том числе заполнение стандартизованных шкал оценки качества жизни, связанного со здоровьем (SF-36), шкал оценки симптомов заболевания Urinary Tract Infection Symptom Assessment (UTISA).

Оценку эффективности лечения проводили на протяжении года с контрольными визитами через 15 дней; 3, 6, 9 и 12 мес от начала исследования. Критериями эффективности послужили частота рецидивных эпизодов цистита в проспективный период наблюдения, оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по SF-36 в динамике, оценка влияния лечения на выраженность симптомов UTISA с детализацией динамики частоты, характера и эффективности мочеиспусканий, а также динамика лабораторных показателей пиурии и бактериурии.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования получены результаты лечения пациенток исследуемых групп. Пациентки, получающие исследуемый препарат, в целом удовлетворительно переносили назначенное лечение. Клинически значимых негативных проявлений терапии, которые повлекли бы отмену/коррекцию лечения, не выявлено. Анализ клинических

данных пациенток до и после лечения показал позитивный клинический эффект терапии у 86,7% больных группы А и лишь у 20% больных группы сравнения. В результате исследования получены статистически достоверные клинически значимые данные позитивной динамики лабораторных показателей пиурии и бактериурии, частоты и характера мочеиспусканий, частоты и длительности рецидивов ИМП и динамики качества жизни по ключевым параметрам на фоне приема исследуемого препарата. По основным оценочным критериям объективной, лабораторной и клинической эффективности получены подтверждения более высокой результативности лечения в группе А (как в течение приема препарата, так и в 6-месячный проспективный период наблюдения) по сравнению с больными группы С.

При оценке объективных показателей результатов лечения одним из ключевых маркеров стало наличие рецидивных эпизодов ИМП у исследуемых больных. Эффективность препарата в уменьшении количества рецидивов была достоверно выше среди больных основной группы, где количество рецидивов цистита в течение первых 3 мес лечения уменьшилось на 69,2%, а в течение 6 мес — на 92,3% (рис. 1). Аналогичные показатели группы сравнения составили 21,4 и 7,1% соответственно. По окончании лечения в проспективный период наблюдения выявлена некоторая регрессия достигнутых показателей, при этом суммарная эффективность на протяжении всего периода наблюдения составила в клинической группе 61,5%, в группе сравнения — 21,4%. Анализ динамики среднего числа рецидивов в клинической группе выявил статистически достоверные изменения по отношению к исходным данным как на протяжении лечения, так и в проспективный период. В группе А отмечено 4 рецидива ИМП в первые 3 мес и лишь 1 рецидив в период 3–6-й месяцы лечения, в то время как в группе сравнения количество рецидивов составило 11 и 13 соответственно.

Абсолютное большинство больных не имели высоких показателей пиурии на момент начала исследования. Мы категоризировали результаты исследований средней порции мочи в группы условной нормы (0–5 нейтрофилов в поле зрения), низкой и высокой пиурии (6–10 и 11–30 нейтрофилов соответственно). Обработка данных лейкоцитурии у пациенток клинической группы показала достоверное снижение данного показателя уже через 15 дней приема препарата (рис. 2) — на 33,9% с дальнейшей градиентной регрессией в ходе лечения на 73,4%, то есть в 3,7 раза ниже исходного значения. Примечательно, что и при отмене препарата в проспективный период наблюдения лейкоцитурия сохранялась ниже базовых показателей на 49,2%. В то же время среди больных группы сравнения статистически значимой динамики как в ходе лечения, так и впоследствии, не выявлено.

Оценка количественных данных и структуры бактериурии — важнейшее объективное мерило как статического профиля клинической когорты пациенток, так и эффективности лечения. В отличие от пациенток с острым циститом, пациентки с рИМП имеют существенно больший полиморфизм выявленных уропатогенов, частое сочетание ≥ 2 в культуральных исследованиях, значимо меньший процент выявляемых культур *E. coli*, пророст штаммов *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, а также *Candida spp.* (см. табл. 1). Отмечено достоверное снижение показателя степени бактериурии на протяжении лечения у больных основной группы — на 41,0%, а на протяжении всего 12-месячного периода наблюдений — на 30,3% (рис. 3). Динамика бактериурии в группе сравнения клинически значимых отклонений не выявила.

Статистически достоверное клинически значимое и стойкое снижение полиморфизма уропатогенов существенно более ярко проявилось у пациенток группы А — на 60,4%, до 0,87 патогена в течение 6 мес с дальнейшей регрессией показателя по окончании проспективного периода наблюдения до 1,33 патогена ($\Delta M=39,5\%$). В группе сравнения статистически достоверных изменений не выявлено.

Детальный анализ динамики отдельных уропатогенов по принципу «эрадикация/титр $\leq 10^3$ » показал статистически достоверную редукцию клинически значимых микроорганизмов среди больных клинической группы А в отношении *E. coli* на 61,1%, *Klebsiella pneumoniae* — на 33,1%, *Proteus mirabilis* — на 19,1%, *Pseudomonas aeruginosa* — на 21,1%, *Candida spp.* — на 19,4%.

Клиническую эффективность лечения, помимо прямого опроса и сбора жалоб, оценивали с помощью опросника UTISA. В основном изменения клинических симптомов находились в корре-

ляционной зависимости относительно лабораторной динамики пиурии и бактериурии. Отметим высокую степень снижения частоты мочеиспусканий среди больных клинической группы А — на 48,3% в течение 6 мес (рис. 4), в последующий период наблю-

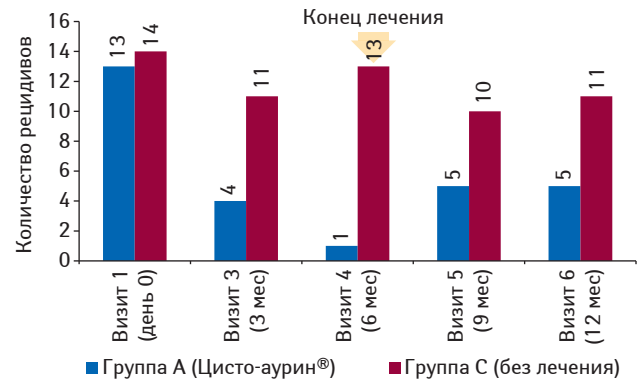


Рис. 1. Количество рецидивов ИМП за предыдущие 3 мес в динамике

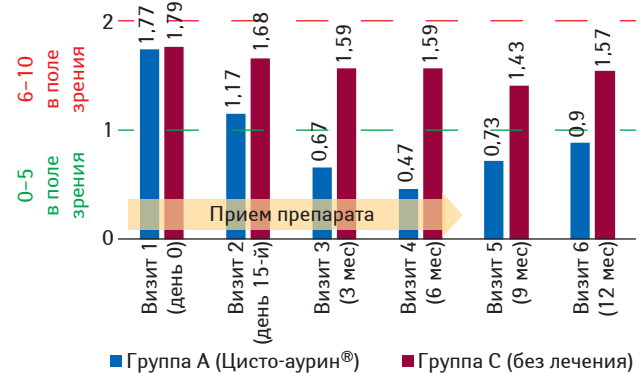


Рис. 2. Динамика лейкоцитурии у больных клинических групп (красная линия — условная выраженная патология, зеленая — условная норма)

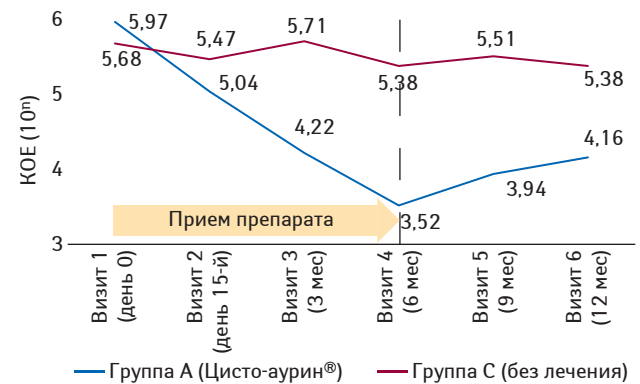


Рис. 3. Степень бактериурии у исследуемых больных в динамике, КОЕ (10⁶)

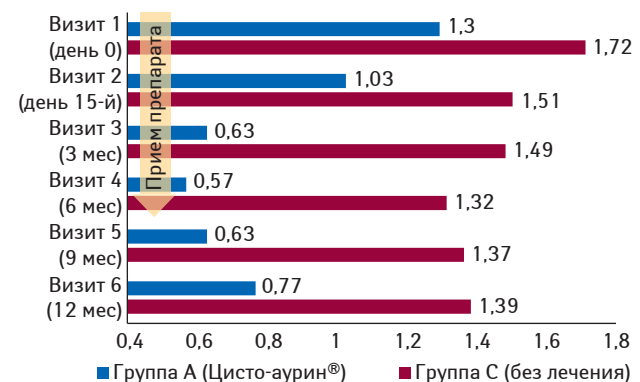


Рис. 4. Оценка динамики частоты мочеиспусканий по UTISA на протяжении исследования (баллы)

дення суммарная ефективність лічення була також значальною вище середі больних груп А ($\Delta M=40,8\%$).

Інтегральний показачель вираженности симптомов UTISA, характеризуючий, помімо вишеуказанних жалоб, проявлення урогенітальної боли, продемонстрував суттєво більше високу ефективність лічення, получаемої пацієнтками груп А ($\Delta M=24,7\%$ против $6,5\%$ у групі сравнения) по окончанні активної фази дослідження. Динаміка результатів групі сравнения на протязенні всего дослідження статистически значимой не була.

Аналогічні результати получені при оцінці динаміки впливння клініческих симптомов на качество жизни больних по UTISA на протязенні дослідження. В клініческой групі продемонструван положителный ефект применення исследуемого препарата на качество жизни пацієнток с достоверно більше высокими результатами: динаміка показачеля в течение периода приема препарата составила $54,6\%$.

Достоверна лабораторная и клініческая ефективність лічення исследуемым препаратом нашла непосредственное отражение в домене общего здоровья SF-36. Позитивный ефект приема препарата Цисто-аурин® у больних основной клініческой групі показал ефективність устранения ключевых нарушений общего состояния здоровья в процессе лічення на протязенні 6 мес на $111,3\%$. Соответствующие изменения групі сравнения статистически достоверными не были.

Данные домена энергичности SF-36 у больних основной клініческой групі также продемонстрували схожую картину — повышение показачеля жизненной активности через 6 мес приема препарата в групі А на $37,1\%$. Достоверных отличий между показачелями в групі сравнения не выявлено.

Присущие рИМП снижение социальной активности и дезадаптация больних под бременем длительного течения заболевания в процессе лічення претерпели суттєвое улучшение. Так, показачели домена социальной активности SF-36 на протязенні дослідження охарактеризовались суттєвыми позитивными изменениями в групі А: оптимизация социальных функций и повышение активности в течение 6 мес составили $39,6\%$.

Статистически достоверные изменения домена физического здоровья SF-36 выявлены в динамике лічення только среди пацієнток групі А по окончанні 6 мес приема препарата ($\Delta M=19\%$, $p=0,04$).

В домене ментального здоровья, отражающем совокупность характеристик социальной адаптации, жизненных сил, компенсаторных возможностей и копинг-поведения пацієнток (снижение качества жизни и компенсаторные изменения личности, позволяющие женщине с рецидивирующим циститом адаптироваться к социуму: туалетная картография, постоянное ограничение приема жидкости, ношение темной одежды и т.д.), суттєвый приоритет отмечен в результатах лічення больних групі А — динамика в течение 6 мес составила $33,4\%$.

Отметим, что для определения оптимальной схемы дозирования препарата Цисто-аурин® исследована еще одна группа — В ($n=34$), в которой препарат назначали по такой же схеме интермиттирующей терапии, как и для групі А, но по 2 таблетки 2 раза в сутки. Результаты в этой групі несколько уступали результатам в групі А, поэтому в данной статье они не приведены в полном

объеме. Общий опрос пацієнток до и после курса лічення показал, что положителный клініческий ефект назначенного лічення в групі В составил 80% , что на 7% ниже, чем в групі А; количество рецидивов на протязенні первых 3 мес лічення составило 6 (групі В) и 4 (групі А), а на протязенні следующих 3 мес — 4 и лишь 1 соответственно (Шостак М.В. и соавт., 2018).

Статистические данные основных результатов исследования представлены в табл. 2.

Резюме

Проведено исследование клініческой и лабораторной эффективности, а также влияния на качество жизни больних с часто рецидивирующей ИМП интермиттирующей терапии препаратом золотарника обыкновенного — Цисто-аурин®. Получены объективные данные, свидетельствующие о достоверном снижении числа рецидивов ИМП на $92,3\%$ в течение 6 мес лічення препаратом (первые 15 дней месяца по 1 таблетке 4 раза в сутки). Анализ влияния препарата на лабораторные проявления рИМП показал положителный ефект терапии в отношении пиурии, редукцию провоспалительной активности и статистически достоверное уменьшение проявления воспаления в мочевои системе. Редукция лейкоцитурії у больних, принимающих препарат, составила $73,4\%$ (то есть в 3,7 раза ниже исходных значений).

Дискретная и количественная оценка влияния на бактериурию показала клінічески значимый и статистически достоверный бактериостатический ефект, выраженный как в процессе лічення препаратом (на $41,0\%$), так и в проспективный 6-месячный период наблюдения (на $30,3\%$). Антибактериальный ефект в отношении клінічески значимых уропатогенов подтвердил редукцию штаммов *E. coli* на $61,1\%$, *Klebsiella pneumoniae* — на $33,1\%$, *Proteus mirabilis* — на $19,1\%$, *Pseudomonas aeruginosa* — на $21,1\%$, *Candida spp.* — на $19,4\%$.

Симптоматика рекуррентного хронического цистита показала достоверное уменьшение выраженности ключевых клініческих симптомокомплексов рецидивной ИМП: поллакиурии (на $48,3\%$), императивных позывов ($59,8\%$), боли и жжения ($42,6\%$), неполного опорожнения мочевои пузыря ($53,8\%$).

Динаміка показачелей качества жизни, связанного со здоровьем, — SF-36 на фоне применення препарата продемонструвала статистически значимую индукцию ключевых доменов качества жизни больних рИМП: психического здоровья ($33,4\%$) и общего качества жизни ($19,6\%$).

Выводы

1. рИМП суттєво ограничивают повседневную активность, социальные и личные контакты пацієнток, приводят к дезадаптации, социальной изоляции, а зачастую — инвалидизации. рИМП драматически затрагивают все аспекты социальной, трудовой, семейной и сексуальной жизни женщины наиболее трудоспособного, социально активного и репродуктивно значимого возраста.

2. Интермиттирующее применение препарата *Solidago virgaurea* Цисто-аурин® при рИМП обеспечивает объективную редукцию эпизодов заболевания, проявлений бактериурии и пиурии, а также суттєвое снижение частоты мочеиспусканий и ургентных позывов, уменьшение выраженности боли и дискомфорта. Применение препарата сопровождается достоверным улучшением показачелей качества жизни, связанного со здоровьем, улучшением социальной адаптации, взаимоотношений с близкими и самооценки

Таблица 2. Итоговые данные основных результатов исследования

	Группа пациентов	Визит 1 (день 0)	Визит 2 (день 15-й)	Визит 3 (3 мес)	Визит 4 (6 мес)	Визит 5 (9 мес)	Визит 6 (12 мес)
Число рецидивных эпизодов ИМП за предыдущие 3 мес	A	13	—	4	1	5	5
	C	14	—	11	13	10	11
Бактериурия у исследуемых больних, КОЕ (10^6)	A	5,97	5,04	4,22	3,52	3,94	4,16
	C	5,68	5,47	5,71	5,38	5,51	5,38
Число уропатогенов в культуральном исследовании мочи	A	2,2	1,8	0,93	0,87	1,1	1,33
	C	2,06	2,02	1,87	1,89	1,91	1,77
Частота мочеиспусканий по UTISA, баллов	A	1,3	1,03	0,63	0,57	0,63	0,77
	C	1,72	1,51	1,49	1,32	1,37	1,39
Показачель ургентности, баллов	A	1,17	0,97	0,57	0,47	0,63	0,77
	C	1,28	1,21	1,16	1,18	1,19	1,17
Выраженность боли/жжения UTISA, баллов	A	0,47	0,43	0,23	0,27	0,27	0,3
	C	0,51	0,54	0,47	0,51	0,49	0,47
Влияние симптомов на качество жизни по UTISA, баллов	A	6,17	5,6	3,03	2,8	3,4	4,07
	C	6,4	6,32	6,17	6,21	6,23	6,18

больних, спосібствувавши до повернення пацієнтки в привичне соціальне коло та ритм повсякденної активності.

3. Результати тривалого прийому препарату Цисто-аурин® при рІМП визначають динаміку клінічної та лабораторної ефективності в цій групі хворих, порівняючи з даними літератури щодо довготривалої антибіотикопрофілактики препаратами групи нітрофуранів. Відсутність модуляції популяційної антибіотикорезистентності, індукції фунгіальної активності та дисбіотических проявів при тривалому прийомі препарату, наряду з статистично достовірною ефективністю, дають можливість рекомендувати застосування препарату Цисто-аурин® в якості безпечної та ефективної терапії та профілактики рІМП.

4. Представляється цілорозумним продовжити дослідження ефективності препарату Цисто-аурин® в порівнянні та в поєднанні з фосфомицином — препаратом вибору для продовження антибактеріальної профілактики рІМП.

Список використаної літератури

Шостак М.В., Костев Ф.И., Лукинук Е.И. (2018) Ефективна профілактика часто рецидивуючих інфекцій мочевих шляхів за допомогою препарату золотарника звичайного (*Solidago virgaurea*) Цисто-аурин. *Почки*, 3.

Brantner A. (1999) The antimicrobial activity of *Solidago*-containing phytotherapeutics. *Drogen-report*, 12: 27–28.

Choi S.Z., Choi S.U., Bae S.Y. et al. (2005) Immunobiological activity of a new benzyl benzoate from the aerial part of *Solidago virgaurea* var. *gigantea*. *Arch. Pharm. Res.*, 28: 49–54.

Dason S., Dason J.T., Kapoor A. (2011) Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can. Urol. Assoc. J.*, 5(5): 316–322.

Deng Y., Zhao Y., Padilla-Zakour O., Yang G. (2015) Polyphenols, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and bark extracts of *Solidago canadensis* L. *Ind. Crops Prod.*, 74: 803–809.

Dwyer P.L., O'Reilly M. (2002) Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 14(5): 537–543.

Ejrnæs K. (2011) Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan. Med. Bull.*, 58(4): B4187.

European Goldenrod (2013) *Herbal Medicines*. 4th ed., 928 p.

European Medicines Agency (2008) Assessment report on *Solidago virgaurea* L. herba (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018161.pdf).

Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. (2015) Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.*, 13(5): 269–284.

Foxman B. (2014) Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 28(1): 1–13.

Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. (2000) Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann. Epidemiol.*, 10(8): 509–515.

Frumenzio E., Maglia D., Salvini E. et al. (2013) Role of phytotherapy associated with antibiotic prophylaxis in female patients with recurrent urinary tract infections. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 85(4): 197–199.

Glover M., Moreira C.G., Sperandio V., Zimmern P. (2014) Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol. Sci.*, 25(1): 1–8.

Grabe M., Bartoletti R., Bjerkklund Johansen T.E. et al. (2015) Guidelines on Urological Infections (https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf).

Grimes C.L., Lukacz E.S. (2011) Urinary tract infections. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.*, 17(6): 272–278.

Kalemba D. (2000) Constituents and biological activity of the essential oils of some *Solidago* and *Artemisia* species. *Scientific Papers Technical University of Lodz*, 857: 1–118.

Kołodziej B., Kowalski R., Kędzia B. (2011) Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three *Solidago* species: *Solidago virgaurea* L., *Solidago canadensis* L. and *Solidago gigantea* Ait. *J. Med. Plants Res.*, 5(31): 6770–6779.

Laurençon L., Sarrazin E., Chevalier M. et al. (2013) Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Solidago virgaurea* alpestris with inhibiting activity of *Candida albicans* yeast-hyphal conversion. *Phytochemistry*, 86: 103–111.

Meizig M.F. (2000) New aspects for understanding the mechanism of the aquaretic effects of birch leaves and goldenrod. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 21(4): 193–196.

Meizig M.F. (2004) Goldenrod – a classical exponent in the urological phytotherapy. *Wien Med. Wochenschr.*, 154(21–22): 523–527.

Meizig M.F., Löser B., Bader G., Papsdorf G. (2000) Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge. *Z. Phytother.*, 21: 67–70.

Meyer B., Schneider W., Elstner E.F. (1995) Antioxidative properties of alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzneimittelforschung*, 45(2): 174–176.

Pepelnjak S., Kustrak D., Vukusic I. (1998) Investigation of the antimycotic activity of *Solidago virgaurea* and *Solidago gigantea* extracts. *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 8: 85–86.

Plohmann B., Bader G.T., Hiller K., Franz G. (1997) Immunomodulatory and antitumor effects of triterpenoid saponins. *Pharmazie*, 12: 953–957.

Plohmann B., Franz G., Bader G., Hiller K. (1999) Immunomodulatorische und antitumorale Aktivität von Triterpensaponinen aus *Solidago virgaurea* L. *Drogenreport*, 12: 29–30.

Sampson J.H., Phillipson J.D., Bowery N.G. et al. (2000) Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of *in vitro* biological activity in receptor binding assays. *Phytother. Res.*, 14(1): 24–29.

Shakau D. (2014) *Solidago Steiner® Tabletten*. *Solidago Steiner® Lösung und Harntee Steiner®*. Portfolio-Schulung.

Starks C.M., Williams R.B., Goering M.G. et al. (2010) Antibacterial clerodane diterpenes from Goldenrod (*Solidago virgaurea*). *Phytochemistry*, 71(1): 104–109.

Strehl E., Schneider W., Elstner E.F. (1995) Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzneimittelforschung*, 45(2): 172–173.

Thiem B., Goślińska O. (2002) Antimicrobial activity of *Solidago virgaurea* L. from *in vitro* cultures. *Fitoterapia*, 73(6): 514–516.

van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Paltansing S. et al. (2011) Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 66(3): 650–656.

Westendorf J., Vahlensieck W. (1981) Spasmolytische und kontraktile Einflüsse eines pflanzlichen Kombinationspräparates auf die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms. *Arzneim Forsch/Drug Res.*, 31: 40–43.

Часто рецидивуючі інфекції сечових шляхів та їх ефективна інтермітуюча терапія препаратом золотарника звичайного (*Solidago virgaurea*) ЦИСТО-АУРИН®

М.В. Шостак, Ф.І. Костев, Є.І. Лукинук

Резюме. У статті представлено результати дослідження клінічної та лабораторної ефективності інтермітуючої терапії препаратом золотарника звичайного Цистит-аурин®, а також його вплив на якість життя пацієнтів із часто рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ). Отримано свідчення достовірного зменшення кількості рецидивів ІСШ на 92,3% протягом 6 міс лікування препаратом. Показаний позитивний ефект терапії щодо піурії, редукція прозапальної активності та статистично достовірне зменшення проявів запалення в сечовій системі. Редукція лейкоцитурії становила 73,4%. Виявлено клінічно значущий і статистично достовірний бактеріостатичний ефект як у процесі лікування (на 41,0%), так і в 6-місячний період спостереження (на 30,3%), антибактеріальний ефект відносно клінічно значущих уропатогенів, достовірне зменшення вираженості ключових клінічних симптомів комплексів рецидивуючих ІСШ, достовірне поліпшення показників якості життя пацієнтів.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, хронічний рецидивуючий цистит, золотарник звичайний, Цисто-аурин®.

Recurrent urinary tract infections and their effective intermittent therapy with the drug CYSTO-AURIN® (*Solidago virgaurea*)

M.V. Shostak, F.I. Kostjev, E.I. Lukinuk

Summary. The article presents the results of the study of the clinical and laboratory efficacy of intermittent therapy with the drug *Cysto-aurin®* (*Solidago virgaurea*), as well as its effect on the quality of life of patients with recurrent urinary tract infections (UTIs). There are evidence of a significant reduction in a number of relapses of IMPs by 92.3% during 6 months of treatment with the drug. The positive effect of the therapy on pyuria, reduction of proinflammatory activity and statistically significant reduction of manifestations of inflammation in the urinary system are shown. The reduction of leukocyturia was 73.4%. A clinically and statistically significant bacteriostatic effect was noted, both in treatment (41.0%) and 6-month follow-up period (30.3%), as well as the antibacterial effect in relation to clinically significant uropathogens, a significant reduction in the severity of the key clinical symptoms of the recurrent IMPs, a significant improvement in the quality of life of patients.

Key words: urinary tract infections, chronic recurrent cystitis, *Solidago virgaurea*, *Cysto-aurin®*.

Получено 07.06.2018

