

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Открытый доступ



Неинтервенционное проспективное многоцентровое исследование для оценки применения растительного лекарственного препарата Канефрон® Н у детей в амбулаторной практике в России

Владимир В. Длин¹, Дмитрий Абрамов-Соммарива², Ирина Н. Захарова³, Михаил В. Эрман⁴, Татьяна Л. Настаушева⁵, Владимир И. Кириллов⁶, Наталья И. Аверьянова⁷, Татьяна И. Деревянко⁸, Гаджи М. Летифов⁹, Альбина А. Вьялкова¹⁰, Теа В. Маргиева¹¹, Сергей Л. Морозов¹ и Иван И. Кольченко^{12*} 

Резюме

Общие сведения. Растительный лекарственный препарат (РЛП), активными компонентами которого являются золототысячник, любисток и розмарин (торговое название: Канефрон® Н), широко применяется для лечения и профилактики инфекций мочевых путей (ИМП) и других заболеваний мочевыделительной системы. Доклинические данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, указывают на наличие у препарата диуретического, спазмолитического, противовоспалительного, антиоксидантного и обезболивающего действия. Настоящее неинтервенционное проспективное многоцентровое исследование проводилось с целью сбора данных о применении этого РЛП в амбулаторной педиатрической практике в России.

Результаты. Всего в исследование были включены 636 амбулаторных пациентов в возрасте от 1 до 17 лет. Из них 634 пациента получили по меньшей мере одну дозу РЛП и были включены в выборку для оценки безопасности, которая использовалась для последующего анализа. Из общего числа участников 61 пациент был в возрасте от 12 до 23 месяцев, 227 пациентов — в возрасте от 2 до 5 лет, 234 пациента — от 6 до 11 лет и 112 пациентов — от 12 до 17 лет. 66,4% пациентов получали РЛП в виде раствора для приема внутрь, 33,6% пациентов — в виде таблеток (драже). 48% пациентов РЛП был назначен для лечения острых или хронических заболеваний, 25% пациентов получали препарат с профилактической целью и 27% получали препарат и для лечения, и для профилактики. Более половины пациентов (53%) получали РЛП в виде монотерапии.

Основными показаниями к применению препарата были ИМП (34,1%) и пиелонефрит (30,0%). В группе детей самого младшего возраста доля ИМП в процентном соотношении была самой высокой (51%), в то время как у пациентов старше 2 лет возрастала доля различных форм цистита. Различные формы нефрита и уролитиаза наблюдались в значимом количестве только у пациентов в возрастной группе от 12 до 17 лет. Различные формы цистита чаще наблюдались у пациентов женского пола, нежели у пациентов мужского пола (15% в сравнении с 1%), тогда как различные формы нефрита, уролитиаза и дисметаболической нефропатии / кристаллурии чаще встречались у пациентов мужского пола.

По окончании периода наблюдения у 20% пациентов было зафиксировано излечение заболеваний, которыми они страдали, а у 65% — улучшение состояния. У 91% пациентов, получавших монотерапию РЛП, исследователи оценили эффективность препарата как «высокую» или «очень высокую». Почти все пациенты (99%) оценили переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую». Были зафиксированы пять нежелательных лекарственных реакций.

Выводы. Лечение растительным лекарственным препаратом (РЛП) детей в возрасте от 1 до 17 лет является безопасным и хорошо переносится. Полученные результаты свидетельствуют в пользу применения РЛП для лечения и профилактики заболеваний мочевыделительной системы.

Ключевые слова: Канефрон® Н, мочевые пути, заболевания почек, растительный лекарственный препарат, реальные клинические данные, амбулаторное лечение, фитотерапия, безопасность

* Для корреспонденции: ivan.kolchenko@bionorica.ru

¹²ООО «Бионорика», б-я ул. Новые Сады, 2, корп. 1, 119619 Москва, Россия.

Полный список информации об авторах см. в конце статьи

Общие сведения

К заболеваниям мочевыделительной системы в педиатрической практике относят широкий спектр различных патологических состояний. Наиболее распространенным заболеванием мочевыделительной системы у детей и подростков является инфекция мочевых путей (ИМП), которая также является одной из наиболее распространенных детских инфекций в целом. Клиническая картина ИМП может варьировать от общих проявлений (например, лихорадка, рвота, отказ от пищи, повышенная раздражительность) до специфических симптомов со стороны мочевыводящих путей (например, частое мочеиспускание, боль и жжение во время мочеиспускания, недержание мочи) [1, 2]. ИМП, в первую очередь пиелонефрит, могут приводить к поражению почек с развитием таких долгосрочных осложнений, как артериальная гипертензия, нарушение функции почек и терминальная стадия хронической болезни почек. Своевременная диагностика и эффективное лечение ИМП могут предотвратить развитие тяжелых нарушений и долговременных осложнений у пациентов с рецидивирующими инфекциями [1, 2].

В российской педиатрической практике стандартное лечение ИМП включает применение противомикробных средств и различных растительных препаратов, одним из которых является растительный лекарственный препарат (РЛП), содержащий в качестве активных компонентов надземную часть золототысячника, корень любистка и листья розмарина (торговое название: Канефрон® Н, производитель: Бионорика SE, Германия). Этот РЛП на протяжении многих лет широко используется для лечения и профилактики ИМП, а также других заболеваний мочевыделительной системы. РЛП доказал свою эффективность в лечении и профилактике ИМП как у взрослых, так и у детей [3].

Надземная часть золототысячника содержит ксантоны, обладающие антибактериальным и антихолинергическим действием [4, 5]. Это растение традиционно используется как средство, способствующее выведению камней из почек и увеличению диуреза [6–9]. Корень любистка, содержащий фуранокумарины, обладает доказанным спазмолитическим и диуретическим действием [10, 11] и используется для орошения нижних мочевых путей при их воспалении [10, 12]. Дитерпены, полифенолы и фенолы, содержащиеся в листьях розмарина, обладают антиоксидантным, антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим и противосудорожным действием [13, 14]. Листья розмарина способствуют усилению почечной экскреции и стимулируют диурез [8, 15–18]. Доказано мочегонное действие всех компонентов этого РЛП [19, 20]. Механизмы противовоспалительного, обезболивающего и антиоксидантного действия активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) РЛП (размельченной смеси надземной части золототысячника, листьев розмарина и корня любистка) включают снижение секреции простагландина E2 и подавление активности ферментов, участвующих в синтезе PGE2 [21–23]. Препарат снижает образование физиологически

значимых активных форм кислорода и азота, гидроксильных и пероксильных радикалов, а также пероксинитрита [22]. Спазмолитические и антиноцицептивные свойства препарата были исследованы в экспериментальной модели у животных с циститом, вызванным циклофосфамидом. Было доказано, что АФИ РЛП уменьшают частоту сокращений и нормализуют емкость мочевого пузыря [24], а также ликвидируют гипералгезию, вызванную циклофосфамидом [22]. В зависимости от концентрации, АФИ РЛП подавляют адгезию *E. coli* к клеткам мочевого пузыря [24], обеспечивая благоприятное воздействие препарата при бактериальных инфекциях мочевых путей.

Таким образом, основные фармакодинамические свойства РЛП, на которых основаны показания к применению препарата, включают противовоспалительное, антиоксидантное, спазмолитическое, антиноцицептивное, антиадгезивное и диуретическое действие [3, 21, 23]. Плацебо-контролируемые исследования клинической эффективности РЛП пока не проводились. Доказано, что дисбактериоз кишечника является фактором риска развития рецидивов пиелонефрита. Нормализация микробной среды с помощью пре- и пробиотических препаратов в сочетании с РЛП является перспективным подходом к предупреждению рецидивов пиелонефрита [25]. Вместе с тем, в настоящее время особое внимание уделяется сохранению полезной бактериальной флоры при лечении неосложненных ИМП, а также обсуждается возможность применения противовоспалительных методов лечения ИМП вместо антибактериальной терапии [26]. В открытом нерандомизированном клиническом исследовании с участием 125 пациентов женского пола с неосложненной ИМП РЛП показал высокую эффективность со значительным уменьшением всех симптомов, и при этом применение антибиотиков потребовалось только у 2% пациентов [27]. Профилактическое применение РЛП улучшило клинические результаты хирургической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей [28]. Результаты исследования подтверждают эффективность применения РЛП в качестве дополнительной терапии после литотрипсии при уролитиазе и для профилактики мочекаменной болезни [29, 30]. При дополнительном лечении комбинированным растительным лекарственным препаратом у беременных наблюдалось раннее уменьшение симптоматики и нормализация показателей мочи (исчезновение пиурии) [3]. РЛП обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью в сравнении с другими лекарственными средствами для лечения заболеваний мочевых путей, например по сравнению с антибиотиками, нитрофуранами [3]. Препарат выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой¹ (драже), а также в виде раствора для приема внутрь, что позволяет безопасно и точно дозировать лекарство даже для детей самого раннего возраста. Тем не менее, широкомасштабное изучение профиля назначения, эффективности и безопасности РЛП в условиях реальной практики при применении у детей с различными заболеваниями мочевых путей в России не проводилось.

Данное неинтервенционное исследование (НИ) было проведено для получения оригинальных данных о клиническом применении, эффективности и безопасности РЛП у детей с заболеваниями мочевой системы при применении препарата в стандартной амбулаторной педиатрической практике в России. Результаты исследования могут способствовать оптимизации лечения заболеваний мочевыделительной системы у детей.

Методы

Дизайн исследования и процедуры

Настоящее неинтервенционное проспективное многоцентровое исследование проводилось с целью сбора данных о применении РЛП в амбулаторной педиатрической практике в России. НИ проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, Руководством по надлежащей фармакоэпидемиологической практике [31], всеми применимыми нормами надлежащей клинической практики (Руководство МКГ по надлежащей клинической практике), а также Национальным стандартом РФ по надлежащей клинической практике (GCP). НИ было одобрено локальными этическими комитетами, при проведении НИ мониторинг на уровне исследовательского центра осуществлялся контрактной исследовательской организацией (КИО), уполномоченной спонсором исследования. План мониторинга включал 100%-ную верификацию исходных данных, относящихся к формам информированного согласия, нежелательным явлениям (НЯ) и серьезным нежелательным явлениям (СНЯ). При этом было предусмотрено проведение 100%-ной верификации данных для первых двух пациентов в каждом исследовательском центре для выявления проблем с документацией, а также, при необходимости, проведение обучения исследовательского персонала с целью получения точных и надежных данных. Для обеспечения безопасности

пациентов, а также для правильного отбора пациентов были верифицированы критерии включения и исключения для первых пяти пациентов в каждом исследовательском центре.

НИ проводилось в 26 поликлиниках и амбулаторных отделениях в разных регионах России. Все врачи были специалистами в области педиатрии, детской нефрологии или урологии. Участниками исследования были дети, находящиеся на амбулаторном лечении, в возрасте от 1 до 17 лет, с подтвержденным диагнозом патологии мочевыделительной системы, которым было назначено лечение РЛП. В критерии исключения входили противопоказания, указанные в информации о фармацевтическом препарате (повышенная чувствительность к любым компонентам РЛП, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения), а также одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании или участие в таком исследовании в течение трех месяцев до момента включения в настоящее исследование. В НИ были включены только те пациенты, родители (законные представители) которых предоставили письменное информированное согласие на участие в этом исследовании. При этом пациенты в возрасте от 14 до 17 лет дополнительно должны были подписать письменную форму согласия.

Пациентам, удовлетворяющим критериям включения, лечащий врач должен был назначить РЛП в соответствии с информацией о фармацевтическом препарате на русском языке (Инструкция по медицинскому применению препарата в форме раствора для приема внутрь или таблеток). В соответствии с этой информацией РЛП используется для «комплексной терапии при лечении хронических инфекций мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит), неинфекционного хронического воспаления почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), а также для профилактики образования мочевых камней (в том числе после удаления мочевых камней)».

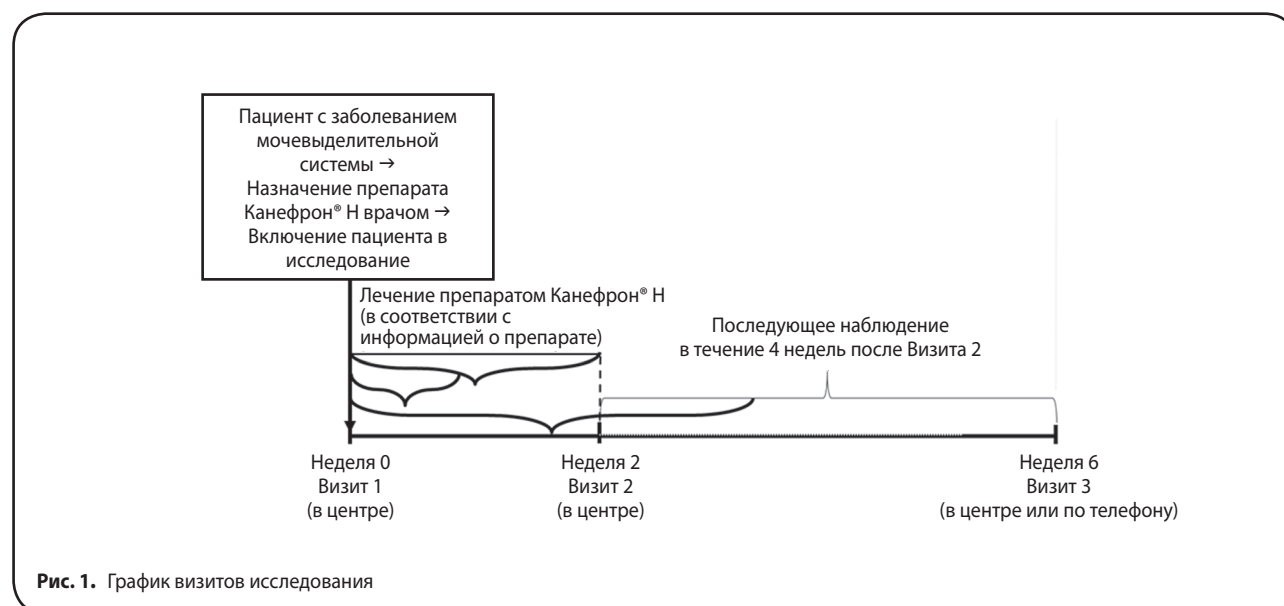


Рис. 1. График визитов исследования

Рекомендованная доза для детей школьного возраста — 25 капель или 1 таблетка 3 раза в день; для детей дошкольного возраста — 15 капель 3 раза в день. После ослабления острых симптомов заболевания рекомендуется продолжить лечение препаратом в течение 2–4 недель. Полные сведения об особых предостережениях, противопоказаниях и т. д. изложены в информации о фармацевтическом продукте и представлены в плане наблюдения за проведением исследования. В соответствии с информацией о фармацевтическом продукте в процессе исследования не было каких-либо ограничений на проведение сопутствующей терапии.

Длительность лечения определялась по усмотрению лечащего врача в соответствии с индивидуальной клинической картиной заболевания каждого пациента. Длительность лечения могла варьировать от нескольких дней до нескольких недель или месяцев. Пациенты могли принимать РЛП ранее, до включения в НИ. В этом случае они включались в выборку для оценки безопасности только в том случае, если принимали по меньшей мере одну дозу РЛП в течение НИ.

Период наблюдения за пациентом в рамках исследования мог длиться не более шести недель, и при этом он подразделялся на период исследуемого лечения и период последующего наблюдения. Данные собирались на исходном уровне, через две недели и через шесть недель лечения в ходе обычных визитов пациентов к врачам или в процессе телефонных консультаций с врачами (рисунок 1). В рамках данного НИ не было предусмотрено каких-либо специальных процедур по сбору данных.

Оценивались следующие ключевые параметры: показания, по которым применялся РЛП, назначенные лекарственные формы препарата, назначенный режим применения препарата, назначенная и фактическая длительность лечения, тип применения препарата в соответствии с назначениями (для профилактики, для лечения или и то и другое), а также сопутствующее лечение, включая немедикаментозную терапию. Для определения режима лечения использовали число и процентную долю пациентов, которые получали ту или иную суточную дозу препарата с той или иной частотой приема. Полученные сведения о показаниях были закодированы менеджером базы данных КИО с помощью Медицинского

словаря терминов регламентирующей деятельности (MedDRA) версии 19.0 [32]. К сопутствующей терапии отнесли препараты, прием которых не был прекращен до начала исследования. Они были закодированы с использованием версии Улучшенного глоссария ВОЗ по лекарственным средствам (WHO DDE) от 1 июня 2016 года. На основании фактической и назначенной длительности лечения была вычислена приверженность пациентов лечению (приверженность (%) = фактическая длительность (дни) / назначенная длительность (дни) * 100%). Общая эффективность и переносимость РЛП оценивалась врачами и пациентами и (или) родителями с помощью пяти-балльной вербальной рейтинговой шкалы. Также были задокументированы симптомы и исходы заболеваний мочевыделительной системы (полное выздоровление, улучшение состояния, без изменений, ухудшение состояния и рецидив). В данную статью не включены показатели, которые относятся к лечению заболеваний мочевыделительной системы в течение двух недель до начала исследования, данные немедикаментозной терапии и основные физиологические показатели.

Оценка безопасности включала в себя документирование всех НЯ; НЯ, возникших на фоне лечения; нежелательных лекарственных реакций (НЛР); НЛР, возникших на фоне лечения; СНЯ; и серьезных НЛР. НЯ и НЛР были закодированы в соответствии с MedDRA версии 19.0. НЛР представляют собой НЯ, которые, по оценке врачей, связаны с применением РЛП. Представлены данные по НЯ и НЛР, возникшим на фоне лечения. Под термином «НЯ и НЛР, возникшие на фоне лечения» подразумевали явления, которые отсутствовали до начала лечения или усилились после начала лечения.

Подгруппы

Анализ подгрупп проводился по возрастным категориям, по применению сопутствующих лекарственных препаратов (монотерапия в сравнении с комбинированной терапией), а также по показаниям. Использовались следующие возрастные категории: дети раннего возраста (12–23 месяца), дошкольный возраст (2–5 лет), ранний школьный возраст (6–11 лет), подростки (12–17 лет). В подгруппу монотерапии РЛП вошли все пациенты, которые во время НИ принимали РЛП без каких-либо дополнительных сопутствующих лекарственных

Таблица 1. Распределение участников исследования

Выборки для анализа и распределение	Всего	Лекарственная форма РЛП	
		Раствор для приема внутрь	Таблетки
Выборка всех включенных пациентов, n (%)	636	422	214
Выборка для оценки безопасности, n (%)	634 (99,7)	421 (99,8)	213 (99,5)
Совершили Визит 1 (Неделя 0), n (%)	636 (100,0)	422 (100,0)	214 (100,0)
Совершили Визит 2 (Неделя 2), n (%)	628 (98,7)	417 (98,8)	211 (98,6)
Совершили Визит 3 / Визит завершения исследования, n (%)	625 (98,3)	414 (98,1)	211 (98,6)
Полностью прошли исследование, n (%)	620 (97,5)	411 (97,4)	209 (97,7)
Преждевременно прекратили участие, n (%)	16 (2,5)	11 (2,6)	5 (2,3)

препаратов. Пациенты, которые наряду с РЛП принимали какое-либо другое средство для лечения заболеваний мочевыводящих путей, были включены в подгруппу комбинированной терапии. Для анализа подгрупп по показаниям к применению препарата было предусмотрено распределение пациентов в группы по зарегистрированным показаниям. Группы по показаниям к применению препарата были определены по списку наиболее часто встречающихся показаний, согласно их документированию в индивидуальной регистрационной карте (ИРК). Конечное число групп по показаниям к применению препарата было ограничено шестью.

Статистический анализ

Данные исследования были проанализированы с помощью описательной статистики. Статистические показатели были представлены в виде сводных таблиц (количественные переменные: n , среднее, медиана, среднее квадратическое отклонение, минимум и максимум; качественные переменные: n , частота и проценты). Процентные величины оценивались с 95% доверительным интервалом (если применимо). Все виды анализа выполнялись с помощью программы SAS® версии 9.3.

Результаты

С сентября 2015 г. по июнь 2016 г. в исследование были включены 636 детей из 26 исследовательских центров. Из них 620 пациентов завершили участие в исследовании без отклонений от протокола (таблица 1), 16 пациентов досрочно выбыли из исследования вследствие НЯ ($n = 8$), неяви для последующего наблюдения ($n = 5$) и других причин ($n = 3$). В общей сложности 634 пациента (99,7% всех включенных пациентов) получили по меньшей мере одну дозу РЛП и были включены в выборку для оценки безопасности, которая применялась при анализе (процентные значения относятся к выборке для оценки безопасности, если не указано иное). Подгруппа из 37 пациентов начала лечение РЛП еще до включения в НИ. Характеристики пациентов обобщены в таблице 2.

РЛП в виде раствора для приема внутрь был назначен 66,4% пациентов, включенных в исследование, таблетки были назначены 33,6% пациентов, включенных в исследование. Большинству детей в возрасте до шести лет РЛП был назначен в виде раствора для приема внутрь (таблица 2). Какой-либо разницы в распределении раствора и таблеток между пациентами разного пола не было.

Большинство пациентов (98,3%) принимали РЛП три раза в день. 48% пациентов РЛП был назначен для лечения острого или хронического заболевания, 25% пациентов получали РЛП для профилактики, а 27% пациентов РЛП был назначен и для профилактики, и для лечения. В данных группах распределение пациентов, принимавших раствор или таблетки, было одинаковым.

75,2% всех пациентов РЛП был назначен по показаниям, которые кодируются по системно-органному классу (СОК) «Инфекционные и паразитарные заболевания». В данном СОК наиболее частыми показаниями к применению препарата

были ИМП (34,1%) и пиелонефрит (30,0%). Для 36% пациентов в качестве причины для лечения РЛП указаны показания, которые кодируются по СОК «Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей» (таблица 3). В некоторых случаях РЛП применялся по показаниям, не указанным в инструкции, таким как нейрогенный мочевой пузырь, гидронефроз и гипотонический мочевой пузырь. В редких случаях (1,6%) РЛП назначался по показаниям, кодируемым по СОК «Врожденные, наследственные и генетические нарушения».

Для дальнейшего анализа пациенты были распределены в шесть групп в зависимости от показаний к применению препарата (таблица 4): группа неуточненных ИМП (216 пациентов), группа «пиелонефрит» (190 пациентов), «дисметаболическая нефропатия / кристаллурия» (120 пациентов), группа «цистит» (73 пациента), группа «уролитиаз» (26 пациентов) и группа «нефрит» (23 пациента). Из 120 пациентов с дисметаболической нефропатией / кристаллурией у 106 (88%) была гипероксалурия, а у 31 пациента (26%) — гиперкальциурия (у одного пациента могло быть несколько диагнозов — 120 пациентам в общей сложности были поставлены 150 диагнозов).

Доля ИМП была самой высокой среди пациентов самой ранней возрастной группы (51%) и снижалась у старших пациентов, в то время как доля пациентов с показанием «цистит» увеличивалась в возрастных группах старше 2 лет. Сколько-нибудь значимые доли уролитиаза и показаний группы «нефрит» были отмечены только у пациентов в возрастной группе от 12 до 17 лет (рисунок 2). Показания группы «цистит» чаще наблюдались у пациентов женского пола, нежели у пациентов мужского пола (15% против 1%), в то время как показания группы «нефрит», «уролитиаз» и «дисметаболическая нефропатия / кристаллурия» чаще встречались у пациентов мужского пола (рисунок 3).

392 пациента (61,8%) принимали сопутствующие лекарственные препараты в разное время в течение периода наблюдения, т. е. не обязательно одновременно с РЛП. 377 из этих пациентов принимали сопутствующие лекарственные препараты вместе с РЛП, поэтому были классифицированы как пациенты, получавшие комбинированную терапию. 257 пациентов были классифицированы как получавшие монотерапию. К пациентам, получавшим монотерапию, отнесли лиц, которые могли принимать сопутствующие лекарственные препараты, но не одновременно с РЛП, или же вообще не принимали никаких сопутствующих лекарств. 22% пациентов получали один комбинированный препарат, 16% получали два комбинированных препарата, 9% получали три или более комбинированных препаратов. Наибольшее число пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечено в группе показаний «нефрит» (65%, рисунок 4). Наибольшее число пациентов, получавших монотерапию, отмечено в группах показаний «дисметаболическая нефропатия / кристаллурия» (61%), «уролитиаз» (58%), «инфекции мочевых путей» и «цистит» (по 51%) (рисунок 4).

Назначенная длительность приема РЛП варьировалась от 7 до 84 дней. Длительность приема РЛП была приблизительно на

Таблица 2. Характеристика участников (все включенные пациенты)

Демографические параметры		Всего (N = 636)	Лекарственная форма РЛП	
			Раствор для приема внутрь (N = 422)	Таблетки (N = 214)
Возраст (годы)	Среднее (СО)	6,7 (4,4)	4,7 (3,4)	10,6 (3,4)
Возрастная группа	12–23 месяца	61 (9,6%)	61 (14,5%)	0
	2–5 лет	227 (35,7%)	223 (52,8%)	4 (1,9%)
	6–11 лет	235 (36,9%)	111 (26,3%)	124 (57,9%)
	12–17 лет	113 (17,8%)	27 (6,4%)	86 (40,2%)
Пол	Мужской	165 (25,9%)	106 (25,1%)	59 (27,6%)
	Женский	471 (74,1%)	316 (74,9%)	155 (72,4%)
Масса тела (кг)	Среднее (СО)	26,52 (15,09)	20,39 (10,91)	38,62 (14,92)
Длительность болезни (месяцы) ^a	Среднее (СО)	23,61 (34,23)	17,54 (26,95)	35,42 (42,84)

^aТекущие заболевания мочевых путей; если у пациента более одного текущего заболевания мочевых путей, учитывается наибольшая продолжительность.

два дня дольше, чем назначенная исследователями, вследствие чего степень приверженности составила $106,3 \pm 23,6\%$ без существенных различий между лекарственными формами и группами показаний. Самая короткая средняя длительность лечения была зафиксирована в группе показаний ИМП, а самая продолжительная — в группе «нефрит» (рисунок 5). Фактическая длительность приема РЛП составила 30,6 дня у пациентов, получавших монотерапию, и немного больше — 32,5 дня у пациентов, получавших комбинированную терапию РЛП с другим лекарственным препаратом. Длительность лечения не различалась у пациентов, которые получали препарат в качестве профилактики, в качестве лечения или как для лечения, так и для профилактики. После шести недель лечения у большинства пациентов было отмечено уменьшение симптоматики заболеваний мочевыделительной системы (например, исчезала бледность кожи, изменялись частота

мочеиспускания и объем порции мочи, а также макроскопические показатели мочи). Анализ исходов заболеваний мочевыделительной системы в конце периода наблюдения показал, что симптомы заболевания не были устранены менее чем у 4% всех пациентов, включенных в исследование. К концу исследования у 20% пациентов было отмечено излечение, а у 65% было констатировано улучшение. У 13% изменений не отмечалось, а у 1% наблюдалось ухудшение или рецидив (и то, и другое). Наибольшая доля выздоровевших пациентов была отмечена в группе показаний ИМП (37,4%). В целом в конце исследования пациентов, отнесенных к «выздоровевшим», было на 10% больше, чем на Визите 2. Пациентов, отнесенных к группе «без изменений», в конце исследования было на 5% меньше, чем на Визите 2. Число пациентов, отнесенных к группе «ухудшение и рецидив», не изменилось (рис. 6).

У 88% и 91% всех пациентов, получавших монотерапию РЛП,

Таблица 3. Показания к применению препарата (> 3%) (выборка для оценки безопасности)

Показание Системно-органный класс / Предпочтительный термин	Всего (N = 634)	Лекарственная форма РЛП	
		Раствор для приема внутрь (N = 421)	Таблетки (N = 213)
Инфекционные и паразитарные заболевания	475 (74,9%)	326 (77,4%)	149 (70,0%)
Инфекция мочевых путей	216 (34,1%)	171 (40,6%)	45 (21,1%)
Пиелонефрит хронический ^a	80 (12,6%)	40 (9,5%)	40 (18,8%)
Цистит	72 (11,4%)	39 (9,3%)	33 (15,5%)
Пиелонефрит ^a	71 (11,2%)	50 (11,9%)	21 (9,9%)
Пиелонефрит острый ^a	39 (6,2%)	29 (6,9%)	10 (4,7%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	225 (35,5%)	136 (32,3%)	89 (41,8%)
Гипероксалурия	106 (16,7%)	73 (17,3%)	33 (15,5%)
Гиперкальциурия	31 (4,9%)	20 (4,8%)	11 (5,2%)
Мочевой конкремент	23 (3,6%)	12 (2,9%)	11 (5,2%)
Гематурия	23 (3,6%)	15 (3,6%)	8 (3,8%)

^aПоказание «пиелонефрит» указывалось в том случае, если врач не уточнял форму пиелонефрита (острый или хронический).

Таблица 4. Группы показаний

Системно-органный класс MedDRA	Группа показаний	Термин нижнего уровня MedDRA
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции мочевых путей	Инфекция мочевых путей
		Пиелонефрит
	Цистит	Пиелонефрит острый
		Пиелонефрит хронический
		Цистит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дисметаболическая нефропатия / кристаллурия	Цистит геморрагический
		Кристаллурия
		Гиперкальциурия
		Гипероксалурия
		Гиперфосфатурия
	Уролитиаз	Гиперурикозурия
		Мочевой конкремент
		Нефролитиаз
	Нефрит	Гломерулонефрит
		Гломерулонефрит острый
		Гломерулонефрит хронический
		Нефрит
		Тубулоинтерстициальный нефрит

Выбор терминов нижнего уровня (ТНУ) для различных форм дисметаболической нефропатии (включая термины: дисметаболическая нефропатия, метаболическая нефропатия, кристаллурия) осуществлялся в соответствии с рекомендациями по кодированию, принятыми для настоящего проекта:

- 1) кальцевая форма – ТНУ «Гиперкальциурия»;
- 2) оксалатная форма – ТНУ «Гипероксалурия»;
- 3) оксалатно-кальцевая форма: 1. ТНУ «Гипероксалурия»; 2. ТНУ «Гиперкальциурия»;
- 4) уратная форма – ТНУ «Гиперурикозурия»;
- 5) фосфатная форма – ТНУ «Гиперфосфатурия»;
- 6) неизвестная форма – ТНУ «Кристаллурия».

эффективность препарата была оценена исследователями как «высокая» и «очень высокая», соответственно, как на Визите 2 (Неделя 2), так и в конце исследования. Доля оценок эффективности «очень высокая» выросла в течение периода наблюдения в данном исследовании (рисунки 7 и 8). Между группами монотерапии и комбинированной терапии различий не наблюдалось. Пациенты оценили эффективность препарата так же, как исследователи.

В конце исследования 99% пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую». Во всех возрастных группах доля оценок «хорошо» и «очень хорошо» была одинаково высокой (рисунок 9). В течение периода наблюдения у 82 (12,9%) пациентов были зарегистрированы 96 нежелательных явлений (НЯ), которые наиболее часто регистрировались в группах «инфекционные и паразитарные

заболевания» (55 пациентов) и «нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей» (11). Наиболее частыми НЯ согласно предпочтительным терминам были: «вирусная инфекция дыхательных путей» (15 пациентов), «назофарингит» (7), «цистит» (5) и «инфекция дыхательных путей» (5). Все остальные НЯ были зарегистрированы у ≤ 4 пациентов. Большинство НЯ были небольшой выраженности (67 пациентов). Тяжелых НЯ не было.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были зарегистрированы только у 5 пациентов: 3 случая «аллергического дерматита», 1 «расстройство пищеварения» и 1 «почечная колика». 4 из этих пациентов входили в группу комбинированной терапии и только 1 пациент («аллергический дерматит») — в группу монотерапии РЛП. Одна НЛР (почечная колика) в группе комбинированной терапии была оценена как серьезная. Колика завершилась выходом камня.

Всего 8 (1,3%) пациентов преждевременно вышли из НИ из-за НЯ/НЛР (монотерапия: 3, комбинированная терапия: 5), включая 3 пациентов с дерматитом и по 1 пациенту с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, рвотой, пиелонефритом, ИМП и почечной коликой (таблица 5).

Обсуждение

Фитотерапия, в том числе терапия РЛП, изучавшаяся в настоящем клиническом исследовании, широко используется в России в повседневной врачебной практике для лечения и профилактики различных заболеваний мочевыделительной системы у пациентов детского возраста [33]. Вместе с тем, плацебо-контролируемые исследования клинической эффективности этого РЛП еще не проводились. Поскольку настоящее исследование было неинтервенционным, лечащие врачи должны были назначать РЛП в соответствии с информацией о фармацевтическом продукте, официально утвержденной в Российской Федерации. При этом применение РЛП не было ограничено какими-либо специфическими показаниями. Таким образом, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, отражают реальную педиатрическую практику. Полученные результаты могут способствовать оптимизации ведения детей с заболеваниями мочевыделительной системы, а также улучшению результатов лечения этих широко распространенных нарушений.

Маленьким детям в возрасте до шести лет в большинстве случаев назначался раствор в соответствии с официально утвержденной информацией о лекарственном препарате, где указано, что таблетки (драже) назначаются только детям шести лет и старше. Преобладание пациентов женского пола в исследуемой популяции обусловлено известными гендерными различиями заболеваемости ИМП. Зарегистрированные показатели заболеваемости у девочек в два-четыре раза выше, чем у мальчиков [34]. Большинству пациентов РЛП был назначен для лечения или профилактики ИМП, пиелонефрита и цистита. Следует отметить, что термины клинических диагнозов, используемые исследователями в исходной документации, не совпадают с предпочтительными терминами

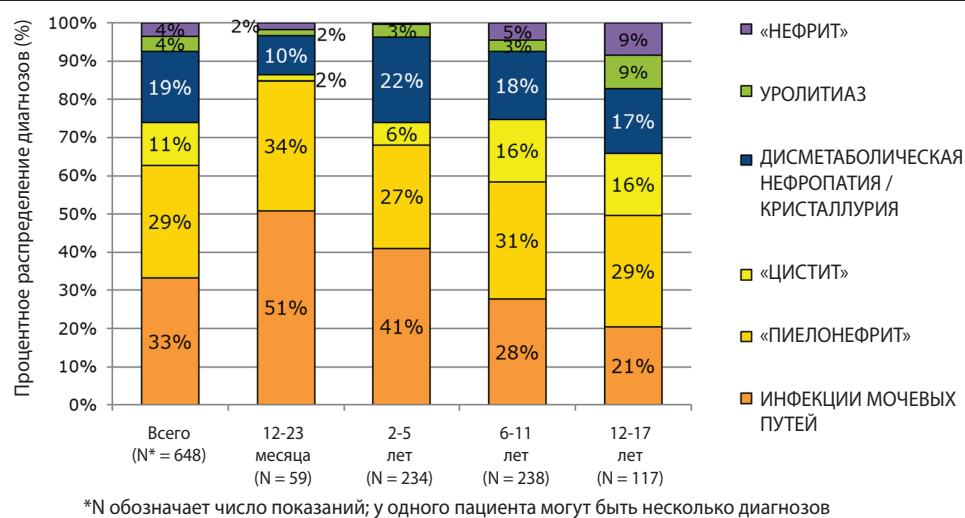


Рис. 2. Распределение групп показаний в зависимости от возраста

MedDRA. Например, термин «инфекция мочевых путей» согласно кодированию MedDRA не включает формы цистита и пиелонефрита — они кодируются отдельно. Исследуемый РЛП используется в повседневной педиатрической практике для широкого спектра показаний, включая применение вне зарегистрированных показаний. Такие нетипичные показания, как нейрогенный мочевой пузырь, гидронефроз или гипотонический мочевой пузырь, являются примерами разнообразного применения РЛП. Так, дисметаболическая нефропатия или кристаллурия послужили показанием к лечению РЛП в 120 случаях. На самом деле, «дисметаболическая нефропатия» — это специфический термин, используемый российскими педиатрами. Под дисметаболическими

нефропатиями понимается большая группа нефропатий с различной этиологией, которые связаны с нарушением обмена веществ и характеризуются выраженной кристаллурией [35]. Поскольку в системах кодирования ICD и MedDRA дисметаболическая нефропатия отсутствует, для кодирования на этапе управления данными исследования был применен особый подход: у всех врачей выясняли тип кристаллурии для каждого конкретного случая дисметаболической нефропатии. У детей в возрасте от 1 до 17 лет были продемонстрированы благоприятное действие и хорошая переносимость РЛП при лечении и профилактике заболеваний мочевыводящих путей. Препарат уменьшил симптомы заболеваний мочевыводящих путей, а у большинства пациентов были зарегистрированы

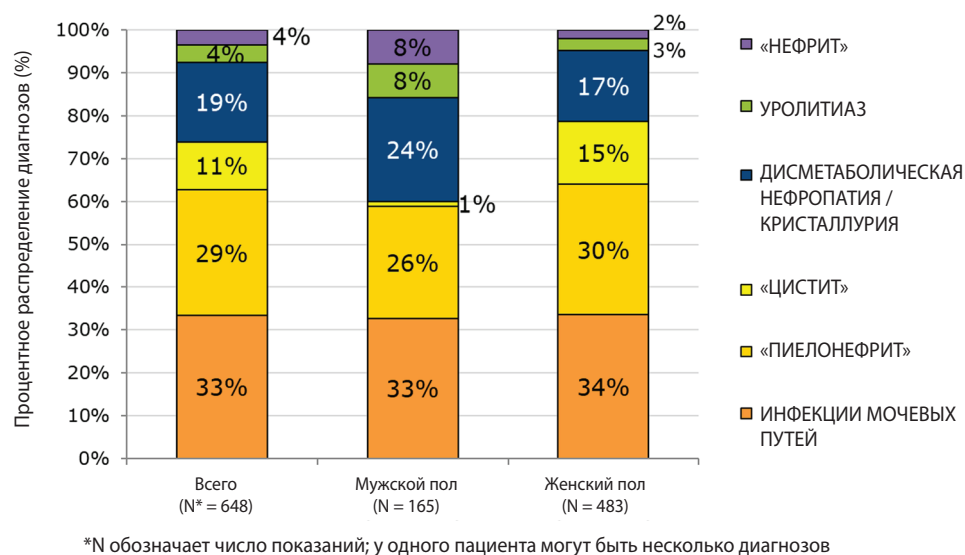


Рис. 3. Распределение групп показаний в зависимости от пола

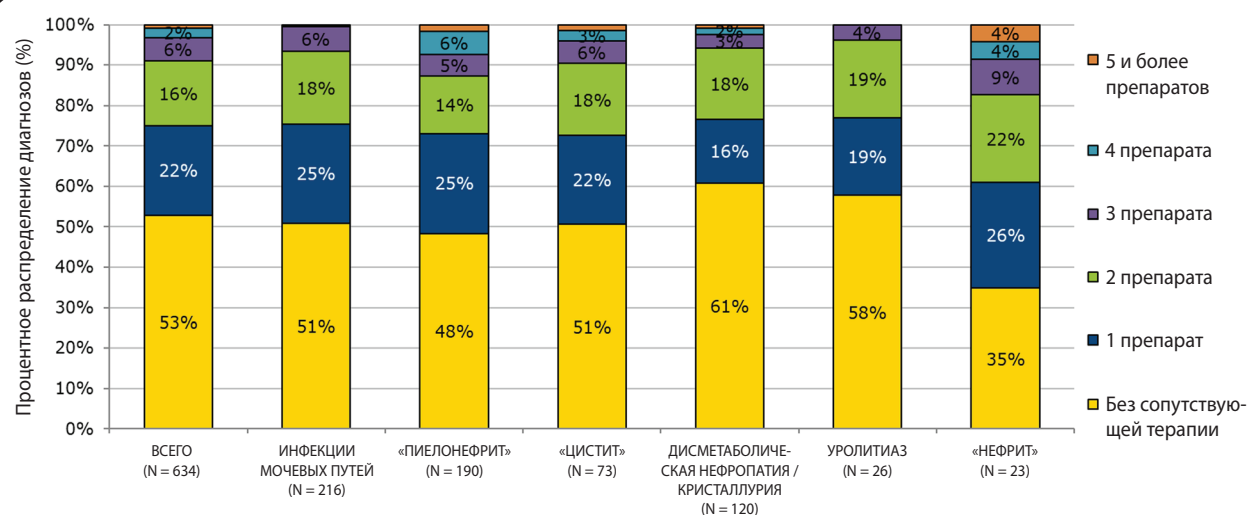


Рис. 4. Сопутствующая терапия на момент включения в исследование в зависимости от группы показаний (выборка для оценки безопасности)

выздоровление или улучшение состояния. При некоторых хронических заболеваниях (уролитиаз или хронический пиелонефрит) на фоне относительно короткого периода лечения полного выздоровления ожидать не приходится. Именно поэтому после окончания периода наблюдения у части пациентов были зафиксированы неблагоприятные результаты («без изменений», «ухудшение», «рецидив»). Почти у всех пациентов после окончания исследования эффективность препарата была оценена как «высокая» или «очень высокая». Полученные результаты совпадают с предыдущими исследованиями у взрослых и детей, рассмотренными в обзоре Naber

и соавт., которые проанализировали 17 исследований. Naber и соавт. пришли к выводу о том, что РЛП благоприятно воздействует на инфекционно-воспалительные процессы в мочевыводящих путях, способствует выведению небольших кальций-оксалатных камней и может предупреждать образование камней [3]. В еще одном сравнительном исследовании с участием 86 детей с рецидивирующим пиелонефритом применение РЛП в сочетании со стандартной антибактериальной терапией привело к полной ремиссии заболевания у 61% пациентов. Исследование показало, что длительность курса антибактериальной терапии рецидивов пиелонефрита

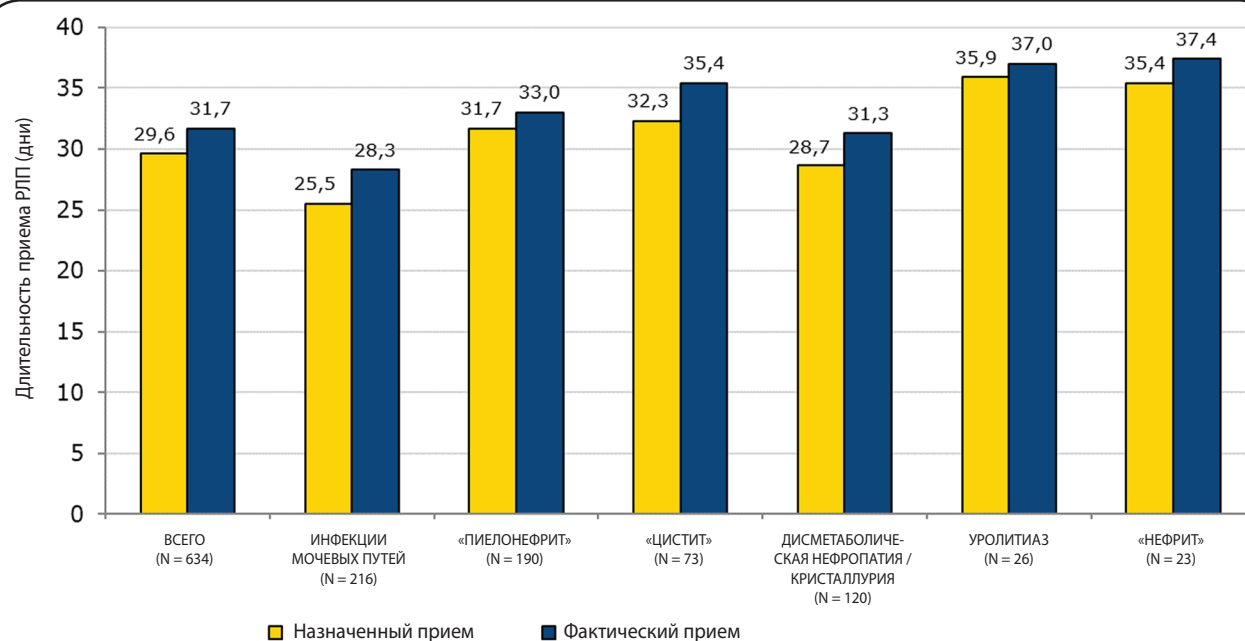


Рис. 5. Средняя длительность лечения в зависимости от группы показаний (выборка для оценки безопасности)

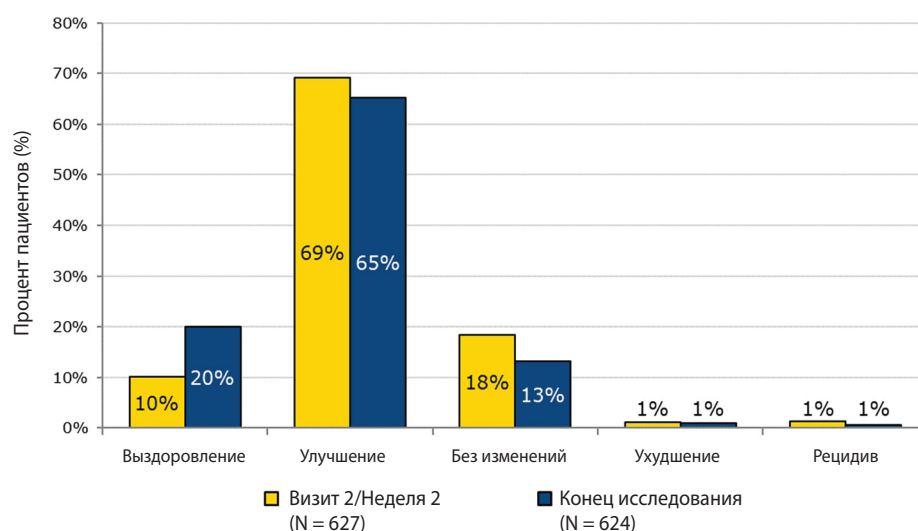


Рис. 6. Исходы заболеваний мочевыделительной системы (выборка для оценки безопасности, пациенты с доступными сведениями об исходе болезни)

можно сократить, вследствие чего уменьшается вероятность развития побочных эффектов антибиотиков [36]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании по оценке эффективности препарата у 26 детей дошкольного возраста с пиелонефритом. В упомянутом исследовании было продемонстрировано, что по сравнению с контрольной группой (ретроспективный контроль), включавшей детей, не получавших РЛП, применение растительного препарата сопровождалось улучшением общего состояния, уменьшением боли, дизурических явлений и снижением температуры тела [37]. Комбинированная терапия с РЛП при лечении пиелонефрита у детей может уменьшить степень микроальбуминурии, которая является ранним признаком поражения паренхимы почек [38]. РЛП применялся в виде монотерапии приблизительно у половины пациентов с циститом. Как и в ранее проведенном клиническом исследовании с участием взрослых пациентов

с неосложненными инфекциями нижних мочевых путей (циститом), было показано, что монотерапии РЛП достаточно для лечения неосложненных ИМП, а дополнительное использование антибиотиков в большинстве случаев не требуется [27].

Схема применения РЛП весьма гибкая, и по усмотрению врача длительность приема можно изменить. В настоящем исследовании она варьировала от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Была достигнута 100% степень приверженности в отношении назначенной длительности лечения, вне зависимости от лекарственной формы препарата или показаний к его применению, что, вероятно, является следствием его хорошей переносимости. 99% пациентов оценили переносимость как «хорошую» или «очень хорошую», и только восемь пациентов прекратили участие в исследовании

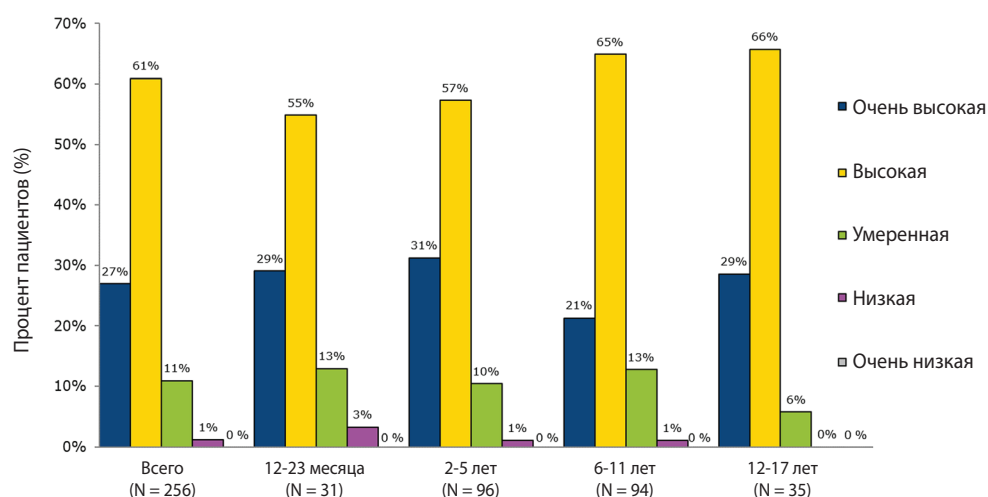


Рис. 7. Оценка эффективности, выполненная исследователями в рамках визита 2 (монотерапия)

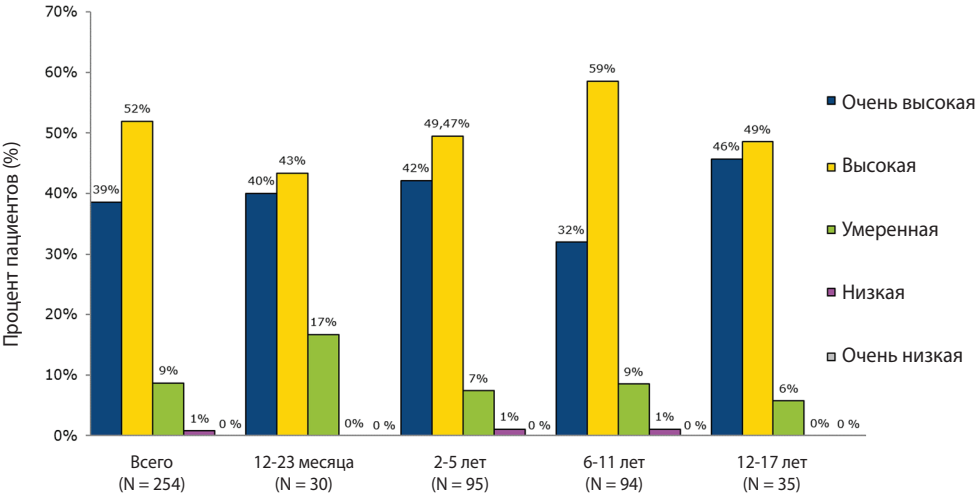


Рис. 8. Оценка эффективности, выполненная исследователями в конце исследования (монотерапия)

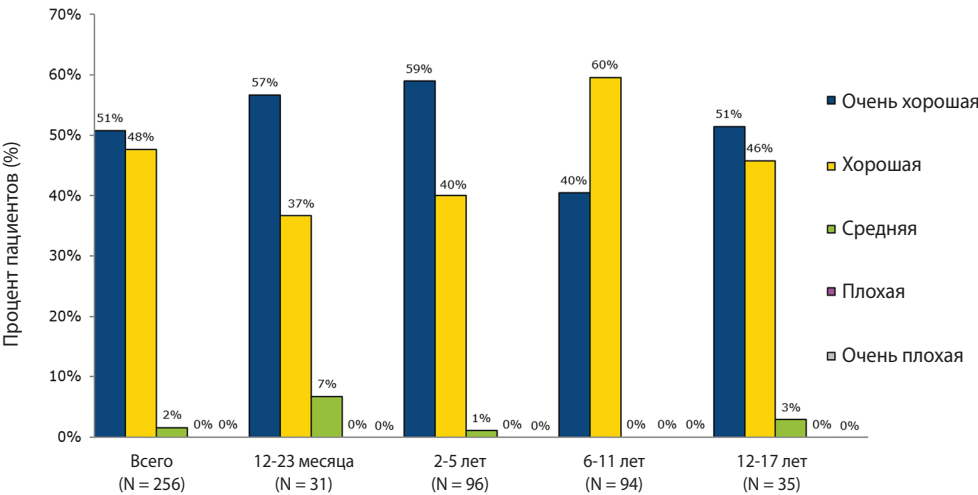


Рис. 9. Оценка переносимости, выполненная пациентами в конце исследования (монотерапия)

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные в течение периода наблюдения (выборка для оценки безопасности за исключением 37 пациентов, которые начали прием РЛП до включения в исследование)

Предпочтительный термин	Всего (N = 597)	Лекарственная форма РЛП	
		Раствор для приема внутри (N = 393)	Таблетки (N = 204)
Все нежелательные лекарственные реакции, возникшие на фоне лечения	5 (0,8%)	3 (0,8%)	2 (1,0%)
Дерматит	3 (0,5%)	3 (0,8%)	0
Диспепсия	1 (0,2%)	0	1 (0,5%)
Почечная колика	1 (0,2%)	0	1 (0,5%)

^aПочечная колика была единственной серьезной нежелательной лекарственной реакцией (1 пациент; непредвиденная).

из-за нежелательных явлений. Хороший профиль безопасности препарата был неоднократно подтвержден и в ранее проведенных исследованиях [3]. Наиболее распространенные нежелательные лекарственные реакции, приведенные в информации о лекарственном препарате, включают расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота или диарея), а также аллергические реакции.

Выводы

Исходя из приведенных выше данных, можно сделать вывод о том, что применение РЛП у детей в возрасте от 1 до 17 лет безопасно и хорошо переносится. Лекарственный препарат можно эффективно использовать для лечения заболеваний мочевыводящих путей. Дальнейшие клинические исследования помогут лучше изучить преимущества РЛП и его влияние на клинические исходы при лечении определенных групп пациентов по соответствующим показаниям.

Примечания

¹Имеются различия в официально утвержденных показаниях к применению и названиях лекарственных форм препарата Канефрон® Н в разных странах.

Сокращения

НЛР: нежелательная лекарственная реакция; НЯ: нежелательное явление; АФИ: активный фармацевтический ингредиент; ИПК: индивидуальная регистрационная карта; КИО: контрактная исследовательская организация; GCP: надлежащая клиническая практика (англ. Good clinical practice); РЛП: растительный лекарственный препарат; МКГ: Международная конференция по гармонизации; ТНУ: термин нижнего уровня; MedDRA: Медицинский словарь терминов регламентирующей деятельности (англ. Medical Dictionary for Regulatory Activities); N: число пациентов в популяции или в подгруппе или число пациентов с доступными данными; n: число пациентов с конкретным явлением; НИ: неинтервенционное исследование; PGE₂: простагландин E₂; СНЯ: серьезное нежелательное явление; СО: среднее квадратическое отклонение; СОК: системно-органный класс; ИМП: инфекция мочевых путей; WHO DDE: Улучшенный глоссарий ВОЗ по лекарственным средствам (англ. World Health Organization Drug Dictionary Enhanced).

Благодарности

Мы выражаем благодарность всем клиническим исследовательским центрам, принимавшим участие в исследовании, за приложенные усилия и ответственный подход, а также за успешное проведение этого исследования.

Проф. Игорь Б. Осипов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Д-р Ольга В. Кисельникова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Проф. Мария К. Соболева, Медицинский центр ЗАО «АВИЦЕННА».

Проф. Наталья Н. Мартынович, ООО «Клиника Центра молекулярной диагностики».

Д-р Ирина Ф. Владимировна, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №6». Линар Н. Саяпов, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкирия «Детская поликлиника №3 г. Уфа».

Проф. Людмила А. Дерюгина, Клиника педиатрии Доктора Труханова ООО «ЭНТ-ПЛИУС».

Д-р Елена В. Туш, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Детская городская клиническая больница №1 Приокского района г. Нижнего Новгорода».

Марина В. Щербакова, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Рязанской области «Детская поликлиника №2».

Елена К. Кушнер, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская районная клиническая больница».

Проф. Гульнара Р. Сагитова, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Детская городская поликлиника №3».

Д-р Илья М. Каганцов, Государственное учреждение «Республиканская детская больница».

Наталья В. Ушакова, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Нижегородская районная детская клиническая больница».

Д-р Наталья Ф. Шапошникова, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Д-р Антон А. Соловьев, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Д-р Елена И. Слободян, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Евпаторийская городская детская клиническая больница».

Помощь в написании статьи оказала Карин Эйхеле (mediwiz).

Финансирование

Эта работа была профинансирована с помощью гранта на исследовательскую работу, предоставленного ООО «Бионорика», г. Москва, Россия. Помощь при составлении медицинской документации профинансирована компанией Бионорика СЕ, Германия.

Доступность данных и материалов

Исходные данные исследования не предоставляются, так как они являются конфиденциальными.

Вклад авторов

ВВД внес значительный вклад в проведение настоящего исследования в качестве исследователя-координатора, а также в сбор и интерпретацию данных. ДАС внес значительный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, принимал существенное участие в интерпретации данных и окончательно одобрил версию для публикации. НИА, ТЛН, СЛМ, ИНЗ, МВЗ, ГМЛ, ТВМ внесли существенный вклад в проведение настоящего исследования и сбор данных. ИИК внес существенный вклад в разработку концепции, дизайна и в проведение исследования, а также занимался подготовкой черновой версии рукописи, проводил критическую оценку ключевого интеллектуального содержания. Все авторы прочли и подтвердили итоговую версию рукописи.

Соблюдение этических норм и согласие на участие

Настоящее НИ проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, Руководством по надлежащей фармакоэпидемиологической практике, всеми применимыми нормами надлежащей клинической практики (Руководство МКГ по надлежащей клинической практике), а также Национальным стандартом РФ по надлежащей клинической практике. Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (г. Москва) и местными этическими комитетами.

Процесс получения информированного согласия на участие в настоящем исследовании осуществлялся в соответствии с применимыми нормами исследований в педиатрии. Пациент включался в настоящее исследование только при наличии письменного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного родителем(ями) или законным(и) представителем(ями) и самим пациентом (если ему 14-17 лет).

Согласие на публикацию

Не применимо.

Конфликт интересов

Дмитрий Абрамов-Соммарива является сотрудником компании Бионорика СЕ, Германия. Д-р Иван Кольченко является сотрудником ООО «Бионорика», Россия. Д-р Теа Маргиева выполняла работу лектора для компании Бионорика. У других авторов конфликта интересов не было.

Примечание от издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет относительно заявлений о компетенциях в опубликованных картах и указанных принадлежностей к учреждениям.

Подробная информация об авторах

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Пирогова, Москва, Россия. ²Бионорика СЕ, Ноймаркт, Германия. ³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования на базе Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой, Москва, Россия. ⁴Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия. ⁵Воронежский государственный медицинский университет им. Бурденко, Воронеж, Россия. ⁶Детская городская клиническая больница святого Владимира, Москва, Россия. ⁷Пермский государственный медицинский университет им. академика Вагнера, Пермь, Россия. ⁸ООО «Сантерра», Ставрополь, Россия. ⁹Городская больница №20, Ростов-на-Дону, Россия. ¹⁰Городская клиническая больница №6, Оренбург, Россия. ¹¹Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Россия. ¹²ООО «Бионорика», б-я ул. Новые Сады, 2, корп. 1, 119619 Москва, Россия.

Получено: 25 апреля 2018 г. Принято: 1 ноября 2018 г.

Публикация онлайн: 7 декабря 2018 г.

Библиография

- Zelkovic I, Adelman RD, Nancarrow PA. Urinary tract infections in children. An update. *West J Med*. 1992;157:554–61.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:546–58.
- Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron(R) N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol*. 2013;5:39–46.
- EMA, HMPC. European herbal monograph on *Centaureum erythraea* rafn, herba. EMA/HMPC/277493/2015. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/01/WC500200308.pdf. Accessed 27 Feb 2018.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). *Centaury herba* (Centaury herb). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart-New York: Thieme Verlag; 2003. p. 70–3.
- Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V. *Centaureum*. In: Hager Handbook. 6th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2007. p. 159–68.
- Claisse R. Drogues de la Pharmacopée traditionnelle de la région de Rabat-Salé. In: *Plantes médicinales et phytothérapie*, vol. XXIII; 1989. p. 315–31.
- Fournier. *Centaurea Jaune*. In: *Le livre des Plantes Médicinales et Vénéneuses de France*; 1947. p. 324–7.
- EMA. Assessment report on *Centaureum erythraea* Rafn. s.l., herba, EMA/HMPC/277491/2015. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/01/WC500200306.pdf. Accessed 27 Feb 2018.
- German Commission E monograph for *Levisticum radix*. *Bundesanzeiger* No. 101; 1990.
- Willuhn G. *Levisticum radix*, *Liebstockelwurzel*. In: *Teedrogen*. 4th ed. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft; 2002. p. 335–7.
- EMA. Assessment report on *Levisticum officinale* Koch, radix, EMA/HMPC/524623/2011. 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/02/WC500139223.pdf. Accessed 27 Feb 2018.
- EMA, HMPC. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., folium. EMA/HMPC/13633/2009. 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018299.pdf. Accessed 27 Feb 2018.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). *Rosmarini folium* (Rosemary leaf). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart-New York: Thieme Verlag; 2003. p. 429–36.
- AWMF. S3 Guideline (S3-Leitlinie), AWMF-Register-Nr. 043/044: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2017. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf. Accessed 27 Feb 2018.
- British Herbal Medicines Association. *Rosmarinus*. In: *British Pharmacopoeia*; 1983. p. 180–1.
- Fluck. *Romarin*. In: *Petit Guide panoramique des Herbes Médicinales*. p. 1973–124.
- EMA. Assessment report on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum and *Rosmarinus officinalis* L., folium, EMA/HMPC/13631/2009. 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/02/WC500101693.pdf. Accessed 27 Feb 2018.
- Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol*. 2002;20:285–93.
- Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea*. *J Ethnopharmacol*. 2000;71:465–72.
- Nausch B, Koeberle A, Werz O, Ammendola A, Künstle G. Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. *Eur Urol Suppl*. 2016;15:e262.
- Nausch B, Künstle G, Mönch B, Koeberle A, Werz O, Haunschild J. Canephron® N alleviates pain in experimental cystitis and inhibits reactive oxygen/nitrogen species as well as microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Der Urologe*. 2015;54:28.
- Nausch B, Röhl J, Koeberle A, Harler U, Joannidis M, Werz O, et al. Canephron N reduced immune cell recruitment in experimental cystitis. *Eur Urol Suppl*. 2017;16:e230–1.
- Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. In: 28th European Association of Urology Congress; 2013.
- Vialkova AA, Gritsenko VA, Zorin IV, Gordienko LM. On the treatment and prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2010;55(6):77–80.
- Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME, Siener R, Gessner A. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clin Phytoscience*. 2017;3:8.
- Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K, Eskötter H, Kostinenko T, Martynyuk L, et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clin Phytoscience*. 2015;1:7.
- Kirillov VI, Runenko VI, Bogdanova NA, Mstislavskaya SA. Effect of complex therapy on the kidneys of children with vesicoureteral reflux in the postoperative period. *Questions Modern Pediatrics*. 2007;6:36–42.
- Alyayev UG, Amosov AV, Grigoryan VA, Sultanova EA, Krupinov GE, Akopyan GN. The possibilities of using Canephron® N for the treatment and prevention of urolithiasis. *Russian Med J*. 2007;12:1023–8.
- Ceban A. Efficacy of a fixed combination of *Centaurea herba*, *Levisticum radix* and *Rosmarini folium* in urinary lithiasis. Results of an open randomised cohort study. *Z Phytotherapy*. 2012;33:19–23.
- Guidelines for Good Pharmacoeconomics Practices (GPP). 2007. Available from: www.pharmacoeconomics.org/resources/guidelines_08027.cfm. Accessed 29 Dec 2017.
- MedDRA. Introductory Guide MedDRA Version 19.0. 2016. Available from: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_19_0_english.pdf. Accessed 29 Dec 2017.
- Mamaeva MA. The Role of Phytomedications in Complex Therapy of Urinary Infections in Children. *Issues of modern pediatrics: Scientific and Practical Journal of the Union of Pediatricians of Russia*. 2008;7:101–4.

34. Kwok WY, de Kwaadsteniet MC, Harmsen M, van Suijlekom-Smit LW, Schellevis FG, van der Wouden JC. Incidence rates and management of urinary tract infections among children in Dutch general practice: results from a nation-wide registration study. *BMC Pediatr.* 2006;6:10.
35. Длин ВВ, Шатокхина ОВ, Османов ИМ, Юриева ЕА. Canephron N Effectiveness in Children with Dysmetabolic Nephropathy with Oxalate-Calcium Crystalluria. *Bull Pediatric Pharmacol Nutriciol.* 2008;5:66–9.
36. Kiselnikova OV, Puhova TG. Influence of present-day Phytotherapy on recurrent pyelonephritis in children. *Bull Pediatric Pharmacol Nutriciol.* 2007;4:64–7.
37. Kljuchnikov SO, Gadzhialieva MM. Use of herbal drug Canephron in complex therapy of pyelonephritis in children of preschool age. *Bull Pediatric Pharmacol Nutriciol.* 2007;4:51–4.
38. Nezhdanova MV, Volgayeva YV, Galchina OV. Results of original herbal medicinal product use in combination therapy of pyelonephritis in children. *Issues of modern pediatrics: Scientific and Practical Journal of the Union of Pediatricians of Russia.* 2010;9:113–6.