

© А.Г. Малявин, Е.Е. Губернаторова, С.Л. Бабак, 2023

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КАНЕФРОН® Н ПРИ СИМПТОМАХ ОСТРОГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2

А.Г. МАЛЯВИН, Е.Е. ГУБЕРНАТОРОВА, С.Л. БАБАК

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



Резюме. Сахарный диабет (СД) ассоциируется с повышенным риском развития инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

Цель – оценить влияние препарата Канефрон® Н на выраженность дизурических симптомов, вероятность отказа от терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и качество жизни у женщин с СД 2-го типа (СД 2), принимающих препараты этого класса, с симптомами дизурии.

Материал и методы. В исследование были включены 40 пациенток с симптомами цистита, имеющих >6 баллов по шкале опросника (ACSS) на фоне СД 2 и принимающих иНГЛТ2. В основной группе (n=20) в дополнение к стандартной терапии пациентки получали Канефрон® Н в течение 1 мес по 2 таблетки 3 раза/сут. В группе сравнения (n=20) участницы получали стандартную терапию цистита. На 1-м (день 0), 2-м (день 30) и 3-м (день 90) визитах проводились общий анализ мочи и заполнение опросника ACSS. На 1-м и 3-м визитах заполнялся опросник качества жизни SF-36 и исследовался уровень гликированного гемоглобина.

Результаты. В группе сравнения 3 (15%) пациентки прекратили прием иНГЛТ2, так как связывали дизурические явления с приемом этих препаратов. В основной группе отказа от продолжения применения иНГЛТ-2 не было. Нежелательных явлений в обеих группах зарегистрировано не было. В основной группе и группе сравнения было выявлено статистически значимое снижение балла по шкале ACSS на 2-м и 3-м визитах ($p=0,006$ и $p<0,001$ соответственно). На 3-м визите было обнаружено статистически значимое снижение лейкоцитурии в основной группе ($p=0,020$). Также в основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение балла физического функционирования, обусловленного физическим состоянием ($p=0,009$), жизненной активности ($p=0,036$) и уровня социального функционирования ($p=0,044$).

Заключение. Данные исследования подтверждают целесообразность добавления препарата Канефрон® Н в схемы лечения пациенток с симптомами острого цистита на фоне СД 2, принимающих иНГЛТ-2. Можно отметить уменьшение клинической симптоматики, лейкоцитурии и улучшение качества жизни пациенток на фоне терапии Канефроном Н и уменьшение вероятности отказа от терапии препаратами иНГЛТ-2.

Ключевые слова: сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, инфекция мочевыводящих путей, фитотерапия, цистит, Канефрон® Н.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.Г. Малявин, Е.Е. Губернаторова, С.Л. Бабак. Применение препарата Канефрон® Н при симптомах острого цистита у женщин с сахарным диабетом 2-го типа, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

Терапия. 2023; 9(8): 152–161.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.8.152-161>

USE OF CANEPHRON® N FOR SYMPTOMS OF ACUTE CYSTITIS IN FEMALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS TAKING SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS

MALYAVIN A.G., GUBERNATOROVA E.E., BABAK S.L.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of urinary tract infections (UTIs) developing.

The aim: to evaluate the effect of Canephron® N medicine at dysuric symptoms severity, probability of refusing from sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) therapy and life quality of female patients with type 2 diabetes (T2DM) taking drugs of this class and having symptoms of dysuria.

Material and methods. The study included 40 female patients with symptoms of cystitis having >6 points on the questionnaire scale (ACSS) in addition to type 2 diabetes and taking SGLT-2. In the main group (n=20), in addition to standard therapy, patients received Canephron® N for 1 month, 2 tablets 3 times a day. In the comparison group (n=20), participants of the study received standard treatment for cystitis. At the 1st (day 0), 2nd (day 30), and 3rd (day 90) visits, common urine analysis and the ACSS questionnaire completing were performed. At the 1st and 3rd visits, the SF-36 quality of life questionnaire was completed and the level of glycated hemoglobin was examined.

Results. In comparison group, 3 (15%) patients stopped taking SGLT-2 inhibitors because they associated dysuria with these drugs intake. In the main group there was no refusal to continue using SGLT-2. There were recorded no adverse events in both groups. In the main group and the comparison group, a statistically significant decrease in the ACSS score was revealed at the 2nd and 3rd visits ($p=0,006$ and $p<0,001$, respectively). At the 3rd visit, a statistically significant decrease in leukocyturia was found in the main group ($p=0,020$). Also in the main group there was a statistically significant increase in the score of physical functioning due to physical condition ($p=0,009$), vital activity ($p=0,036$) and level of social functioning ($p=0,044$).

Conclusion. The data of the study confirm the reasonability of adding Canephron® N medicine to the treatment regimens of female patients with acute cystitis symptoms in addition to type 2 diabetes mellitus, taking SGLT-2. One can note a decrease in clinical symptoms, leukocyturia and an improvement in the life quality of patients during therapy with Canephron® N and a decrease of the probability of refusing from SGLT-2 drugs therapy.

Key words: diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, urinary tract infection, herbal medicine, cystitis, Canephron N.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Malyavin A.G., Gubernatorova E.E., Babak S.L. Use of Canephron® N for symptoms of acute cystitis in female patients with type 2 diabetes mellitus taking sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Therapy. 2023; 9(8): 152–161.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.8.152-161>

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с повышенным риском развития инфекций мочевыводящих путей (ИМП) [1]. Различные иммунологические нарушения, неполное опорожнение мочевого пузыря и гликозурия способствуют повышенному риску возникновения ИМП у пациентов с СД [2]. Известно, что у больных СД бессимптомная бактериурия (ББУ) встречается чаще, чем у людей без диабета [3]. Кроме вышеперечисленных причин, риск развития мочевой инфекции в 2–3 раза выше у женщин с СД, чем у мужчин, а также у лиц старше 60 лет.

Помимо этого, декомпенсация СД приводит к гликозурии. Так, в образцах мочи с концентрацией глюкозы от 100 до 1000 мг/дл (т.е. эквивалентной гликозурии от умеренной до тяжелой) выявляется усиленный рост бактерий через 6 ч по сравнению с нормальной мочой. Также существует связь между выраженностью гликозурии и ББУ [4].

В исследовании Wu X. (1996) у пациентов с диабетом наблюдалась повышенная адгезия бакте-

рий, особенно *E. coli*, экспрессирующих фимбрии 1-го типа, тропные к уроэпителиальным клеткам. Это может играть роль в патогенезе ИМП и повышенной распространенности бактериурии в данной популяции [5]. Исследователями также отмечено, что адгезия *E. coli* с фимбриями 1-го типа к уроэпителиальным клеткам выше у пациентов с плохим гликемическим контролем. Вероятно, изменение адгезии может быть обусловлено различием фимбриальных рецепторов 1-го типа на уроэпителиальных клетках пациентов с СД и без него. В частности, у больных диабетом наблюдалось измененное гликозилирование уроплакинов — основных гликопротеинов уроэпителиальных апикальных бляшек, выстилающих слизистую оболочку мочевого пузыря [6].

Рядом авторов было установлено, что гипергликемическая среда изменяет иммунную функцию при СД. При этом могут быть затронуты несколько аспектов иммунитета, включая функцию и адгезию полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис и фагоцитоз [7]. Показано, что более низкие концентрации интерлейкина 8 и интерлейкина 6 в

моче ($p=0,1$ и $p<0,001$ соответственно) у женщин с диабетом коррелируют с пониженным количеством лейкоцитов в моче, что может способствовать увеличению частоты ИМП в этой группе [8].

Последние годы в диабетологии можно назвать, несомненно, «эрой ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа» (иНГЛТ-2), или глифлозинов. Механизм действия иНГЛТ-2 заключается в ингибировании реабсорбции глюкозы почками, увеличении выведения глюкозы и соответственно снижении уровня глюкозы в крови у пациентов с СД [9]. Препараты этого класса могут эффективно снижать уровень глюкозы плазмы крови и гликированного гемоглобина (HbA1c), массу тела и артериальное давление без увеличения риска гипогликемических событий. Однако самое главное достоинство группы препаратов из группы иНГЛТ-2 — кардиопротективный эффект. Во многих клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики доказано снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на фоне их приема [10]. На данный момент в России эмпаглифлозин и дапаглифлозин используются не только для лечения СД, но и у пациентов без диабета, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной и нормальной фракцией выброса, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу этого заболевания. Помимо этого, препараты иНГЛТ-2 применяются при хронической болезни почек для уменьшения риска устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии заболевания, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Вместе с тем логично ожидать, что препараты, вызывающие глюкозурию, могут увеличивать риск бактериальных ИМП. Действительно, в клинических исследованиях III фазы иНГЛТ-2 было обнаружено, что часто встречаемым нежелательным явлением на фоне приема этих препаратов была инфекция мочевыводящих путей [11]. В большинстве случаев такая инфекция протекала в легкой форме. Доля лиц с тяжелыми инфекциями, такими как пиелонефрит и уросепсис, была одинаковой в группе людей, принимавших глифлозины и плацебо. При этом, согласно протоколу данного исследования, нежелательные явления регистрировались, как правило, на основании симптомов, а не результатов лабораторных тестов на присутствие возбудителей инфекции в моче.

В целом в исследованиях по применению иНГЛТ-2 было продемонстрировано статистически значимое увеличение симптомов инфекций и отсутствие увеличения количества тяжелых ИМП. В связи с этим следует отметить, что симптомы ИМП негативно влияют на качество жизни паци-

ентов с СД и зачастую могут становятся причиной отказа от продолжения приема глифлозинов. С другой стороны, клинически значимые проявления часто рецидивирующей ИМП могут быть причиной нерационального применения антибактериальных препаратов (АБП).

Для предотвращения чрезмерного применения АБП и, следовательно, роста антибиотикорезистентности, а также улучшения качества жизни и уменьшения количества нежелательных отмен иНГЛТ-2 необходим поиск эффективных стратегий профилактики ИМП у пациентов, принимающих эту группу лекарственных средств.

В настоящее время в урологической практике все шире используются растительные препараты. Эффективность применения лекарственных растительных средств доказана во многих доклинических и клинических исследованиях. Особое место среди таких средств занимает лекарственный препарат Канефрон® Н производства «Бионорика СЕ» (Германия). В состав этого комбинированного препарата растительного происхождения входят трава золототысячника (*Herba Centaurii*), корень любистока (*Radix Levistici*) и листья розмарина (*Folia Rosmarini*). Компоненты препарата оказывают мягкое диуретическое, антимикробное, антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие, усиливают кровоток и уменьшают проницаемость капилляров в почках, улучшая их функцию, потенцируют эффект антибактериальной терапии, обладают способностью снижать выраженность протеинурии и концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови [12–14]. Наиболее активными компонентами Канефрон® Н являются фенольные гликозиды и фенолкарбоновые кислоты (розмарин, любисток, золототысячник), фталиды (любисток), секоиридоиды (золототысячник), эфирные масла (любисток, розмарин), флавоноиды (золототысячник, розмарин).

К настоящему времени хорошо изучен механизм диуретического эффекта препарата, который в основном обусловлен сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что приводит к увеличению кровоснабжения почечного эпителия. Также сосудорасширяющими свойствами обладают и секоиридоидные горечи золототысячника. Эфирные масла действуют на реабсорбционную способность эпителиальных клеток канальцев. В свою очередь, фенолкарбоновые кислоты снижают реабсорбцию воды и ионов Na^+ . В этом проявляется синергизм действия препарата Канефрон® Н с иНГЛТ-2. Противовоспалительное действие препарата Канефрон® Н обусловлено преимущественно наличием розмариновой кислоты, которая блокирует неспецифическую активацию комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов.

Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата, фталидами любистока (бутилиденфталид и лигустилид), а также фенолкарбоновыми кислотами [15].

В связи с вышесказанным очевидно, что важным преимуществом Канефрон® Н является сочетание противомикробного, противовоспалительного и диуретического (т.е. вымывание и препятствование адгезии микроорганизмов) эффектов, что особенно ценно при хронических процессах в мочевыводящих путях у пациентов с глюкозурией.

Цель исследования — оценить влияние препарата Канефрон® Н на выраженность дизурических симптомов, вероятность отказа на фоне его приема от продолжения терапии иНГЛТ-2 и качество жизни пациентов, получающих препараты этого класса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 пациенток, удовлетворяющих критериям/исключения. На первом визите они заполняли опросник ACSS (Acute Cystitis Symptom Score), представляющий собой шкалу оценки симптомов острого цистита. Этот опросник был разработан, переведен на русский язык и валидирован для выявления и оценки выраженности симптомов острого цистита у женщин, их влияния на качество жизни и дифференциацию упомянутых симптомов с клиникой других урогенитальных заболеваний. Использование ACSS дает возможность динамического мониторинга течения заболевания и эффективности терапии. Если при заполнении опросника суммарная оценка превышала 6 баллов, состояние пациентки рассматривалось как острый цистит.

Критерии включения:

- женщины в возрасте 18–85 лет (включительно);
- СД 2-го типа (впервые выявленный или установленный ранее);
- применение препаратов из группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина, ипраглифлозина, эртуглифлозина);
- симптомы острой ИМП (пациенты должны были иметь сумму баллов ≥ 6 по опроснику ACSS для симптомов дизурии, частоты и ургентности);
- развитие симптомов в течение не более 6 дней до обращения в клинику;
- желание воздерживаться от употребления запрещенных сопутствующих препаратов и продуктов;
- пациентки, не кормящие грудью, хирургически бесплодные (имеющие документально подтвержденную двустороннюю овариэктомию и/или гистерэктомию) или находящиеся в постменопаузе (прекращение менструаций более 1 года), либо пациентки детородного возраста с отрицательным

тестом на беременность при скрининге, желающие использовать эффективные методы контрацепции (внутриматочная спираль, гормональные контрацептивы) во время исследования.

Основные критерии исключения:

- любые признаки, характерные для осложненной ИМП, пиелонефрита и/или сопутствующего вульвовагинита;
- любые состояния, при наличии которых инфекция считается осложненной (например, заболевания почек, аномалии мочевыводящих путей или перенесенные операции на мочеполовой системе, катетеризация мочи и т.д.);
- хроническая инфекция мочевыводящих путей, требующая внутривенной пиелографии (ВВП), ультразвукового исследования или цистоскопии;
- текущие признаки или симптомы тяжелого, прогрессирующего или неконтролируемого угрожающего жизни системного заболевания, например, почечного, печеночного, гематологического, желудочно-кишечного, эндокринного, легочного, сердечного, неврологического или церебрального заболевания;
- другие острые инфекции (кроме ИМП), требующие лечения антибиотиками;
- пациенты, получающие лечение по поводу предполагаемой или доказанной ИМП в течение 4 нед до включения в исследование;
- получение антибиотикотерапии, иммуносупрессивной или иммуностимулирующей (в том числе вакцин) терапии в течение 4 нед до включения в исследование;
- пациентки с известными, клинически значимыми отклонениями при скрининговом физикальном обследовании, лабораторных тестах или показателях жизнедеятельности;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, повышенная чувствительность и/или индивидуальная непереносимость к траве золототысячника, корню любистока, листьям розмарина или любому другому компоненту исследуемого лекарственного препарата;
- редкие наследственные проблемы непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции или сахарозно-изомальтазной недостаточности, непереносимости галактозы или дефицита лактазы;
- тяжелая лекарственная аллергия или гиперчувствительность к лекарственным средствам в анамнезе;
- онкологические заболевания мочевыводящей системы;
- беременность или грудное вскармливание.

Дизайн исследования:

- визит 1 (день 0): информированное согласие, сбор анамнеза, оценка факторов риска ИМП, общий осмотр пациента, консультация уролога, общий анализ мочи, заполнение опросника ACSS и анкеты оценки качества жизни SF-36, назначе-

ние антибактериальной терапии и распределение в группу терапии препаратом Канефрон® Н или контрольную группу без приема фитопрепарата;

- визит 2 (день 30): общий осмотр пациента, консультация уролога, анализ мочи общий, заполнение опросника ACSS;

- визит 3 (день 90): общий осмотр пациента, консультация уролога, анализ мочи по Нечипоренко, заполнение опросника ACSS и анкеты оценки качества жизни SF-36.

На первом визите проводилось заполнение участницами опросника ACSS, анкеты оценки качества жизни SF-36. При выявлении изменений мочевого осадка, характерного для острого цистита, всем пациенткам назначалась стандартная антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сут или амоксицилин + клавулановая кислота 625 мг 3 раза/сут). В случайном порядке к стандартной терапии добавлялся препарат Канефрон® Н, который каждая пациентка принимала в течение 1 мес по 2 таблетки 3 раза/сут.

Второй визит, через 30 ± 5 дней, включал заполнение опросника ACSS и общий анализ мочи.

На третьем визите, через 90 ± 10 дней, проводилось заполнение опросника ACSS, анкеты оценки качества жизни SF-36, выполнялся общий анализ мочи.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные приводились с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, применялся парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку использовался однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике определялась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основная группа исследования, получавшая дополнительно Канефрон® Н, включала 20 пациенток в возрасте от 47 до 88 лет (средний возраст 61,7 лет, медиана – 67 лет). В группу сравнения вошли 20 пациенток в возрасте от 51 до 76 лет (средний возраст составил 61 год, медиана – 66 лет).

Характеристика групп исследования по возрасту, уровню HbA1c, получаемой терапии, урологическим и другим сопутствующим заболеваниям отражена в *таблице 1*.

Таблица 1. Характеристика групп исследования по возрасту, уровню гликированного гемоглобина, получаемой терапии, урологическим и другим сопутствующим заболеваниям

Параметры	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Возраст, лет (Me)	67	66
HbA1c, % (Me)	7,55	7,77
Получаемая терапия		
ИНГЛТ-2, n (%)	20 (100%)	20 (100%)
Метформин, n (%)	17 (85%)	15 (75%)
ИДПП-4, n (%)	6 (30%)	8 (40%)
арГПП-1, n (%)	3 (15%)	3 (15%)
ПСМ, n (%)	4 (20%)	4 (20%)
Инсулин, n (%)	2 (10%)	4 (20%)
Сопутствующие заболевания		
АГ, n (%)	20 (100%)	20 (100%)
ОНМК, n (%)	10 (50%)	6 (30%)
ОИМ, n (%)	4 (20%)	4 (20%)
НРС, n (%)	5 (25%)	4 (20%)
Ожирение, n (%)	18 (90%)	19 (95%)
Пулмонологические заболевания, n (%)	2 (10%)	3 (15%)
Гастроэнтерологические заболевания, n (%)	5 (25%)	5 (25%)
Гипотиреоз, n (%)	3 (15%)	2 (10%)
Урологические заболевания		
Пиелонефрит в анамнезе, n (%)	4 (20%)	3 (15%)
Цистит в анамнезе, n (%)	4 (20%)	6 (30%)
Стрессовое недержание мочи, n (%)	6 (30%)	6 (30%)
МКБ, n (%)	3 (15%)	4 (20%)
Гинекологические заболевания		
Опущение стенок влагалища, n (%)	8 (40%)	7 (35%)

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; ИНГЛТ – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; арГПП – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; НРС – нарушение ритма сердца; МКБ – мочекаменная болезнь.

При исходном анализе групп выраженной разницы между ними по возрасту и уровню HbA1c найдено не было ($p=0,641$). Пациенты обеих групп существенно не различались по частоте сопутствующих заболеваний.

На первом, втором и третьем визитах была проведена оценка динамики изменения балла по шкале ACSS в зависимости от группы терапии. В ходе анализа было выявлено статистически значимое снижение баллов по ACSS на втором и третьем визитах ($p=0,006$ и $p<0,001$ соответственно). Средний балл на первом визите в основной группе и группе сравнения составил 7 баллов, на втором визите в основной группе – 3 балла, в группе сравнения – 4.

Рис. 1. Анализ динамики ACSS в зависимости от Группы (средний балл)

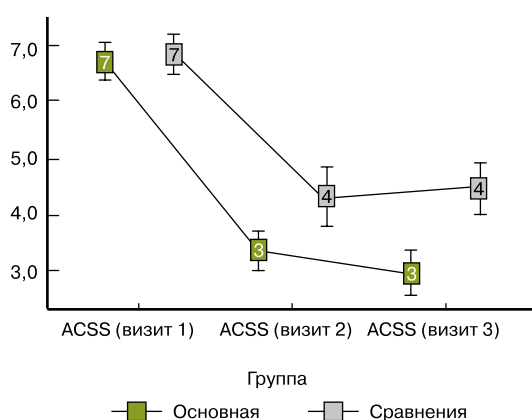
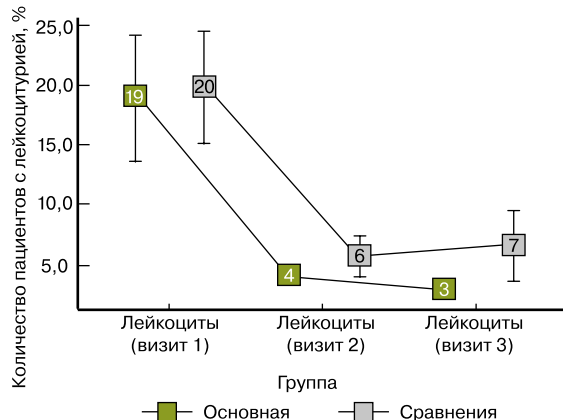


Рис. 2. Анализ динамики лейкоцитурии в группах исследования



На третьем визите средний балл в основной группе остался равным 3, а в группе сравнения – 4. У 7 (35%) пациенток основной группы наблюдалось уменьшение балла по ACSS ко второму визиту по сравнению с первым. У 8 участниц было отмечено уменьшение балла по ACSS к третьему визиту по сравнению со вторым (рис. 1).

Согласно полученным данным, не удалось выявить статистически значимых различий в уровне HbA1c на первом ($p=0,641$) и третьем визитах ($p=0,745$; t-критерий). Однако внутри каждой группы на первом и третьем визитах было отмечено статистически значимое снижение уровня этого маркера. Соответственно исходно группы были однородны, а отсутствие статистически значимой разницы в уровне HbA1c исключает его влияние на результаты.

При анализе показателя эритроцитурии не удалось выявить значимых различий в ее снижении на втором ($p=0,625$) и третьем ($p=0,748$) визитах в зависимости от группы (t-критерий).

В ходе анализа лейкоцитурии не удалось выявить значимых ее различий между группами на втором визите ($p=0,074$). Однако на третьем визите статистически значимые различия ($p=0,020$; t-критерий) по этому показателю уже наблюдались (рис. 2, табл. 2).

За период наблюдения в группе препарата Канефрон® Н отказа от продолжения приема препаратов из группы ИНГЛТ-2 отмечено не было (рис. 3). В группе сравнения 3 (15%) пациентки

Рис. 3. Процент пациенток, отказавшихся от приема ИНГЛТ-2 в связи с рецидивами ИМП

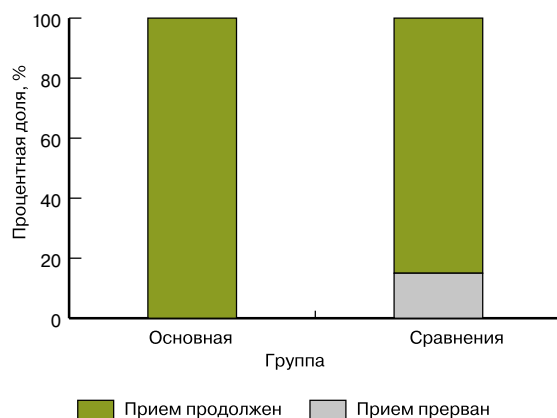


Таблица 2. Анализ динамики лейкоцитурии в группах исследования

Группа	Этапы наблюдения					
	Лейкоцитурия, визит 1		Лейкоцитурия, визит 2		Лейкоцитурия, визит 3	
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ
Основная (n=20)	19±11	14–24	4±1	3–5	3±1	2–3
Сравнения (n=20)	20±10	15–25	6±4	4–7	7±6	4–10
p	0,775		0,074		0,020*	

Примечание: * – различие статистически значимо ($p<0,05$). ДИ – доверительный интервал.

прекратили прием гипогликемических препаратов, так как связывали дисурические явления с их применением (у них был зарегистрирован рецидив ИМП во время исследования).

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 по следующим показателям: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Выполненный анализ позволил установить, что в основной группе имелись статистически значимые увеличения балла физического функционирования, обусловленного физическим состоянием ($p=0,009$; парный t -критерий Стьюдента). В то же время в группе сравнения статистически значимых изменений этого показателя не было ($p=0,944$; парный t -критерий).

В ходе сравнения значений показателя «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» не удалось выявить значимых различий на первом и третьем визитах в группах ($p=0,333$ и $p=0,475$ соответственно; парный t -критерий).

При проведении анализа «интенсивности боли» ни в основной группе, ни в группе сравнения не было обнаружено статистически значимых изме-

нений ($p=0,333$ и $p=0,475$; парный t -критерий). При этом было установлено статистически значимое повышение показателя уровня жизненной активности в основной группе ($p=0,036$) на третьем визите (парный t -критерий). При этом в группе сравнения не удалось выявить статистически значимых изменений этого параметра ($p=0,095$; парный t -критерий).

По показателю «социальное функционирование» в основной группе имелось статистически значимое увеличение ($p=0,044$; парный t -критерий), тогда как в группе сравнения аналогичного изменения не наблюдалось ($p=0,330$; парный t -критерий).

При оценке показателя «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» не удалось установить статистически значимых различий в группах исследования ($p=0,339$ и $p=0,223$ соответственно; t -критерий). Также не было найдено различия в показателях ролевого функционирования на первом и третьем визитах в основной группе и группе сравнения ($p=0,339$ и $p=0,223$ соответственно).

Наконец, при оценке показателя «психическое здоровье» на первом и третьем визитах нам не удалось обнаружить статистически значимых различий в группах ($p=0,465$ и $p=0,718$ соответственно).

Динамика изменений показателей по опроснику SF-36 суммирована в таблице 3.

Таблица 3. Значения показателей опросника SF-36 в группах исследования на первом и третьем визитах

Группа	Этапы наблюдения				p
	Визит 1		Визит 3		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Физическое функционирование					
Основная (n=20)	63±30	47–79	66±29	50–81	0,009*
Сравнения (n=20)	65±27	53–77	65±25	53–77	0,944
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием					
Основная (n=20)	8±28	66–96	81±28	66–96	0,333
Сравнения (n=20)	69±36	52–86	69±36	52–86	0,475
Интенсивность боли					
Основная (n=20)	71±24	58–84	71±24	58–84	0,333
Сравнения (n=20)	53±25	41–64	53±25	41–64	0,475
Жизненная активность					
Основная (n=20)	56±17	47–65	57±18	47–67	0,036*
Сравнения (n=20)	50±13	44–57	51±13	45–57	0,095
Социальное функционирование					
Основная (n=20)	69±17	60–78	70±16	62–79	0,044*
Сравнения (n=20)	69±17	61–77	69±17	61–77	0,330
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием					
Основная (n=20)	77±32	60–94	78±30	62–93	0,339
Сравнения (n=20)	67±28	54–80	66±27	53–79	0,223
Психическое здоровье					
Основная (n=20)	53±15	45–61	56±14	49–63	0,465
Сравнения (n=20)	57±17	49–65	58±18	49–66	0,718

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$). ДИ – доверительный интервал.

Нежелательных явлений в контрольной группе и группе приема препарата Канефрон® Н в ходе исследования зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в основе лечения СД лежит комплексный персонифицированный подход, в котором лидирующее место принадлежит лекарственным средствам с доказанным кардиопротективным эффектом. Все большему числу пациентов назначаются препараты из группы иНГЛТ-2. Вследствие своего механизма действия эти препараты вызывают глюкозурию, что может увеличивать вероятность развития инфекций мочевых путей, в частности циститов.

В проведенном исследовании сравнивались две сопоставимые по возрасту и компенсации СД группы женщин. У подавляющего большинства пациенток отмечались факторы риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (в частности ожирение, артериальная гипертензия и курение). Более половины женщин уже перенесли острые нарушения мозгового кровообращения или острый инфаркт миокарда в анамнезе. Таким образом, все пациентки нуждались в кардиопротекции и приеме иНГЛТ-2.

Пациентки обеих групп имели симптомы ИМП и были сопоставимы по сумме баллов опросника

ACSS, что указывало на однородность исходного статуса участниц исследования. В группе женщин, получавших Канефрон® Н в добавление к стандартной терапии цистита, и в группе сравнения через 1 мес не было выявлено значимого различия по балу ACSS, однако различия стали статистически значимыми через 3 мес после окончания приема препарата. Это может указывать на сохранение стойкого эффекта при терапии препаратом Канефрон® Н. Также стоит отметить, что в основной группе не было зарегистрировано случаев отказа от применения иНГЛТ-2, т.е. все пациентки смогли продолжить принимать жизненно необходимый кардиопротективный препарат. В связи с этим применение препарата Канефрон® Н может рассматриваться как средство увеличения комплаенса при терапии иНГЛТ-2 у женщин с симптомами цистита.

Показатели лейкоцитурии также имели тенденцию к статистически значимому снижению в основной группе исследования, что свидетельствует об уменьшении риска рецидива цистита на фоне добавления Канефрона Н к стандартной терапии этой инфекции и дальнейшем удержании положительного результата. В группе приема Канефрона Н рецидивов ИМП не наблюдалось, тогда как в группе сравнения было зафиксировано 3 таких случая.

Также в основной группе исследования было зафиксировано статистически значимое повы-



Bionorica®

**ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ,
ПИЕЛОНЕФРИТЕ, МКБ***

Включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ¹




Канефрон® Н

- ✓ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании²
- ✓ Помогает сократить количество рецидивов ИМП² **
- ✓ Препятствует образованию мочевых камней^{3,4}

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГЕРМАНИИ

* Мочекаменная болезнь. ** Инфекции мочевыводящих путей. 1. КР14. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие. 2005. №4–5. С. 1–4. 3. Давидов М.И., Игошев А.М. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии. ЭиК урология. 2018. №4. С. 64–73. 4. Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Амосов А.В., Григорян В.А., Демидко Л.С. Клиническое значение применения препарата Канефрон® Н у больных мочекаменной болезнью. Урология. 2019. №2. С. 15–20. РЕКЛАМА. Рекламодатель ООО «Бионорика» (ИНН 7729590470). РУ: П N014244/02 от 29.12.2011.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

шение баллов по следующим шкалам опросника качества жизни: уровни физического функционирования, социального функционирования и активности. Это является крайне важным моментом для повседневной жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования подтверждают целесообразность включения препарата Канефрон® Н в схемы лечения пациенток с симптомами острого цистита на фоне СД 2-го типа, принимающих иНГЛТ-2. На основе полученных данных можно отметить не только уменьшение клинической симптоматики, лейкоцитурии и

улучшение качества жизни пациенток, но и, самое главное, уменьшение риска рецидивов инфекции и связанного с ними отказа от продолжения терапии иНГЛТ-2, т.е. увеличение приверженности терапии (комплаенса). Таким образом, этой категории пациенток можно рекомендовать длительный поддерживающий курс терапии препаратом Канефрон Н. Использование этого фитопрепарата в течение 1 мес было безопасным: нежелательных явлений на фоне его приема выявлено не было.

Ограничением данного исследования является малый объем выборки и достаточно короткий период наблюдения. С целью более детального изучения рассмотренной проблемы требуется проведение дополнительных исследований.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muller L.M., Gorter K.J., Hak E. et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis. 2005; 41(3): 281–88. <https://dx.doi.org/10.1086/431587>.
2. De Lastours V., Foxman B. Urinary tract infection in diabetes: epidemiologic considerations. Curr Infect Dis Rep. 2014; 16(1): 389. <https://dx.doi.org/10.1007/s11908-013-0389-2>.
3. Hirji I., Andersson S.W., Guo Z. et al. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. J Diabetes Complications. 2012; 26(6): 501–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012>.
4. Turan H., Serefhanoglu K., Torun A.N. et al. Frequency, risk factors, and responsible pathogenic microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Jpn J Infect Dis. 2008; 61(3): 236–38.
5. Geerlings S.E., Meiland R., van Lith E.C. et al. Adherence of type 1-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial cells: More in diabetic women than in control subjects. Diabetes Care. 2002; 25(8): 1405–9. <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.8.1405>.
6. Wu X.R., Sun T.T., Medina J.J. In vitro binding of type 1-fimbriated Escherichia coli to uroplakins Ia and Ib: Relation to urinary tract infections. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(18): 9630–35. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.18.9630>.
7. Delamatre M., Maugendre D., Moreno M. et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med. 1997; 14(1): 29–34. [https://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199701\)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V](https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V).
8. Geerlings S.E., Brouwer E.C., van Kessel K.P. et al. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. Adv Exp Med Biol. 2000; 485: 255–62. https://dx.doi.org/10.1007/0-306-46840-9_34.
9. Arakaki R.F. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes. Postgrad Med. 2016; 128(4): 409–17. <https://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1167570>.
10. Vallon V., Verma S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. Annu Rev Physiol. 2021; 83: 503–28. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>.
11. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. Am J Cardiol. 2019 Dec 15;124 Suppl 1:S45–S52. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.029. PMID: 31741440.
12. Мартынюк Л. и др. Влияние растительного препарата Канефрон® Н на течение диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты сравнительного когортного исследования //Почки. – 2015. – №. 1 (11). – С. 24–32.
13. Gaybullae A. A., Kariev S. S. Effects of the herbal combination Canephron® N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study //Zeitschrift für Phytotherapie. – 2013. – Т. 34. – №. 01. – С. 16–20.
14. Haloui M. et al. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea //Journal of ethnopharmacology. – 2000. – Т. 71. – №. 3. – С. 465–472.
15. Григорян З.Г., Локшин К.Л. Применение препарата Канефрон® Н в урологической практике. РМЖ. 2013; 21(18): 924–929. [Grigoryan Z.G., Lokshin K.L. Use of the drug Canephron® N in urological practice. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2013; 21(18): 924–929 (In Russ.). EDN: QZUTIV].
16. McGill J.B., Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. The Am J Cardiol. 2019; 124 Suppl 1: S45–52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.029>.

Поступила/Received: 21.04.2023

Принята в печать/Accepted: 21.10.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, генеральный директор Центра респираторной медицины, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России по ЦФО, генеральный секретарь Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2.
E-mail: maliavin@mail.ru

Екатерина Евгеньевна Губернаторова, к.м.н., ассистент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

E-mail: creativone@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Сергей Львович Бабак, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2.

E-mail: sergbabak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey G. Malyavin, MD, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, general director of the Center for Respiratory Medicine, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of Russia for the Central Federal District, general secretary of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM). Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya St.

E-mail: maliavin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>

Ekaterina E. Gubernatorova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya St.

E-mail: creativone@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Sergey L. Babak, MD, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya St.

E-mail: sergbabak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>