

Роль лекарственных растительных препаратов для симптоматического лечения в реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и сохранения микрофлоры (реферат)

РЕЗЮМЕ

Ненадлежащее применение антибиотиков (например, назначение антибиотиков при вирусной инфекции) может нанести вред пациенту, поскольку антибиотики влияют на микробиоту и приводят к ее нарушениям, зачастую способным негативно влиять на здоровье пациента в течение продолжительного периода. Рациональное использование антибиотиков особенно актуально в лечении детей, поскольку воздействие на микробиоту у них может способствовать появлению заболеваний в более позднем возрасте. В педиатрии особенно высока потребность в более безопасных терапевтических средствах по сравнению с антибиотиками. Применение лекарственных препаратов растительного происхождения, содержащих те или иные вещества, обладающие противовирусной, антибактериальной или противовоспалительной активностью, является перспективным и эффективным вариантом лечения распространенных и неосложненных инфекционных заболеваний. Лечение препаратами растительного происхождения не оказывает влияния на микробиом кишечника, как показано в доклинических исследованиях, результаты которых обсуждаются в обзоре. Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья или экстрактов растений, как правило, демонстрируют положительное соотношение пользы и риска и являются конкурентоспособной альтернативой для лечения неосложненных инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом кишечника, дети, респираторные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, лекарственное растительное сырье, экстракты растений, антибиотики.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Роль лекарственных растительных препаратов для симптоматического лечения в реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и сохранения микрофлоры (реферат). РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):351–357.

Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics

ABSTRACT

The inappropriate use of antibiotics (e.g., for viral infection) can be harmful to the patients, as antibiotics influence and disturb the microbiota which can have a negative long-lasting impact on patient's health. The rational use of antibiotics is particularly important for the treatment of children, as the effects on their microbiota may contribute to the onset of diseases later in life. Therapeutic options with a more favorable safety profile vs that of antibiotics are of paramount importance, especially in the pediatric field. Herbal drugs containing substances with antiviral, antibacterial or anti-inflammatory activity offer a promising and effective treatment option for common and uncomplicated infections. Treatment with herbal drugs does not affect the gut microbiota as demonstrated by the findings of the preclinical trials discussed in this review. Herbal drugs based on medicinal plants or their extracts generally exhibit a positive benefit-risk ratio and are a viable treatment alternative for uncomplicated infections.

KEYWORDS: gut microbiota, children, respiratory infections, urinary tract infections, medicinal plants, herbal extracts, antibiotics.

FOR CITATION: *Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):351–357 (in Russ.).*

ВВЕДЕНИЕ

Состояние микробиома кишечника может оказывать влияние на весь организм посредством системы передачи сигналов между кишечником и мозгом [1]. Нарушения со стороны микробиома связаны с различными заболеваниями [2–4]. Микробиом кишечника считается одной из наиболее важных микробиот, способных влиять на весь организм.

Ненадлежащее применение антибиотиков (например, при вирусной инфекции) может нанести вред пациенту, поскольку антибиотики влияют на микробиоту [5] и приводят к ее нарушениям, зачастую способным негативно влиять на здоровье пациента в течение продолжительного периода. Кроме того, ненадлежащее применение антибиотиков повышает риск развития устойчивости к противомикробным препаратам [6–8], что, по оценочным данным, привело к 1,27 млн смертей во всем мире в 2019 г. [9].

Все большую популярность приобретает стратегия рационального использования антибиотиков, т. е. ответственного и эффективного их применения [10–13]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) устанавливают цель антибиотикотерапии — «совершенствование процедур назначения антибиотиков врачами и их применения пациентами, направленное на назначение и применение данных препаратов исключительно при необходимости ... чтобы гарантировать корректный выбор препарата, дозы и продолжительности лечения, если антибиотик необходим» [14].

Стратегия рационального использования антибиотиков особенно актуальна в лечении детей, поскольку воздействие на микробиоту у них может способствовать появлению заболеваний в более позднем возрасте [15, 16]. Настоящий обзор подготовлен, чтобы подчеркнуть роль лекарственных растительных препаратов в реализации стра-

тегии рационального использования антибактериальных препаратов с низким риском неблагоприятного воздействия на микробиоту и самочувствие пациентов педиатрической популяции.

ВЫЗВАННЫЕ АНТИБИОТИКАМИ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ

Применение антибиотиков, особенно в раннем детстве, оказывает значительное влияние на состав микробиоты. Наиболее распространенные эффекты применения антибиотиков включают снижение разнообразия микробиоты кишечника, значительное увеличение численности *Proteobacteria* и увеличение отношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Последствия перинатального воздействия антибиотиков или воздействия антибиотиков в младенчестве могут сохраняться в течение многих лет [16, 17].

При анализе 436 диад «мать — ребенок», которых наблюдали до достижения детьми возраста 7 лет, N.T. Mueller et al. [18] установили, что у детей, которые подвергались воздействию антибиотиков в II–III триместрах беременности, риск развития ожирения был на 84% (33–154%) выше, чем у детей, которые не подвергались воздействию антибиотиков. В крупном датском популяционном исследовании была отмечена связь между антибактериальной терапией матери во время беременности и последующими госпитализациями родившихся детей в инфекционные отделения (отношение рисков (ОР) 1,18, 95% доверительный интервал от 1,17 до 1,19) [19]. Применение антибиотиков у младенцев ведет к изменениям микробиома, которые вызывают изменение иммунного ответа на патогены и вакцины, а также повышают восприимчивость к инфекциям в более позднем возрасте [15].

Проведение антибактериальной терапии детям первого года жизни имеет связь с последующим повышением индекса массы тела и ожирением, чего не наблюдается у детей, которым антибактериальную терапию не проводили [20].

Применение антибиотиков у детей связано с развитием таких заболеваний, как бронхиальная астма, ювенильный артрит, сахарный диабет 1 типа, болезнь Крона и психические заболевания [17].

Таким образом, в педиатрии особенно высока потребность в более безопасных терапевтических средствах по сравнению с антибиотиками.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК БЕЗОПАСНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья или экстрактов растений, как правило, демонстрируют положительное соотношение пользы и риска и являются конкурентоспособной альтернативой для лечения неосложненных инфекций [21]. Их эффективность основана на многоцелевом подходе [22–24]. Для многих распространенных и рецидивирующих инфекций, таких как инфекции мочеполовой системы или инфекции верхних и нижних дыхательных путей, доступны эффективные и безопасные варианты лечения растительными препаратами [25–28]. Важно отметить, что исследования применения данных препаратов демонстрируют их эффективность — уменьшается выраженность симптомов и, соответственно, потребность в применении антибиотиков, — а также благо-

приятный профиль безопасности. Более того, по результатам данных исследований лекарственные препараты растительного происхождения были включены в рекомендации по лечению риносинусита, острого и хронического кашля [12, 29–31] и инфекций мочевыводящих путей в качестве целесообразной и адекватной терапевтической альтернативы [10].

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ПРЕПАРАТАХ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Лекарственные препараты растительного происхождения представляют собой многокомпонентные смеси, содержащие большое количество зачастую неидентифицированных действующих веществ. Однако удалось установить некоторые компоненты, обладающие соответствующей фармакологической активностью. Например, исследованиями *in vitro* была продемонстрирована противовирусная активность различных компонентов лекарственных растений, например кверцетина, карвакрола или теафлавинов, а также антибактериальная активность флавоноидов, изотиоцианидов, гидрохинона и умбеллиферона [32–34]. Противовоспалительная активность флавоноидов, таких как апигенин, кверцетин и кемпферол, а также ряда других растительных компонентов, например урсоловой кислоты, бетулиновой кислоты и ресвератрола, была подробно описана [35–37]. Применение лекарственных препаратов растительного происхождения, содержащих те или иные вещества, обладающие противовирусной, антибактериальной или противовоспалительной активностью, является перспективным и эффективным вариантом лечения распространенных и неосложненных инфекционных заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: БРОНХИПРЕТ® И СИНУПРЕТ®

Респираторные инфекции особенно распространены у младенцев и детей младшего возраста, и болей ими дети могут до нескольких раз в год [38]. Респираторные инфекции связаны с частым обращением к врачу и избыточным применением антибиотиков [39]. Более того, применение антибиотиков и частота обращений к врачу коррелируют [40]. Отказ от антибиотиков в целях сохранения микробиоты отвечает принципам стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и несет пользу для пациента, поскольку микробиота играет важную роль в защите хозяина от респираторных инфекций [41].

Двумя примерами комбинаций лекарственных трав являются тимьян и плющ, или тимьян и примула (как в препарате Бронхипрет®, «Бионорика SE», Германия) для лечения острого бронхита [42, 43], или первоцвет, желтая горечавка, черная бузина, обыкновенный щавель и вербена (как в экстракте Синупрет®, «Бионорика SE», Германия) для лечения инфекций придаточных пазух носа / риносинусита [44, 45].

Эффективность препарата Бронхипрет® на основе тимьяна была продемонстрирована в двух перспективных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых пациентов [42, 43]. В дополнение к противовоспалительному и противовирусному

эффекту [46] комбинации тимьяна и плюща или тимьяна и примулы также продемонстрировали способность регулировать секрецию слизи при остром и хроническом бронхите и бронхолите [47–49].

Эффективность и безопасность препаратов Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП в педиатрической популяции изучены в ряде зарубежных и российских исследований, результаты которых приведены в обзоре А.В. Шулькина [50]. Показано, что лекарственные растительные препараты Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП являются эффективными и безопасными средствами для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит и бронхит) у детей старше 3 мес. Автор отмечает, что препараты эффективны в монотерапии простудного кашля и вирусного бронхита в качестве альтернативы синтетическим муколитикам, могут эффективно дополнять обособленную антибактериальную терапию бронхита и повышать ее клиническую пользу, ускорять и облегчать процесс выздоровления пациентов различного возраста, обладая при этом очень хорошим профилем безопасности.

Эффективность и безопасность лекарственного растительного препарата Синупрет® экстракт были продемонстрированы в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием взрослых пациентов [44]. У детей, страдавших острыми синуситами, применение препарата Синупрет® сироп эффективно облегчало симптомы заболевания. Кроме того, наблюдалось уменьшение частоты назначения антибиотиков у детей, получавших Синупрет® сироп, по сравнению с детьми, не получавшими данный препарат [51]. При использовании Синупрета для лечения острого синусита у детей отмечались уменьшение числа койко-дней, более быстрая нормализация температуры (по сравнению с группами, получавшими стандартную терапию), сокращалось число пункций [52].

В доклиническом исследовании, результаты которого ранее не были опубликованы, изучали влияние на микробиом кишечника мышей комбинаций растительных экстрактов и антибиотиков, используемых для лечения респираторных инфекций. Были использованы серии препарата № 2811 (смесь спиртового сухого экстракта *Thymi herba* и сухого экстракта *Primulae radix*) и № 1011 (спиртовой сухой экстракт смеси *Gentianae radix*, *Primulae flos*, *Rumicis herba*, *Sambuci flos* и *Verbenae herba*), которые являются основой для препарата Бронхипрет® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и препарата Синупрет® экстракт. Чтобы проанализировать влияние данных комбинаций растительных трав и антибиотиков первой линии на микробиом кишечника при лечении респираторных инфекций, исследовали состав фекального микробиома мышей методом секвенирования следующего поколения (NGS) бактериальных генов 16S рРНК в соответствии с операционной процедурой с контролем качества [53]. Ежедневно мышам перорально вводили антибиотик амоксициллин / клавулановая кислота, или моксифлоксацин, или растительные экстракты № 2811 (однократный эквивалент рекомендуемой суточной дозы для человека препарата Бронхипрет® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Бионорика СЕ», Германия) или № 1011 (однократный эквивалент рекомендуемой суточной дозы для человека препарата Синупрет® экстракт, «Бионорика СЕ», Германия). В контрольной группе давали воду без добавления каких-либо субстанций, которую использовали

в качестве плацебо. Через 7 дней лечения взяли образцы кала четырех животных в каждой группе (рис. 1).

Анализ микробиома методом NGS выявил значительное изменение бактериального состава на фоне лечения антибиотиками, тогда как микробиом мышей, которым давали растительные экстракты, был аналогичен таковому у животных в контрольной группе, не получавших активных субстанций (см. рис. 1). Наиболее значительное воздействие отмечено после введения амоксициллина / клавулановой кислоты, которое привело к заметному снижению бактериального разнообразия, сопровождавшемуся доминированием лишь нескольких видов микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Shigella*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*). Для дальнейшей оценки долгосрочного воздействия на кишечный микробиом применение у мышей амоксициллина / клавулановой кислоты было прекращено и образцы фекалий повторно анализировали еще через 11 нед. После такого длительного периода микробный состав снова изменился, но не вернулся к исходному состоянию. Кроме того, после прекращения лечения такие потенциально полезные виды, как *Akkermansia muciniphila*, не появлялись вновь. Таким образом, лечение антибиотиками привело к длительным изменениям бактериального микробиома.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: КАНЕФРОН® Н

Для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) лекарственным растительным препаратом применяется препарат Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия), в состав которого в качестве активной фармацевтической субстанции входит фитокомбинация серии № 2103 *Rosmarini folium*, *Centaurii herba* и *Levistici radix*.

Эффективность препарата была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании [54]. В дополнение к этому эффективность препарата в условиях реальной клинической практики была показана в недавно опубликованном исследовании, проведенном на основе анализа более 160 000 случаев лечения ИМП антибиотиками или препаратом Канефрон® Н из базы данных клинических случаев [55]. Результаты этого исследования согласуются с результатами указанного выше клинического исследования [54]. Доля пациентов, которым потребовалось назначение дополнительных антибиотиков в период с 1-го по 30-й день лечения, была почти идентичной в обеих группах. Кроме того, после лечения лекарственным растительным препаратом частота спорадических или частых рецидивирующих эпизодов ИМП снизилась. Потребность в дополнительном лечении антибиотиками с 31-го по 356-й день была выше в группе пациентов, получавших антибиотики на начальном этапе лечения неосложненной ИМП [55]. Это может быть обусловлено способностью антибиотиков изменять специфическую микробиоту. Считается, что здоровая микробиота кишечника, влагалища и мочевыводящих путей защищает от ИМП; соответственно, дисбактериоз мог быть связан с развитием ИМП [56].

В ряде исследований изучено применение препарата Канефрон® Н у детей. Н.И. Аверьянова и соавт. [57] *in vitro* показали, что растительный лекарственный препарат, в состав которого входят экстракты травы золототысячника, корней любистока и листьев розмарина, продемонстри-

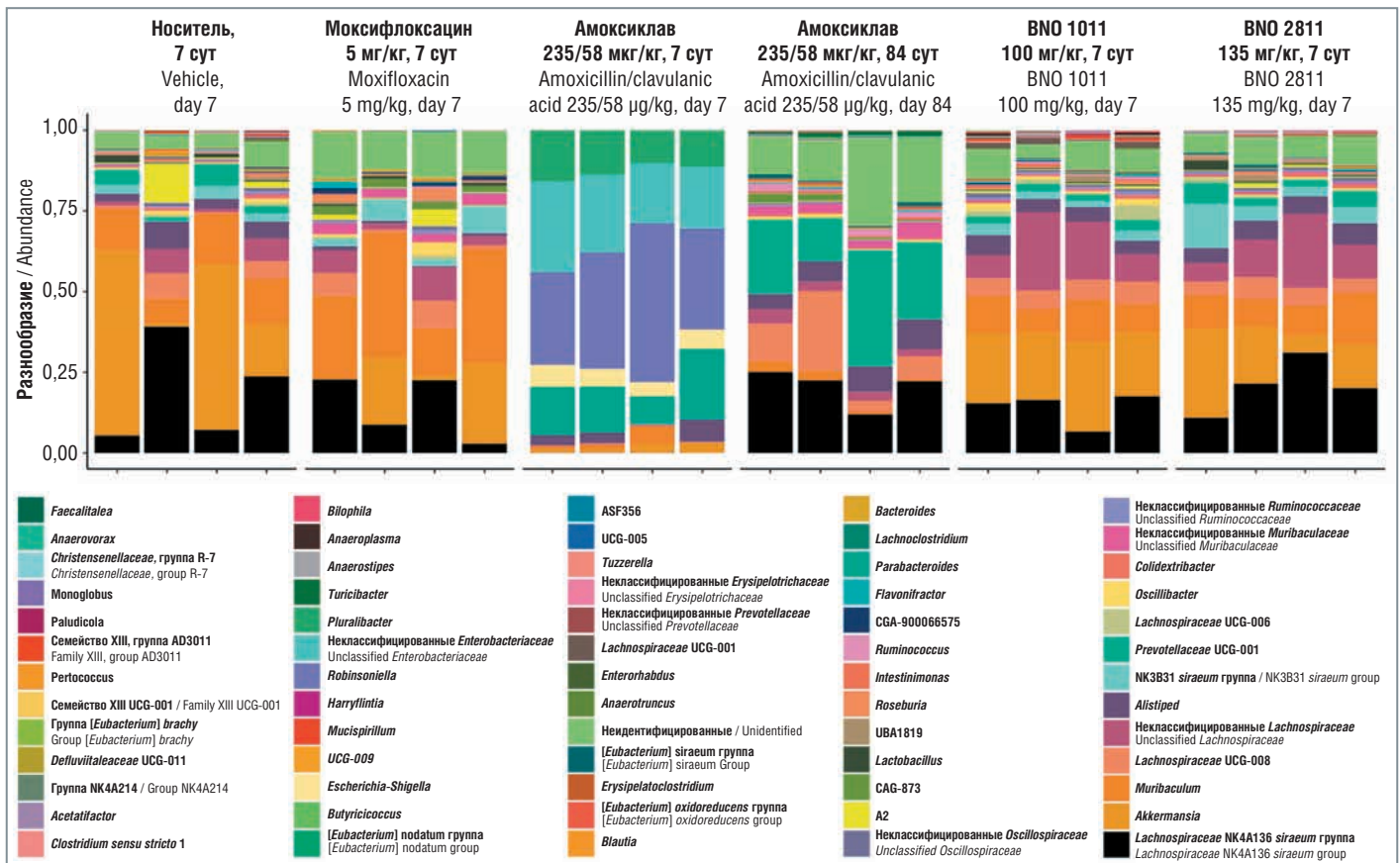


Рис. 1. Гистограмма таксономии, иллюстрирующая относительное содержание обнаруженных родов бактерий в образцах и группах лечения.

Изменения в микробиоме после введения мышам амоксициллина / клавулановой кислоты (день 7 и 84), моксифлоксацина (день 7), материала серии № 2811 (день 7) или серии № 1011 (день 7) по сравнению с контрольной группой (вода)

Fig. 1. Histogram taxonomy illustrating the relative abundance of bacterial genera in the samples and treatment groups.

Changes in microbiome after treatment of mice with amoxicillin/clavulanic acid (day 7 and 84), moxifloxacin (day 7), BNO 2811 (day 7), or BNO 1011 (day 7), compared to a control group (water)

ровал антимикробную активность в отношении основного возбудителя ИМП — *Escherichia coli*, а также в отношении ряда других микроорганизмов, высеянных из мочи детей в острой фазе пиелонефрита в диагностически значимой концентрации. В исследовании Т.С. Вознесенской и соавт. [58] у детей с острым пиелонефритом применение препарата Канефрон® Н в первые 3 мес. после окончания терапии антибиотиками способствовало снижению риска рецидивов заболевания по сравнению с показателем у детей, которым после окончания курса антибиотикотерапии не проводили профилактику рецидива. Применение препарата Канефрон® Н в комплексе с антибактериальными препаратами способствовало исчезновению симптомов острого цистита у детей. Использование препарата Канефрон® Н у детей с острым циститом на протяжении 3 мес. существенно снижало частоту рецидивов заболевания и увеличивало долю пациентов, находившихся в состоянии ремиссии [59]. Пролонгированное применение препарата Канефрон® Н на фоне санаторно-курортного лечения позволило повысить эффективность лечения хронического пиелонефрита за счет ренопротективного эффекта, связанного с его способностью подавлять образование провоспалительных и проапоптоидных цитокинов, ликвидировать дисбаланс между про- и противовоспалительными, про- и противоапоптоидными факторами, а также сочетанного противовоспалительного, диуретического, спазмолити-

ческого, вазодилатирующего и антибактериального действия. На основании результатов исследований можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности препарата [60].

Влияние фитопрепарата Канефрон® Н на кишечную микробиоту было изучено в доклиническом исследовании К.Г. Naber et al. [61]. Образцы фекалий мышей исследовали методом секвенирования следующего поколения бактериальных генов 16S рРНК в соответствии с операционной процедурой с контролем качества [53]. В течение 7 дней мышам ежедневно перорально вводили антибиотик нитрофурантоин, воду (в качестве препарата плацебо без добавления каких-либо субстанций — контрольная группа), фитокомбинацию серии № 2103 или однократную дозу антибиотика фосфомицин в день 1. Доза фитокомбинации серии № 2103 составляла 65 и 1333 мг/кг, что эквивалентно однократной и двадцатикратной рекомендуемой дозе препарата Канефрон® для человека. Каждая группа исследования включала по четыре животных; исследовали образцы кала, собранные до начала лечения, на 2-й день (у мышей, получавших фосфомицин) или на 7-й день лечения (остальные группы). Результаты секвенирования выявили значительные изменения в составе микробиома кишечника на фоне лечения нитрофурантоином. В экспериментальной группе фосфомицина изменения были более выраженными: при однократном приеме некоторые бактериальные семейства полностью

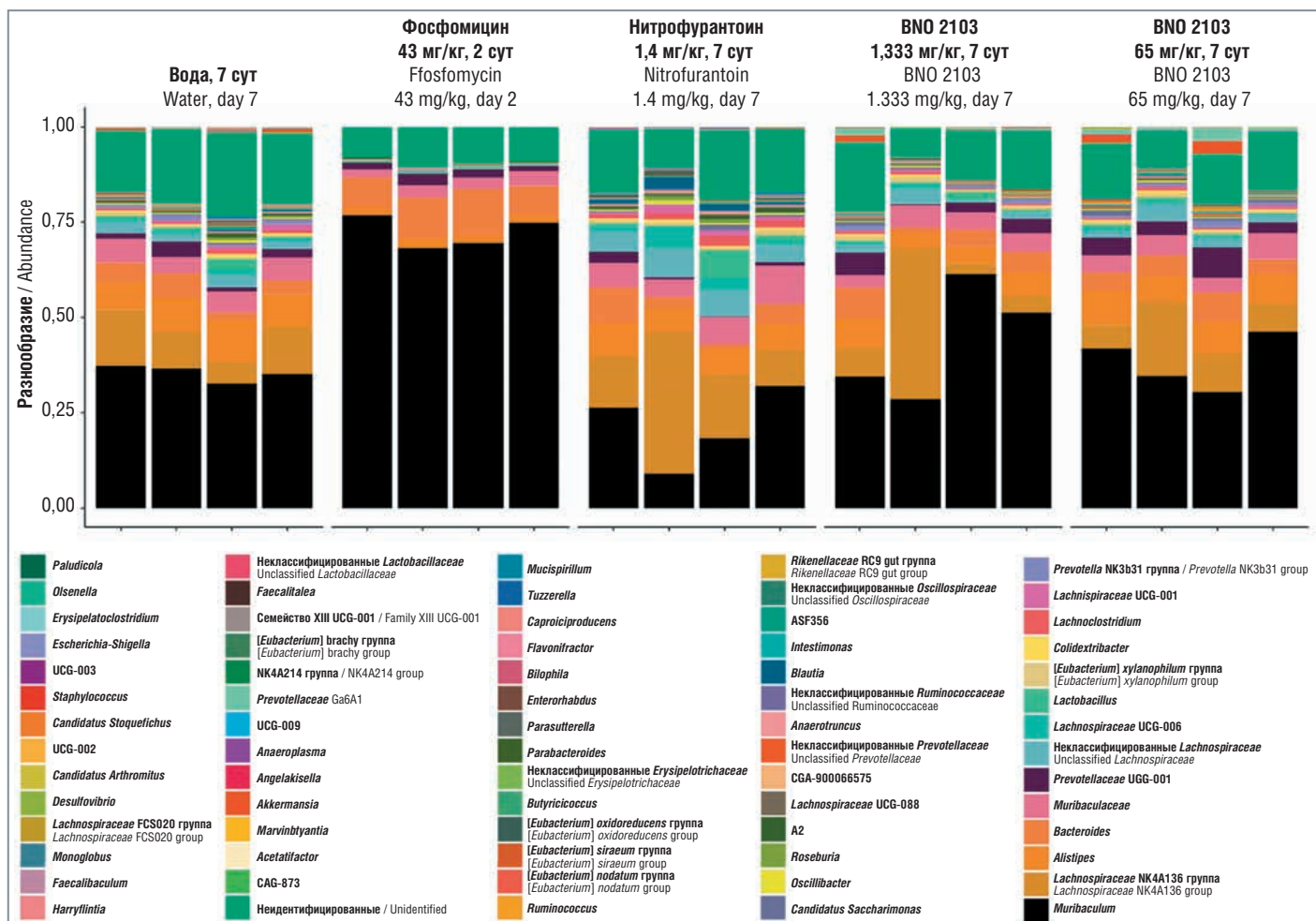


Рис. 2. Гистограмма таксономии, иллюстрирующая относительное содержание обнаруженных родов бактерий в образцах и группах лечения.

Изменения в микробиоме после введения мышам фосфомицина (день 2 после однократного введения), нитрофурантоина (день 7) и фитокомпозиции серии № 2103 (день 7) по сравнению с контрольной группой (вода, день 7)

Fig. 2. Histogram taxonomy illustrating the relative abundance of bacterial genera in the samples and treatment groups.

Changes in microbiome after treatment of mice with fosfomicin (day 2 after a single dose), nitrofurantoin (day 7), and BNO 2103 (day 7), compared to a control group (water, day 7)

исчезли из микробиома кишечника и не восстановились в течение последующих дней без лечения. У мышей, получавших фитотерапевтическую композицию, разнообразие кишечных бактерий в основном сохранилось и было аналогично таковому у животных контрольной группы, получавших воду (без добавления каких-либо субстанций). Даже при введении 20-кратной рекомендуемой дозы для человека микробиом кишечника мышей практически не изменялся (рис. 2). Эти результаты подтверждают щадящее воздействие композиции серии № 2103 на микробиоту и дополняют существующую совокупность свидетельств благоприятного профиля безопасности фитокомбинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере расширения нашего понимания роли микробиоты и ее взаимосвязи с общим состоянием здоровья и устойчивостью организма к заболеваниям стало очевидно, что при выборе подходящей терапии инфекций необходимо способствовать сохранению микробиоты. С целью предотвращения ненадлежащего использования антибиотиков необходимо большее внимание уделять вопросам профилактики заболеваний (соблюдение гигиены,

вакцинация), дифференциальной диагностики заболеваний (вирусная или бактериальная этиология заболевания), коммуникативным стратегиям «врач — пациент». Растительные препараты могут быть альтернативой антибиотикам и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих и дыхательных путей. Важно отметить, что данные о лечении ИМП указывают на то, что лекарственные препараты растительного происхождения могут обеспечить сопоставимую с антибиотиками и НПВП эффективность и имеют в целом благоприятный профиль безопасности. Это может быть обусловлено тем, что лечение препаратами растительного происхождения не оказывает влияния на микробиом кишечника, как было показано в доклинических исследованиях. Однако лекарственные препараты растительного происхождения не всегда могут заменить антибиотики. При неосложненных инфекциях отсроченное назначение антибиотиков с началом терапии лекарственными растительными препаратами целесообразно для снижения частоты применения антибиотиков. Крайне важным представляется прекращение ненадлежащего применения антибиотиков, особенно при наличии терапевтических альтернатив. ▲

Jlupemya / References

- Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A. et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr.* 2018;57(Suppl 1):1–14. DOI: 10.1007/s00394-018-1703-4.
- Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
- De Luca F., Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74–85. DOI: 10.1111/cei.13158.
- Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4.
- Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis.* 2016;34(3):260–268. DOI: 10.1159/000443360.
- Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
- De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00181–e00219. DOI: 10.1128/CMR.00181-19.
- Crofts T.S., Gasparrini A.J., Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(7):422–434. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.28.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2022.
- WHO. Regional Office for Europe. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340709> (access date: 21.09.2022).
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin.20.600.
- Baur D., Gladstone B.P., Burkert. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):990–1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0.
- CDC. Antibiotic Stewardship. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/oralhealth/infectioncontrol/faqs/antibiotic-stewardship.html> (access date: 21.09.2022).
- Shekhar S., Petersen F.C. The Dark Side of Antibiotics: Adverse Effects on the Infant Immune Defense Against Infection. *Front Pediatr.* 2020;8:544460. DOI: 10.3389/fped.2020.544460.
- Neuman H., Forsythe P., Uzan A. et al. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(4):489–499. DOI: 10.1093/femsre/fuy018.
- McDonnell L., Gilkes A., Ashworth M. et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–18. DOI: 10.1080/19490976.2020.1870402.
- Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):665–670. DOI: 10.1038/ijo.2014.180.
- Miller J.E., Wu C., Pedersen L.H. et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):561–571. DOI: 10.1093/ije/dyx272.
- NNIW88 — Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health & Diseases. (Electronic resource.) URL: <https://www.nestle-nutrition-institute.org/resources/publication-series/publications/article/nniw88-intestinal-microbiome-functional-aspects-health-diseases> (access date: 21.09.2022)
- Lee J.Y., Jun S.A., Hong S.S. et al. Systematic Review of Adverse Effects from Herbal Drugs Reported in Randomized Controlled Trials. *Phytother Res.* 2016;30(9):1412–1419. DOI: 10.1002/ptr.5647.
- Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. (Electronic resource.) URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075177/> (access date: 21.09.2022).
- Kim K.S., Lim D.J., Yang H.J. et al. The multi-targeted effects of Chrysanthemum herb extract against *Escherichia coli* O157:H7. *Phytother Res.* 2013;27(9):1398–1406. DOI: 10.1002/ptr.4859.
- Amparo T.R., Seibert J.B., Vieira P.M.A. et al. Herbal medicines to the treatment of skin and soft tissue infections: advantages of the multi-targets action. *Phytother Res.* 2020;34(1):94–103. DOI: 10.1002/ptr.6519.
- Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12884-018-1732-2.
- Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):821–828. DOI: 10.1007/s00404-019-05256-z.
- Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2017;55(2):142–151. DOI: 10.4193/Rhin16.103.
- Kardos P., Bittner C.B., Seibel J. et al. Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1837–1844. DOI: 10.1080/03007995.2021.1960493.
- Stuck B.A., Beule A., Jobst D. et al. Guideline for "rhinosinusitis"-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *HNO.* 2018;66(1):38–74 (in German.) DOI: 10.1007/s00106-017-0401-5.
- Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H. et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med.* 2020;170:105939. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105939.
- Krüger K., Holzinger F., Trauth J. et al. Chronic Cough. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(5):59–65. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0396.
- Cushnie T.P., Lamb A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(5):343–356. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002.
- Stan D., Enciu A.M., Mateescu A.L. et al. Natural Compounds With Antimicrobial and Antiviral Effect and Nanocarriers Used for Their Transportation. *Front Pharmacol.* 2021;12:723233. DOI: 10.3389/fphar.2021.723233.
- Cela-López J.M., Camacho Roldán C.J., Gómez-Lizarraga G., Martínez V. A Natural Alternative Treatment for Urinary Tract Infections: Ixasol®, the Importance of the Formulation. *Molecules.* 2021;26(15):4564. DOI: 10.3390/molecules26154564.
- Dar K.B., Bhat A.H., Amin S. et al. Inflammation: A Multidimensional Insight on Natural Anti-Inflammatory Therapeutic Compounds. *Curr Med Chem.* 2016;23(33):3775–3800. DOI: 10.2174/0929867323666160817163531.
- Hämäläinen M., Nieminen R., Vuorela P. et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45673. DOI: 10.1155/2007/45673.
- Kempuraj D., Madhappan B., Christodoulou S. et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br J Pharmacol.* 2005;145(7):934–944. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706246.
- Murgia V., Manti S., Licari A. et al. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33(1):3–11. DOI: 10.1089/ped.2019.1135.
- Andrews T., Thompson M., Buckley D.I. et al. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30334. DOI: 10.1371/journal.pone.0030334.
- Kuchar E., Miśkiewicz K., Szenborn L., Kurpas D. Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland. *Adv Exp Med Biol.* 2015;835:53–59. DOI: 10.1007/5584_2014_34.
- Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
- Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(9):652–660. DOI: 10.1055/s-0031-1296767.
- Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(9):607–615. DOI: 10.1055/s-0031-1296656.
- Jund R., Mondigler M., Steindl H. et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology.* 2012;50(4):417–426. DOI: 10.4193/Rhino.12.015.
- Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(1):42–50. DOI: 10.3109/00016489.2014.952047.
- Tran H.T.T., Peterburs P., Seibel J. et al. In vitro Screening of Herbal Medicinal Products for Their Supportive Curing Potential in the Context of SARS-CoV-2. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:8038195. DOI: 10.1155/2022/8038195.
- Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
- Seibel J., Pergola C., Werz O. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
- Seibel J., Wonnemann M., Werz O., Lehner M.D. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clin Phytosci.* 2018;4(1):4. DOI: 10.1186/s40816-018-0062-2.
- Шулькин А.В. Современные подходы к фармакотерапии острого бронхита. Преимущества фитотерапии. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(5):30–34.
- [Shchulkin A.V. Modern approaches to acute bronchitis pharmacotherapy. Benefits of herbal medicine. *RMJ. Medical Review.* 2019;5:30–34 (in Russ.)].

51. Popovich V.I., Beketova H.V. Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years. Clin Phytosci. 2018;4(1):21. DOI: 10.1186/s40816-018-0082-y.

52. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Архангельская И.И. Препарат Синупрет в лечении острого синусита у детей. РМЖ. 2012;27:1352. [Kunel'skaya N.L., Ivoylov A.Y.U., Arkhangel'skaya I.I. Sinupret in the treatment of acute sinusitis in children. RMJ. 2012;27:1352 (in Russ.).]

53. Stämmler F., Gläsner J., Hiergeist A. et al. Adjusting microbiome profiles for differences in microbial load by spike-in bacteria. Microbiome. 2016;4(1):28. DOI: 10.1186/s40168-016-0175-0.

54. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int. 2018;101(3):327–336. DOI: 10.1159/000493368.

55. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D. et al. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. Antibiotics (Basel). 2021;10(6):685. DOI: 10.3390/antibiotics10060685.

56. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. Diagnostics (Basel). 2020;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007.

57. Аверьянова Н.И., Коломеец Н.Ю., Козлова В.В., Рудавина Т.И. Исследование антимикробных эффектов фитотерапии при лечении пиелонефрита у детей. Педиатрическая фармакология. 2017;14(5):408–410. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1791. [Averyanova N.I., Kolomeets N.Yu., Kozlova V.V., Rudavina T.I. Study on Antimicrobial Effects of Phytotherapy in the Treatment of Children with Pyelonephritis. Pediatric pharmacology. 2017;14(5):408–410 (in Russ.).] DOI: 10.15690/pf.v14i5.1791.

58. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Педиатрическая фармакология. 2015;4(5):38–40. [Voznesenskaya T.S., Kutafina E.K. Phytotherapy treatment of urinary tract infection in children. Pediatric pharmacology. 2015;4(5):38–40 (in Russ.).]

59. Новости фармации. Оценка лечебного и профилактического потенциала препарата Канефрон Н при острых циститах у детей: результаты клинического исследования. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. (Electronic resource.) URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36614> (дата обращения: 17.11.2022). [News of pharmacy. Evaluation of the therapeutic and prophylactic potential of Canephron N in acute cystitis in children: results of a clinical study. Ivanov D.D., Kushnirenko S.V. (Electronic resource.) URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36614> (access date: 21.09.2022) (in Russ.).]

60. Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современная педиатрия. 2012;2(42):1–6. [Kaladze N.N., Slobodian E.I. Pathogenetically oriented method for optimization of restorative treatment of children suffering from chronic pyelonephritis. Sovremennaya pediatriya. 2012;2(42):1–6 (in Russ.).]

61. Naber K.G., Wagenlehner F.M.E., Kogan M.I., Siener R. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. Clinical Phytoscience. 2017;3(1):8. DOI: 10.1186/s40816-017-0045-8.

Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалу статьи / The abstract is compiled by the RMJ editorial office based on the article: Nausch B., Bittner C.B., Höller M. et al. Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics. 2022;11:1331. DOI: 10.3390/antibiotics11101331.



Bionorica®

При затыжном насморке и риносинусите

Растительный лекарственный препарат

Синупрет®

- ✓ Способствует устранению заложенности носа
- ✓ Обладает противовирусным действием
- ✓ Предупреждает развитие осложнений



www.sinupret.com

При тонзиллитах и ОРВИ

Растительный лекарственный препарат

Тонзилгон® Н

- ✓ Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- ✓ Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита¹
- ✓ Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ



www.tonsilgon.ru

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®

- ✓ Снижает интенсивность и частоту приступов кашля²
- ✓ Способствует уменьшению воспаления^{3,4}
- ✓ Облегчает выведение мокроты⁵



www.bronchipret.com

* Синупрет® (капли) – для взрослых и детей от 2 лет; Синупрет® (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. ** Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года; Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. *** Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; №5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 2. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (114). С. 86–90. 3. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172–1177. 4. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 5. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет® сироп/Бронхипрет® ТП. б. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 7. КР683/1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г. 8. КР313. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый синусит. 2021. 9. КР381. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Бронхит. 2021. 10. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Цистит у женщин, 2021г.