



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
клинической
фармакологии и
пропедевтики
внутренних
болезней

Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога

Д.м.н., проф. Д.А. СЫЧЕВ

*Клюква с древних времен применялась при различных урологических проблемах. Однако только в последние годы начались исследования по изучению клинико-фармакологических аспектов применения препаратов клюквы для профилактики инфекций мочевых путей. Основным действующим компонентом клюквы являются проантоцианидины, которые, не обладая собственной антимикробной активностью, угнетают адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* за счет блокады Р-фимбрий, что также препятствует образованию биопленок. При приеме препаратов клюквы внутрь проантоцианидины в высоких концентрациях накапливаются в моче. Эффективность препаратов клюквы для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, анализ которых был проведен в систематическом обзоре Кохрановского сотрудничества. На этом основании применение стандартизированных препаратов клюквы, таких как Монурель, которые содержат не менее 36 мг проантоцианидинов, рекомендовано Европейской урологической ассоциацией (EUA). Препараты клюквы хорошо переносятся – при приеме капсул частота отказа от лечения была минимальной, в отличие от употребления сока. Однако препараты клюквы могут способствовать прогрессированию нефролитиаза, а также повышать антикоагулянтное действие непрямых антикоагулянтов (варфарин и др.).*

натуральный сок обладает плохими органолептическими свойствами: он очень кислый ($\text{pH} \leq 2,5$) и горький, даже в сочетании с традиционными подслащивающими средствами [3].

Фармакодинамика препаратов клюквы

В состав клюквы входит огромное количество различных соединений: органических кислот, флавоноидов, иридоидных гликозидов, антоцианидинов (табл. 1). Однако результаты многочисленных экспериментальных исследований говорят о том, что активными компонентами клюквы являются антоцианидины и, в частности, проантоцианидины (ПАЦ) [4]. ПАЦ относятся к группе танинов и выполняют в растениях защитную функцию.

Следует отметить, что анализ многочисленных исследований *in vitro* показал, что ни клюквенный сок, ни выделенные из него ПАЦ не обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра бактерий, в том числе *E. coli* [5]. Однако, по данным 15 экспериментальных исследований, препараты клюквы вызывали ингибирование адгезии бактерий, включая *E. coli*, на различных поверхностях *in vitro*, в том числе и клеточных: препараты клюквы блокировали бактериальное прикрепление к клеткам яичника китайского хомячка, клеткам эпителия полости рта, гидроксипатиту, поверхности, покрытой коллагеном I типа / фибриногеном / сывороткой человека, и искусственно созданным моделям из боросиликатного стекла, ПВХ [5]. При этом большинство иссле-

Клюква (*Vaccinium macrocarpon*, *V. oxycoccos* и *V. eruthrocarpum*) представляет собой растение семейства вересковых, плоды которого тысячелетиями использовались нашими предками в качестве лечебного средства от «мочевых проблем». Плоды клюквы, которые собирают в сентябре-октябре, а также препараты на ее основе являются одними из самых часто применяемых растительных средств во всем мире. Так, в 1997 г. клюква вошла в первую десятку растительных средств, продаваемых в США [3]. Обычно используются свежие цельные ягоды, желатинизированные продукты, соки (как правило, 10–25% в объемном отношении натурального сока) и капсулы (Монурель). Следует отметить, что



Таблица 1. Химический состав клюквы*

Органические кислоты	Флавоноиды	Иридоидные гликозиды	Антоцианидины
Бензойная кислота	Эпикатехин	Монотропеин	Пеонидин ^h
О-гидроксibenзойная кислота	Катехин	6,7-дигидромонотропеин	Цианидин ^h
М-гидроксibenзойная кислота	Кверцетин ^a	Кумароил	Пеларгонидин ⁱ
Р-гидроксibenзойная кислота	Метоксикверцетин ^b		Петунидин ⁱ
2,3-дигидроксibenзойная кислота	Мирицетин ^c		Проантоцианидины (тример А-типа, димер А-типа, димер В-типа)
Транскоричная кислота	Метоксимирицетин ^d		
О-гидроксикоричная кислота	Диметоксимирицетин ^e		
3-О-Р-гидроксипинамоилуроловая кислота	Прунин ^f		
О-фталевая кислота	Флоридзин ^g		
Ванилиновая кислота			
Р-кумаровая кислота			
Феруловая кислота			
Кофейная кислота			
Синапиновая кислота			
Транс-ресвератрол			
Хинная кислота			
Яблочная кислота			
Шикимовая кислота			
Лимонная кислота			

^a В том числе в виде 3-β-галактозида, 3-β-глюкозида, 3-α-ксилопиранозида, 3-α-арабинопиранозида, 3-α-арабинофуранозида, 3-рамнопиранозида, 3-О-(6''р-кумароил)-β-галактозида и 3-О-(6''-бензоил)-β-галактозида.
^b В том числе в виде пентозида, 3-α-ксилопиранозида и 3-β-галактозида.
^c В том числе в виде 3-β-галактозида, 3-α-ксилопиранозида и 3-α-арабинофуранозида.
^d В виде пентозида.
^e В виде гексозида.
^f Нарингенин 7-глюкозид.
^g Флоретин 2'-О-глюкоза.
^h В том числе в виде 3-О-арабинозида, 3-О-галактозида и 3-О-глюкозида.
ⁱ Второстепенный компонент.

* Адаптировано по [4]

дований изучали уропатогенные штаммы *E. coli* с фимбриями I и Р типов: было показано, что клюква вызывает ингибирование адгезии этих бактерий. Наряду с этим адгезия мочевых изолятов *Proteus spp.* и *P. aeruginosa*, как и изолятов *S. aureus*, *S. typhimurium* и *E. faecalis*, на поверхностях может также ингибироваться клюквой. Следует отметить, что в большинстве подобных исследований в качестве поверхностей использовались клетки эпителия мочевыводящих путей человека [5]. Способность препаратов клюквы ингибировать уропатогенные штаммы *E. coli* на уротелии продемонстрирована в 13 клинических исследованиях [5]. В настоящее время стало известно, что основным механизмом данного феномена является способность ПАЦ дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий I и Р типов (рис. 1) [6]. Это при-

водит к тому, что ПАЦ угнетают продукцию биопленок на поверхности уротелия (так называемых биофильмов), но очень селективно. Биофильмы, продуцируемые патогенами полости рта и уропатогенными штаммами *E. coli*, по-видимому, чувствительны к ПАЦ, в то время как биофильмы, продуцируемые *P. mirabilis*, – нет [6]. При этом из всех ПАЦ клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип ПАЦ [7].

Таким образом, механизм профилактического и лечебного действия ПАЦ клюквы при инфекциях мочевых путей (ИМП) заключается в следующем [8]:

- ингибирование связывания уропатогенов с фимбриями Р-типа посредством маннозоспецифичных, лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки (ингибирование Р-фимбрий обр-агато);

- по некоторым данным, ПАЦ способствуют отделению Р-фимбрий от бактерий. В то же время другие исследователи утверждают, что плотность Р-фимбрий не меняется;

- один из возможных механизмов – ингибирование ПАЦ I-фимбрий.

Следует отметить, что существует устаревшее представление: действие клюквенного сока обусловлено изменением состава мочи. Однако применение однократных доз (от 1200 до 4000 мл смеси клюквенного сока и 100–305 г свежей клюквы) и многократного режима дозирования (1200 мг/сут сухой клюквы в течение 2,5 дней, 22–54 г/сут свежей клюквы в течение 1–3 дней и 1200–4000 мг/сут смеси клюквенного сока в течение 1–6 дней) не оказывали клинически значимого влияния на рН мочи [5].

Общеизвестно, что клюква традиционно используется в уроло-

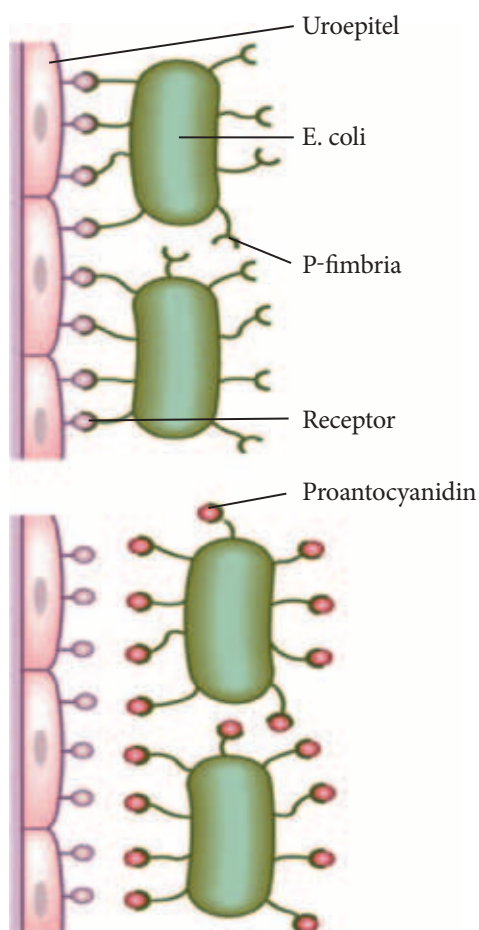


Рис. 1. Механизм антиадгезивного действия ПААЦ*

* Адаптировано по [8]

гической практике. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие и о других ее фармакологических эффектах:

- кардиопротективное действие [9];
- онкопротективное действие (активность в отношении клеточных линий рака молочной железы, прямой кишки, предстательной железы, легких, шейки матки, поджелудочной железы, полости рта, меланомы и лейкоза) [10];
- защита от кариозного поражения зубов [11];
- профилактика заболеваний ЖКТ, ассоциирующихся с инфекцией *Helicobacter pylori* [12];
- противовирусная активность (в отношении реовирусов, ротавирусов и вируса гриппа) [13].

Фармакокинетика препаратов клюквы

После приема добровольцами 480 мл клюквенного сока (94,47 мг ПАЦ) максимальная концентрация ПАЦ в плазме крови достигалась через 1–4 часа и составляла 0,56–4,64 нмоль/л [14]. При этом 6 из 12 антоцианидинов, идентифицированных в клюкве, обнаруживаются и в моче. После приема добровольцами 200 мл клюквенного сока максимальная концентрация ПАЦ в моче наблюдалась через 3–6 ч после приема сока, и почечная экскреция была практически полной в течение первых 12 часов [15]. Однако ферменты биотрансформации и транспортеры ПАЦ неизвестны. Изучена фармакокинетика и других компонентов клюквы: феноловых кислот, флавоноидов, салициловой кислоты. Так, о флавоноидах клюквы известно, что они могут являться субстратами транспортеров (SGLT1, MRP2, MRP3) и цитохромов P-450 [16].

Клиническая эффективность препаратов клюквы

В настоящее время клиническая эффективность любого фармакологического препарата должна быть оценена в клинических исследованиях (КИ), выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. При этом доказательная медицина подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [17]. Это положение касается и оценки клинической эффективности препаратов клюквы в урологической практике. В настоящее время отсутствуют опубликованные данные относительно применения продуктов из клюквы самостоятельно или в комбинации с противомикробными препаратами для лечения ИМП, все выполненные КИ оценивают эффективность препаратов клюквы для профилактики рецидивов ИМП. Проведено несколько подобных клинических исследований, в которых участвовали различные категории пациентов: женщины молодого и

среднего возраста, пожилые люди и старики, беременные, дети, пациенты с неврологической патологией. Однако следует отметить, что эти КИ имели ряд недостатков [5]:

- малое количество пациентов;
- неадекватная рандомизация;
- небольшая продолжительность исследований (менее 6 месяцев);
- не оценивалась адгезия патогенов на фоне терапии с точки зрения объективных параметров (например, путем измерения выведения с мочой проантоцианидинов или других однозначно определяемых маркеров клюквы);
- частота выхода пациентов из исследования была высокой – 47%, особенно у детей: главной причиной прекращения лечения был вкус клюквы;
- дозы клюквенного сока или порошкообразных экстрактов в капсулах были разными, в ряде КИ применялись нестандартизированные продукты;
- не оценивалась взаимосвязь «доза – эффект».

В связи с этим эксперты Кохрановского содружества, выполнившие в 2004 г. систематический обзор клинических исследований по эффективности применения клюквы для профилактики рецидивов ИМП, не рекомендовали клюкву для профилактики ИМП [18]. Однако за последние годы качество КИ, посвященных этой проблеме, значительно увеличилось: к 2009 г. были проведены рандомизированные клинические исследования клюквы (в среднем 36 мг ПАЦ в сутки) по профилактике ИМП. Авторы нового Кохрановского обзора [19] проанализировали 10 исследований, в которых участвовали 1049 пациентов, рандомизированных в группы контроля или лечения (применения препаратов клюквы). Лекарственная форма в виде сока использовалась в 7 исследованиях, таблетки – в 4 (в одном КИ оценивались обе лекарственные формы). Оказалось, что препараты клюквы значительно снижали частоту ИМП у женщин за 12 месяцев (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46–0,90) по сравнению с плацебо/контролем. При этом убедительная эффективность у пожилых мужчин и женщин, а



также у пациентов, нуждавшихся в периодической катетеризации, не продемонстрирована [19]. В одном из исследований пациенты, перенесшие ИМП, были рандомизированы в 3 группы (по 50 пациентов), которые получали клюкву, лактобактерии или плацебо. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. Оказалось, что в группе пациентов, получавших клюкву, ИМП рецидивировали только у 16% пациентов, в то время как в группах плацебо или лактобактерий – у 36% и 39% пациентов соответственно, различия были статистически значимыми [20].

Проведено только одно рандомизированное клиническое исследование, в котором профилактическое действие клюквы в отношении рецидивов ИМП сравнивалось с эффективностью антибактериального препарата (триметоприм). В исследовании были включены женщины с рецидивирующей ИМП не моложе 45 лет. 68 пациенток получали триметоприм в дозе 100 мг/сут, 69 пациенток – экстракт клюквы (36 мг ПАЦ в сутки); лечение продолжалось в течение 6 месяцев. В результате рецидивы ИМП наблюдались у 14 женщин, принимавших триметоприм, и у 25 – получавших клюкву (различия были статистически не значимы, $p = 0,084$). Не было различий по времени развития первого рецидива с момента начала применения триметоприма/клюквы. Частота отказа от лечения составила 16% для триметоприма и 9% для клюквы ($p = 0,205$), частота НПР была сопоставима в группах [21]. Результаты исследований последних лет, а также Кохрановского систематического обзора позволили экспертам EUA включить в 2010 г. препараты клюквы в Рекомендации EUA по профилактике ИМП [22]:

- «...имеются доказательства, позволяющие считать, что применение клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) целесообразно для уменьшения частоты инфекции нижних мочевых путей у женщин;
- для повседневной практики рекомендуется ежедневное употребление продуктов клюквы, содержащих как минимум 36 мг/

день ПАЦ А (активного компонента клюквы);

- лучше всего применять те продукты клюквы, которые продемонстрировали достоверную биологическую активность в моче...»

В настоящее время на российском рынке представлен стандартизированный препарат клюквы Монурель (зарегистрирован как БАД), содержащий 36 мг ПАЦ. Препарат показан для профилактики развития рецидивирующих ИМП при неблагоприятных условиях (женщины молодого и среднего возраста) по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение всего неблагоприятного периода. При часто рецидивирующих циститах (более 3 эпизодов в год) у женщин молодого и среднего возраста в качестве средства профилактики Монурель применяется по 1 капсуле 1 раз в сутки до 3 месяцев.

Безопасность препаратов клюквы

Согласно определению экспертов ВОЗ, нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственных средств (ЛС) в обычной дозировке с целью профилактики, лечения и диагностики [2]. Информация о частоте и структуре НЛР при применении препаратов клюквы была получена в клинических исследованиях, а также из описания отдельных случаев. Так, частота отказа от лечения клюквой у детей колебалась от 5% до 47% и была наибольшей при применении сока (из-за вкуса), наименьшей – при использовании капсул (Монурель) [23]. Документально подтвержден один случай иммуноопосредованной тромбоцитопении у 68-летнего мужчины, который употреблял в пищу неизвестное количество клюквенного сока для облегчения симптомов дискомфорта вследствие установленного мочевого катетера за 10 дней до госпитализации [24]. Однако в большинстве случаев препараты хорошо переносятся и не вызывают серьезных НЛР.

Что касается безопасности препаратов клюквы у беременных, в систематическом обзоре литературы не найдено прямых доказательств безопасности или вреда для матери или плода в случае употребления клюквы во время беременности [25]. В период лактации безопасность или вред клюквенного сока не изучены, поэтому данные препараты не следует назначать беременным и кормящим женщинам.

Есть данные о возможном влиянии клюквы и ее препаратов на риск развития нефролитиаза. В одном клиническом исследовании продемонстрировано, что клюквенный сок может повышать риск образования уратных камней, но при этом оказывает положительный эффект при лечении апатитного, брушитного и струвитного нефролитиаза [26]. Еще в одном КИ клюквенный сок продемонстрировал антилиотогенные свойства в отношении кальциево-оксалатного нефролитиаза [27]. Однако в другом КИ клюквенный сок повышал риск кальциево-оксалатного и уратного нефролитиаза, но снижал риск развития брушитного нефролитиаза [28]. Существуют данные клинического исследования, в котором также было выявлено, что концентрат клюквы может повышать риск образования оксалатных камней [29]. На основании результатов приведенных исследований можно сделать вывод: следует избегать лечения клюквой у пациентов с установленным нефролитиазом.

Возможные межлекарственные взаимодействия препаратов клюквы

В клинической практике врачам часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту необходимо назначать одновременно несколько ЛС. Предпосылками к этому является наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости коррекции НЛР). При этом ЛС могут взаимодействовать между собой. Под взаимодействием ЛС понимается изменение эффективности и безопасности одного ЛС при



одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. В клинической практике встречается фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС [2]. Наиболее изученным является возможное фармакокинетическое взаимодействие препаратов клюквы с другими ЛС. Показано, что клюквенный сок не влияет на всасывание амоксициллина и цефаклора: биодоступность данных ЛС не изменялась при употреблении клюквенного сока [30]. С другой стороны, не было обнаружено влияния употребления клюквенного сока в течение 14 дней по 200 мл в сутки на фармакокинетику циклоспорина (субстрат СYP3A4) [31]. Прием клюквенного сока в течение 14 дней не влиял на фармакокинетические параметры флуорбипрофена (субстрат СYP2C9) [32]. Под влиянием клюквенного сока отмечалась тенденция к снижению AUC S-варфарина ($p = 0,051$), при этом различий в динамике международного нормализованного отношения (МНО) по сравнению с плацебо обнаружено не было [33]. Исходя из результатов проведенных исследований можно считать, что фармакокинетическое взаимодействие клюквенного сока с ЛС-субстратами маловероятно: СYP3A4 (антагонисты кальция – нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин; статины – ловастатин, симвастатин, аторвастатин; антигистаминные ЛС – лоратадин; иммуносупрессоры – циклоспорин), СYP2C9 (пероральные гипогликемические ЛС – производные сульфонилмочевины).

Предполагается возможность фармакодинамического взаимодействия клюквенного сока с непрямыми антикоагулянтами, в частности, с варфарином. Существует описание случая чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО до 4,8) при употреблении клюквы (около 100 г в день) у пациента с постоянной формой мерцательной аритмии, который в течение 10 месяцев принимал варфарин (недельная доза 22,5 мг) [34]. У пожилого пациен-

та с постоянной формой мерцательной аритмии, принимавшего в течение длительного времени постоянную дозу варфарина (недельная доза 45 мг), также была зафиксирована чрезмерная гипокоагуляция через 1 неделю приема клюквенного сока по 0,5 л в сутки [35]. Описан случай развития фатального гемоперикарда у пациента, принимавшего варфарин, который в течение 2 недель в качестве жидкости употреблял только клюквенный сок [36]. В клиническом исследовании с участием 12 здоровых добровольцев было показано, что применение клюквенного сока в течение 2 недель увеличивает площадь под кривой МНО «время» после однократного приема варфарина в дозе 25 мг, при этом клюквенный сок не влиял на фармакокинетику R-варфарина и S-варфарина [37]. В КИ участвовали 7 пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии, которые в течение как минимум 3 месяцев принимали подобранную дозу варфарина, затем в течение 7 дней употребляли клюквенный сок по 250 мл в сутки, затем 7 дней – плацебо. Оказалось, что статистически значимых различий в показателях МНО на фоне клюквенного сока или плацебо не отмечалось [38]. В клиническом исследовании по изучению взаимодействия варфарина и клюквенного сока участвовало 30 стабильных пациентов, принимавших подобранную дозу варфарина (МНО 1,7–3,3). В результате рандомизации 14 пациентов вошли в основную группу (варфарин + клюквенный сок) и 16 пациентов – в контрольную группу (варфарин + плацебо). Наблюдение длилось 2 недели. К 12 дню исследования были выявлены статистически значимые различия в значениях МНО: показатели были выше в группе клюквенного сока. Однако различий в частоте эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО более 3,5) в группах не отмечено: эпизоды чрезмерной гипокоагуляции отмечались у 4 пациентов в группе клюквенного сока и у 4 пациентов в группе контроля. Различий в значениях равновес-

ной концентрации S-варфарина и R-варфарина в плазме крови не отмечалось [39]. Однако большим, принимающим непрямыми антикоагулянтами, следует воздерживаться от употребления клюквенного сока и продуктов, содержащих клюкву. Именно поэтому в инструкции по применению варфарина в разделе «Взаимодействие» содержится предупреждение о недопустимости применения данного ЛС с клюквенным соком в связи с опасностью кровотечений.

Заключение

В настоящее время клинико-фармакологические аспекты применения клюквы и ее препаратов изучены. Отсутствуют данные, подтверждающие эффективность клюквы для лечения ИМП. В эксперименте клюква предотвращает рецидивы ИМП за счет ингибирования бактериальных Р-фимбрий (в том числе уропатогенных штаммов *E. coli*) и угнетения адгезии бактерий к клеткам уротелия. Действующим компонентом клюквы является ПАЦ. Экстракт клюквы в капсулах хорошо переносится. Прием препаратов клюквы увеличивает риск развития нефролитиаза, применение их при этом заболевании не рекомендуется. Клюква может взаимодействовать с антикоагулянтом варфарином (совместное применение не рекомендуется). Прием препаратов клюквы (содержание антоцианидинов не менее 36 мг) снижает частоту рецидивов ИМП в течение года у женщин молодого и среднего возраста до 16%. Применение препаратов клюквы для профилактики рецидивов ИМП сопоставимо по эффективности и безопасности с антибактериальными ЛС. Кохрановский обзор (2010) и EAU (2010) рекомендуют применение клюквы (содержание антоцианидинов не менее 36 мг) для профилактики рецидивов ИМП у женщин молодого и среднего возраста. Стандартизированным препаратом клюквы является Монурель, он может рассматриваться как альтернатива антибактериальным ЛС в случае их плохой переносимости или нежелания пациентов их длительно применять. ☺