

УДК 616.63-022.7-08-036.8:615.451:582.683.3

Применение препарата ЦИСТО-АУРИН® (экстракт золотарника) в терапии инфекций мочевыводящих путей: доказанная эффективность и безопасность

Резюме. Проблема формирования многочисленных антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций мочевыводящих путей послужила причиной поиска альтернативных методов лечения. Таким средством, успешно применяемым в медицине в течение долгих лет, является препарат ЦИСТО-АУРИН® (экстракт золотарника). Он обладает доказанным мультимодальным действием: антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим, обезболивающим, диуретическим и иммуномодулирующим. Рассмотрены результаты клинических исследований применения препарата ЦИСТО-АУРИН®, подтверждающие выраженную терапевтическую эффективность и безопасность данной терапии при инфекциях мочевыводящих путей.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей; экстракт золотарника; ЦИСТО-АУРИН®

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — это инфекционные заболевания мочевой системы, при которых имеется микробная колонизация в моче свыше 10^4 КОЕ/мл и микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполювого тракта [6].

Актуальность проблемы инфекций мочевыводящих путей

Сегодня проблема инфекций мочевыводящих путей привлекает все большее внимание специалистов, что объясняется высокой распространенностью данной патологии среди населения. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в США, ИМП — ежегодная причина более 7 миллионов посещений и 1 миллиона экстренных обращений к врачам в этой стране [1]. ИМП лидируют среди внутрибольничных инфекций, составляя около 40 % от их общего числа [2], и являются самым большим источником антибиотикорезистентных микроорганизмов в медицинских учреждениях, существенно увеличивая смертность [3, 4].

Инфекции мочевыводящих путей чаще (примерно в два раза) поражают женщин. В течение жизни с этой проблемой сталкиваются от 40 до 50 % всей женской популяции [35, 36].

Классификация инфекций мочевыводящих путей

На сегодняшний день в Украине используется классификация, утвержденная в 2005 году на II Съезде нефрологов (рис. 1).

В зависимости от уровня инфекционного поражения Европейская ассоциация урологов (EAU, 2011, 2015) выделяет: уретрит, цистит, пиелонефрит, уросепсис.

Главное о возбудителях и патогенезе инфекций мочевыводящих путей

Более чем в 95 % случаев инфекции мочевыводящих путей — острые циститы и пиелонефриты [8] — вызываются грамотрицательными микроорганизмами из семейства *Enterobacteriaceae*, причем основным возбудителем является *Escherichia coli*. По данным разных авторов, доля *E. coli* в неосложненной ИМП составляет 80–90 %; значительно реже выделяют *Staphylococcus* spp. (5–10 %), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др. При осложненной ИМП частота выделения *E. coli* уменьшается, редко обнаруживают грибковую флору — *Candida albicans* [8, 9].

Выявлены и идентифицированы факторы вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli*, главные из которых — факторы колонизации, адгезии

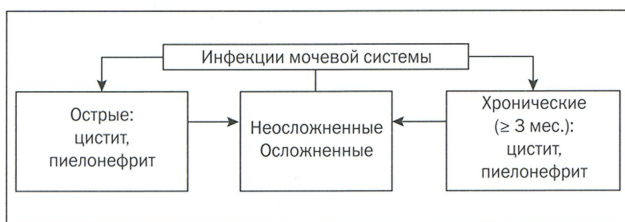


Рисунок 1. Класифікація інфекцій мочевиводячих шляхів

и инвазии. К патогенным факторам относится способность *E.coli* вырабатывать эндо- и экзотоксины, гистоповреждающие ферменты и метаболиты, способность подавлять фагоцитоз, проявлять резистентность к антибактериальным препаратам [9]. Все перечисленные факторы позволяют *E.coli* не только преодолевать защитные механизмы слизистой оболочки мочевыводящих путей, но и вызывать восходящее распространение инфекции по мочевым путям.

Штаммы уропатогенной *E.coli*, проникнув в эпителиальные клетки нижних и верхних мочевыводящих путей, формируют внутриклеточные бактериальные сообщества (биопленки), в которых их жизнедеятельность сохраняется на протяжении длительного времени, периодически провоцируя рецидивы ИМП.

Кроме того, известно, что бактерии, входящие в состав биопленок, более устойчивы к антибактериальной терапии. Они проявляют резистентность при использовании антибиотиков в дозах, превышающих стандартные бактерицидные концентрации [9].

Антибиотикотерапия в лечении инфекций мочевыводящих путей

Согласно рекомендациям Европейской урологической ассоциации [37] и Американской ассоциации по изучению инфекционных заболеваний [38], препаратами выбора в лечении ИМП являются антибиотики. Несмотря на широкий выбор антибактериальных препаратов для лечения ИМП, существуют определенные трудности и проблемы. Прежде всего серьезную проблему представляет развитие антибиотикорезистентности. Неконтролируемое назначение антибактериальных препаратов обусловило развитие устойчивости к ним большинства возбудителей. Сегодня в США, Канаде и странах Европейского союза около 40–50 % возбудителей ИМП устойчивы к ампициллину, 20–30 % — к триметоприму/сульфаметоксазолу и до 10 % — к ципрофлоксацину. Кроме того, выделяются штаммы, устойчивые ко всем имеющимся антибиотикам. К антибиотику фосфомицину отмечена самая низкая резистентность возбудителей — менее 3 % [40].

Применение антибиотиков для лечения ИМП сопряжено с риском развития побочных реакций, таких как нефротоксичность, реакции фотосенси-

билизации, токсическое воздействие на хрящевую ткань. Кроме того, нарушение нормальной микрофлоры, обусловленное действием антибиотиков, ассоциируется с повышенным риском рецидива заболевания [39].

Именно поэтому Европейская ассоциация урологов рекомендует более рациональное назначение антибактериальных средств, ограничение их применения при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, а также использование альтернативной терапии.

Так, в Германии уже долгие годы используется препарат растительного происхождения **ЦИСТО-АУРИН®** компании **Esparma GmbH (Aristo group)**, который содержит экстракт золотарника в высокой концентрации (300 мг). За эти годы проведено множество основательных исследований, в которых экстракт золотарника применялся для лечения инфекций мочевыводящих путей. Благодаря разностороннему действию экстракта золотарника при неосложненном течении цистита во многих случаях удавалось обойтись без использования антибиотиков. При хроническом течении ИМП экстракт золотарника успешно применялся в составе комплексного лечения и для проведения противорецидивной терапии [5]. Включение его в схемы противорецидивного лечения позволяет уменьшить частоту приема антибиотиков и значительно сократить количество обострений заболевания [11, 12].

Мульти-modalность ЦИСТО-АУРИНА®: шесть эффектов экстракта золотарника, доказанных в исследованиях

ЦИСТО-АУРИН® обладает антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим, обезболивающим, диуретическим и иммуномодулирующим действием.

Антибактериальный эффект ЦИСТО-АУРИНА® позволяет эффективно бороться с инфекцией мочевыводящих путей, вызванной грамотрицательными и грамположительными возбудителями и грибковой флорой.

В исследованиях А. Brantner (1999), В. Thiem (2000), В. Kołodziej (2011) были получены данные о его активности в отношении не только главного возбудителя ИМП — *Escherichia coli*, но и *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilis* и *Aspergillus niger* [14].

Противогрибковая активность экстракта золотарника в отношении *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata* и *Cryptococcus neoformans* была установлена в исследовании А. Bader (1987) [19].

Противовоспалительные свойства ЦИСТО-АУРИНА® были продемонстрированы в исследовательской работе Н. Wagener (1996). Автором было обнаружено, что применение экстракта золотарника существенно уменьшает выраженность воспаления [17].

М. Melzig (2000) доказал, что компоненты, входящие в состав экстракта золотарника, ингибируют лейкоцитарную эластазу, вовлеченную в развитие воспаления, тормозят перекисное окисление липидов, а также стимулируют выработку в надпочечниках глюкокортикоидов — гормонов, тормозящих воспаление [18].

Все перечисленные свойства обеспечивают подавление воспалительного процесса в тканях почек и на слизистых оболочках мочевыводящих путей, ускоряют процесс выздоровления, приводят к нормализации функции пораженного органа.

Поскольку практически все инфекции мочевыводящих путей сопровождаются болью, наличие **обезболивающего действия ЦИСТО-АУРИНА®** значительно облегчает состояние пациентов и улучшает качество их жизни. J. Metzner (1984) установил, что данный эффект обеспечивает один из компонентов экстракта золотарника — лейкокарпозид [23]. Несколько позднее J. Sampson (2000) был уточнен механизм анальгетического действия, возникающий за счет торможения связывания брадикинина с брадикининовыми рецепторами, что замедляет передачу ноцицептивных болевых импульсов [24].

Спазмолитический эффект ЦИСТО-АУРИНА® обеспечивает устранение спазма мочевого пузыря и мочевыводящих путей, что улучшает отток мочи и уменьшает выраженность болевого синдрома при ИМП.

В экспериментах *in vitro*, выполненных J. Westendorf (1981), было продемонстрировано, что экстракт золотарника обладает папавериноподобным действием [25]. V. Borchert (2004) в своем исследовании выяснил, что данная способность препарата связана с неконкурентной блокадой M_2 - и M_3 -мускариновых рецепторов [26].

Диуретический (акваретический) эффект ЦИСТО-АУРИНА® способствует санации верхних и нижних мочевыводящих путей за счет «вымывания» находящихся там бактерий. Экстракт золотарника увеличивает объем выделяемой мочи на 30 %. В то же время увеличение выделения с мочой калия, натрия и хлора не происходит (акваретический эффект). Таким образом, при сохранении электролитного обмена в организме осуществляется дополнительная санация мочевыводящих путей [16, 18].

Данные свойства экстракта золотарника расширяют возможности его применения при длительной противорецидивной терапии хронических форм ИМП.

Иммуномодулирующее действие ЦИСТО-АУРИНА® дает дополнительные преимущества при лече-

нии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей (S. Vogel, 2014), предупреждая переход острых ИМП в хронические и значительно сокращая количество рецидивов болезни. Компоненты экстракта золотарника стимулируют функцию макрофагов и вызывают активацию натуральных киллеров (NK-клетки), тем самым обеспечивая иммуномодулирующий эффект [27].

Эффективность и безопасность применения экстракта золотарника (ЦИСТО-АУРИН®) в терапии острых и хронических ИМП

Первое основательное исследование по изучению клинической эффективности экстракта золотарника было проведено А. Bioforce (1992). В исследование были включены пациенты с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей. Применение экстракта золотарника привело к значительному уменьшению выраженности симптомов воспаления. Под его влиянием существенно уменьшилась выраженность основных симптомов — дизурии, поллакиурии, тенезмов. Препарат хорошо переносился пациентами [30].

Эффективность действия экстракта золотарника установлена не только при острых, но и при хронических инфекциях мочевыводящих путей.

В исследовании D. Schakau [34] приняли участие 780 пациентов с острым и хроническим циститом. Все пациенты принимали стандартизированный экстракт золотарника в виде препарата ЦИСТО-АУРИН® в дозе 300 мг 3–5 раз в сутки. Продолжительность терапии зависела от формы и тяжести течения заболевания. Так, в случае острого цистита лечение составляло 5 дней. При хроническом течении заболевания терапия длилась в течение 8 недель. 2 % больных с тяжелым течением — в комплексе с антибактериальным препаратом. При анализе эффективности терапии врачи и пациенты оценили лечебный эффект как «хороший» и «очень хороший» в 93 % случаев. При оценке переносимости соответствующие цифры составили практически 100 %. Было отмечено, что в группе пациентов, получавших дополнительную антибиотикотерапию, успешность лечения лишь незначительно превышала результат большинства пациентов, которые лечились исключительно экстрактом золотарника (94,4 % vs. 91,7 %).

Наиболее масштабное исследование было проведено в группе 1478 пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и синдромом раздраженного мочевого пузыря. Всем больным назначали экстракт золотарника в дозе 424,8 мг 3 раза в сутки. Практически все участники (95 %) оценили терапию как «очень хорошую», а незначительные побочные эффекты были зафиксированы лишь в 0,07 % случаев. Таким образом, была подтверждена выраженная терапевтическая эффективность экстракта золотарника в лечении сочетанных форм ИМП [32, 33].

Выводы

Современная концепция терапии ИМП, предложенная Европейской ассоциацией урологов (EAU, 2015), предполагает взвешенное и обоснованное применение антибиотиков: назначение их при наличии четких показаний к применению с учетом чувствительности флоры и соблюдением принципов рациональной антибактериальной терапии; сочетание антибактериальной терапии с препаратами на растительной основе и даже замена антибиотиков при необходимости. Препаратом обоснованного выбора в таких ситуациях является ЦИСТО-АУРИН® компании Esparma GmbH (Aristo group, Германия), обладающий разносторонним фармакотерапевтическим действием, обеспечивающим антибактериальное, противовоспалительное, обезболивающее, спазмолитическое, диуретическое и иммуномодулирующее действие.

Ключевым аспектом, обеспечившим востребованность препарата, является эффективность и безопасность ЦИСТО-АУРИНА® в терапии как острых, так и хронических ИМП, доказанная многочисленными европейскими клиническими исследованиями. Практически единодушно врачами и пациентами уровень клинического ответа и переносимость препарата были оценены как «хорошие» и «очень хорошие».

Все вышеперечисленные преимущества ЦИСТО-АУРИНА® позволили Европейской медицинской ассоциации рекомендовать данный препарат как для моно-, так и для комбинированной терапии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Список литературы

1. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997 // *Vital. Health Stat.* — 1999. — 143. — 1-39.
2. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // *Am. J. Med.* — 113 (1A). — 1S-4S.
3. Maki D.G., Tambyah P.A. Engineering out the risk of infection with urinary catheters // *Emerg. Infect. Dis.* — 2001. — 7. — 342-347.
4. Uchil R.R., Kohli G.S., Katekhaye V.M., Swami O.C. Strategies to combat antimicrobial resistance // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2014 Jul. — Vol. 8 (7). — ME01-4.
5. Локишин К.Л. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у взрослых: обзор обновленных клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов // *Урология и нефрология.* — 2015. — № 4. — С. 8-13.
6. Перепанова Т.С. Инфекции мочевых путей // *nedug.ru.*
7. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology. — EAU, 2015. — 126 p.
8. Ермоленко В.Н., Филатова Н.Н., Малоч А.В. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте // *Лечащий врач.* — 2012. — № 8.

9. Пасечников С.П. Инфекции мочевыводящих путей: акцент на профилактику рецидивов // *Медицинские аспекты здоровья человека.* — 2016. — 4 (23).
10. Grabe M., Bartoletti R., Cai T. et al. Guidelines on Urological Infections // *European Association of Urology.* — 2015.
11. Сонова К.В. Использование золотарника в современной медицине // *Научный медицинский вестник.* — 2015. — № 2 (2).
12. Орловецкая Н.Ф., Гарбуз А.С., Еременко В.О. Фитотерапия мочекаменной болезни // *Провизор.* — 2011. — № 2.
13. Brantner A. The antimicrobial activity of *Solidago-containing phytourológica* // *Drogen-report.* — 1999. — V. 12. — P. 27-28.
14. Thiem B., Goślińska O. Antimicrobial activity of *Solidago virgaurea* L. from in vitro cultures // *Fitoterapia.* — 2002. — V. 73, № 6. — P. 514-516.
15. Kolodziej B., Kowalski K., Kędzia B. Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three *Solidago* species: *Solidago virgaurea* L., *Solidago canadensis* L. and *Solidago gigantea* Ait. // *Journal of Medicinal Plants Research.* — 2011. — V. 5, № 31. — P. 6770-6779.
16. Melzig M.F. New aspects for understanding the mechanism of the aquaretic effects of birch leaves and goldenrod // *Zeitschrift für Phytotherapie.* — 2000. — V. 21, № 4. — P. 193-196.
17. Wagener H.H. Zur Pharmakologie eines *Solidago-Extrakt-haltigen Venenmittels* // *Arzneimittel forschung.* — 1996. — V. 16. — P. 859-866.
18. Melzig M.F., Löser B., Bader G., Papsdorf G. Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge // *Z. Phytother.* — 2000. — V. 21. — P. 67-70.
19. Pepeljnjak S., Kustrak D., Vukusic I. Investigation of the antimycotic activity of *Solidago virgaurea* and *Solidago gigantea* extracts // *Pharm. Pharmacol. Lett.* — 1998. — V. 8. — P. 85-86.
20. Bader A. The antimicrobial activity of *Solidago-containing phytourológica* // *Drogen-report.* — 1999. — V. 12. — P. 27-28.
21. Metzner J., Hirschelmann R., Hiller K. Antiphlogistische und analgetische Wirkungen von *Leiocarposid*, einem phenolischen Bisglucosid aus *Solidago virgaurea* L. // *Pharmazie.* — 1984. — V. 39. — P. 869-870.
22. Sampson J.H., Phillipson J.D., Bowery N.G. et al. Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays // *Phytother. Res.* — 2000. — V. 14, № 1. — P. 24-9.
23. Kolodziej B., Kowalski K., Kędzia B. Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three *Solidago* species. — *Solidago virgaurea* L., *Solidago canadensis* L. and *Solidago gigantea* Ait. // *Journal of Medicinal Plants Research.* — 2011. — V. 5, № 31. — P. 6770-6779.
24. Strehl E., Schneider W., Elstner E.F. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea* // *Arzneimittel forschung.* — 1995. — V. 45, № 2. — P. 172-173.
25. Westendorf J., Vahlensieck W. Spasmolytische und kontraktile Einflüsse eines pflanzlichen Kombinationspräparates auf die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms // *Arzneim-Forsch/Drug. Res.* — 1981. — V. 31. — P. 40-43.
26. Borchert V.E., Czyborra P., Fetscher C. et al. Extracts from *Rhois aromatica* and *Solidaginis virgaurea* inhibit rat and

human bladder contraction // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2004. — V. 369, № 3. — P. 281-286.

27. Choi S.Z., Choi S.U., Bae S.Y. et al. Immunobiological activity of a new benzyl benzoate from the aerial part of *Solidago virgaurea* var. *gigantea* // *Arch. Pharm. Res.* — 2005. — V. 28. — P. 49-54.

28. Meyer B., Schneider W., Elstner E.F. Antioxidative properties of alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea* // *Arzneimittel forschung.* — 1995. — V. 45, № 2. — P. 174-176.

29. Ravichandiran V., Deepa N. In vitro anti-cancer activity of *Solidago canadensis* L. // *International J. of Research in Pharmaceutical Sciences.* — 2012.⁴ — Vol. 3, № 1. — P. 158-162.

30. Bioforce A.G. Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223. — 1992. — P. 2.

31. Schmitt M. Echte Goldrute normalisiert die Reizblase. Effective und nebenwirkungsarme Behandlung abakterieller Cystiden // *TW Urologie Nephrologie.* — 1996. — V. 8. — P. 133-135.

32. Laszig R., Smiszek R., Stammwitz U. et al. Klinische Anwendungsbeobachtungen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Monographie-konformem Einsatz eines Goldruten-extrakt-Präparates // *Drogenreport.* — 1999. — V. 12. — P. 38-40.

33. Pfannkuch A., Stammwitz U. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines monographiekonformen Goldrutenkraut-

Extraktes bei Patienten mit Reizblase // *Ztschr. Phytother.* — 2002. — V. 23. — P. 20-25.

34. Schakau D. *Solidago Steiner® Tabletten. Solidago Steiner® Lösung und Harntee Steiner®* // *Portfolio-Schulung.* — Januar, 2014.

35. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs // *Ann. Epidemiol.* — 2000. — 10. — 509-515.

36. Kunin CM. Urinary tract infections in females // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — 18. — 1-12.

37. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU) // *Eur. Urol.* — 2001. — 40. — 576-588.

38. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — 29. — 745-758.

39. Cai T. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — 55. — 771-777.

40. Wagenlehner F.M. et al. // *Urologe.* — 2010. — 49. — 253-261.

Підготувала Татьяна Чистик ■

Чистик Татьяна

Застосування препарату ЦИСТО-АУРИН® (екстракт золотарника) в терапії інфекцій сечовивідних шляхів: доведена ефективність і безпека

Резюме. Проблема формування численних антибіотикорезистентних штамів збудників інфекцій сечовивідних шляхів стала причиною пошуку альтернативних методів лікування. Таким засобом, який успішно застосовується в медицині протягом багатьох років, є препарат ЦИСТО-АУРИН® (екстракт золотарника). Він має доведену мультимодальну дію: антибактеріальну, протизапальну,

спазмолітичну, знеболювальну, діуретичну та імунomodуючу. Розглянуто результати клінічних досліджень застосування препарату ЦИСТО-АУРИН®, що підтверджують виражену терапевтичну ефективність і безпеку даної терапії при інфекціях сечовивідних шляхів.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів; екстракт золотарника; ЦИСТО-АУРИН®

Tatiana Chistik

CYSTO-AURIN® (Goldenrod extraction/*Solidago Virgaurea* L.) role in treatment of urinary tract infection: proved effectiveness and safety

Absract. The problem of forming multiple antibiotic-resistance strains of urinary tract infection pathogens caused the search for alternative therapeutic methods. CYSTO-AURIN® (Goldenrod extraction/*Solidago Virgaurea* L.) is such a drug, which is successfully used in medicine for many years. It has proven multimodal effects: antibacterial, anti-inflammatory,

anti-spasmodic, analgesic, diuretic and immune-modulating ones. The paper deals with the results of clinical studies on CYSTO-AURIN® use demonstrating pronounced therapeutic efficiency and safety of this therapy in urinary tract infections.

Keywords: urinary tract infections; Goldenrod extraction; CYSTO-AURIN®