

Влияние длительного лечения препаратом Канефрон® Н на факторы риска мочевого кальциевого уролитиазом

А.А. Гайбуллаев, С.С. Кариев

Springer. Management of Urolithiasis

Уролитиаз – почечнокаменная болезнь, вызываемая образованием конкрементов в почках и эфферентных мочевых протоках вследствие веществ, образующих конкременты. Идиопатический кальциевый уролитиаз – наиболее распространенная форма заболевания. Современная фитотерапия может играть важную роль в первичной и вторичной профилактике камнеобразования. Комбинированный препарат растительного происхождения Канефрон® Н (капли: *Centaurii herba*, 1,8 г/100 мл; *Levistic radix*, 1,8 г/100 мл; *Rosmarini folium*, 1,8 г/100 мл; *Bionorica SE, Neumarkt/Германия*) одобрен в качестве лекарственного средства растительного происхождения. Целью данного исследования было изучение почечных факторов риска и активности камнеобразования у пациентов с идиопатическим кальциевым уролитиазом в течение длительной фитотерапии.

Тридцать два пациента с идиопатическим кальциевым уролитиазом получали дневную дозу растительного препарата 50 капель три раза в день в течение 2 мес. В следующем исследовании 18 пациентов с аналогичными критериями включения получали лечение в течение 4 мес. В обеих исследуемых группах прием комбинированного препарата растительного происхождения способствовал увеличению диуреза и повышению показателя рН мочи. Уже через 1 мес после лечения показатели камнеобразования (UFL) улучшились, что считается снижением риска. По сравнению с 2-месячным периодом наблюдения у пациентов, которые получали 4-месячное лечение, отмечено более выраженное улучшение наблюдаемых показателей. Нежелательные явления не наблюдались.

Уролитиаз (камни в почках или моче) – это образование конкрементов в почках и эфферентных мочевых протоках вследствие веществ, образующих конкременты. Оно часто связано с обычными приступами боли. В восточной части Европы и в Азии около 5% (в Узбекистане 4,5%) населения страдает от уролитиаза, встречаясь чаще у мужчин, чем у женщин. Частота рецидивов заболевания составляет 30%, поэтому экономические аспекты играют важную роль [1–3]. В соответствии с изложенным выше существует потребность в новой тактике лечения – долгосрочной профилактике камнеобразования [4, 5]. В Германии благодаря профилактике экономия расходов приблизилась к 170 млн евро в год. Кроме того, инвалидность снижается: 500 млн евро было сэкономлено на 60 000 случаев инвалидности с 5,8 млн нерабочих дней в год [1].

В настоящее время детали патофизиологии уролитиаза неизвестны. Факторы, приводящие к камнеобразованию, многочисленны: скопление мочи, инфекции, нарушение кровообращения, шрамы и метаболические изменения. Основная метаболическая аномалия при идиопатическом кальциевом уролитиазе – это гиперкальцинурия, обнаруживаемая у 30–40% пациентов [6–10]. Она встречается, например, после увеличения щитовидной железы, что приво-

дит к повышению уровня фосфатов и общей кальцификации или изолированному камнеобразованию. Идиопатический кальциевый уролитиаз диагностируют приблизительно у 70–80% пациентов в возрасте от 30 до 50 лет, он является

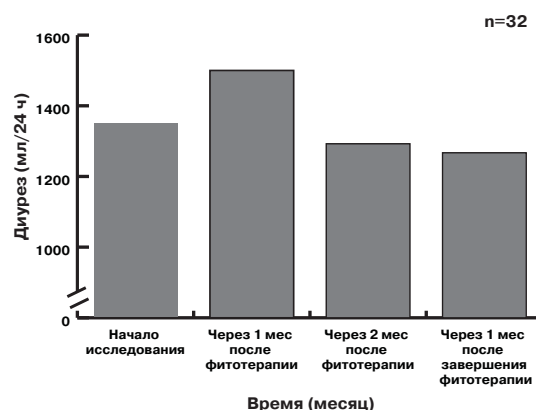


Рис. 1. Влияние на диурез в 1-й группе пациентов в течение 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

распространенной причиной временной или постоянной нетрудоспособности [4–6, 11, 12]. Рацион и качество пищи также играют немаловажную роль в образовании камней мочевой кислоты.

В настоящее время трихлортиазид является одним из наиболее предпочтительных лекарственных средств снижения выведения кальция, но при длительном применении существует высокий риск побочных эффектов [13]. В противном случае современное лечение травмами может быть альтернативой в первичной и вторичной долгосрочной профилактике камнеобразования у пациентов с высоким риском литогенеза. Растительные препараты должны быть способны, как минимум, изменить почечные факторы литогенеза (UFL), а также увеличить диурез. Хорошо известный комбинированный препарат растительного происхождения Канефрон® Н, содержащий золототысячник, корень любистка лекарственного и листья розмарина в качестве активных фармацевтических ингредиентов, связан с диуретическими [14, 15], спазмолитическими [16–18], противовоспалительными [19–22], противомикробными [23–29] и нефропротекторными свойствами [30]. Фитопрепарат одобрен как лекарственное средство растительного происхождения в Германии и Узбекистане и продается на рынке Германии уже более 35 лет. Его безопасность и эффективность применения изучали в нескольких исследованиях [30–37].

Цель исследования: изучение почечных факторов риска и активности камнеобразования у пациентов с идиопатическим кальциевым уролитиазом в течение длительного лече-

ния комбинированным препаратом растительного происхождения.

Кроме объема мочи и показателя рН, основными параметрами для оценки лечения были показатель риска Ар (СаОх), как детерминанта риска образования камней кальция оксалата, уровень кристаллурии (СУ, как функция молярного продукта СаОх и уровня цитрата в моче в ммоль/л) и показатель ионной активности (показатель Ар [СаОх]).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование безопасности и эффективности препарата растительного происхождения Канефрон® Н при длительной метафилактике камнеобразования проводили в Урологической клинике г. Ташкента (Медицинский институт последипломного образования). В период с марта 2008 г. до марта 2009 г. были отобраны 32 взрослых пациента с идиопатическим кальциевым уролитиазом. В исследование были включены больные с неосложненным уролитиазом и пациенты, проживающие в подобных условиях (городское население) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст составил 36,3±2,1 года). Пациенты были распределены на две группы: 1-й группе (n=32) больных терапию проводили 2 мес, 2-й группе (n=18) – 4 мес.

В зависимости от течения заболевания пациентов разделили на три типа кальциевого уролитиаза:

- Ко (с первичным образованием камней без остаточных камней или фрагментов);
- Коос (с первичным образованием камней с остаточными камнями или фрагментами);
- Ру (с рецидивирующим камнеобразованием и умеренным течением заболевания и без остаточных камней или фрагментов) [38].

Комбинированный препарат растительного происхождения Канефрон® Н принимали ежедневно по 50 капель три раза в день в течение 2 мес. Из-за сезонных изменений в размерах диуреза данные собирали только в холодное время года (осень, зима, весна), чтобы обеспечить правильную интерпретацию. Во время летнего сезона высокие температуры в Узбекистане могут привести к резкому снижению выделяемой мочи.

Каждому участнику дали устные и письменные инструкции о сборе образцов мочи. Контроль динамики диуреза выполняли с помощью дневников диуреза пациентов (неправильный сбор мочи исключали). Пациентов также проинструктировали, как правильно собирать образцы во время обычного рациона и избегать медицинского лечения, которое может повлиять на данные анализа мочи. Ежедневное потребление жидкости каждого пациента также учитывали (с помощью дневников).

Следующее исследование Канефрона Н в течение 4 мес проводили с зимы 2009 г. до весны 2010 г. 18 пациентов, которые соответствовали тем же критериям включения, что и в предыдущей группе, проводили исследование на предмет аналогичных параметров, определяемых до и во время лечения препаратом растительного происхождения. Наблюдение проводили через 1 и 1,5 мес после завершения лечения.

Все образцы собирали в специальные банки, содержащие заданное количество тимола в качестве консерванта (5% тимола в изопропанол, 10 мл для банки объемом 2 л) и хранили при прохладной температуре (<8 °С) во время периода сбора. С целью минимизации доаналитических ошибок анализ мочи проводили сразу после окончания сбора мочи.

Тщательно контролируемые параметры факторов литогенеза включали динамику ежедневного диуреза (мл/24 ч), показатель рН мочи и выведение с мочой кальция (Са; ммоль/24 ч), магния (Mg; ммоль/л), оксалата (Ох; ммоль/л) и цитрата (Cit; ммоль/л). Клинико-химические параметры [39] были проанализированы с помощью известных методов [39]. С помощью сбора свежей мочи, полученной естественным путем, определяли рН мочи. Кислотность мочи определяли ионометрическим методом (EV-74; стеклянный электрод). Показатели уровня кристаллурии (СУ, как функция молярного продукта СаОх и уровня цитрата в моче в ммоль/л) и показатель ионной активности СаОх – Ар (СаОх) были выбраны как критерии оценки активности камнеобразования.

Оценка продуктов ионной активности кальция оксалата (показатель Ар [СаОх]) [40] получена с помощью формулы Показатель Ар (СаОх) = 1,9 × Са^{0,84} × Cit^{0,22} × Mg^{0,12} × объем мочи¹⁰³ (Са, Mg, Ох, и Citg выражены в ммоль/24 ч, объем мочи в литрах). Оценку минерального обмена проводили с помощью аппарата Humalyzer 2000 (Human GmbH, Германия) реагентами этой же компании. Все параметры определяли до и во время лечения и каждые 10 дней во время наблюдения.

Расчет значимости по сравнению с исходными значениями проводили эксплоративно на уровне 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1-я группа (лечение 2 мес)

Канефрон® Н показал умеренно диуретический эффект, увеличив диурез в среднем на 14,2% (рис. 1). Значительное увеличение наблюдали с 10-го дня лечения. Максимальный уровень был достигнут в конце 1-го месяца лечения (19,8%; p<0,05). Диурез на 2-м месяце приема препарата был ниже, чем в начале. После прекращения лечения ежедневный объем мочи далее снижался.

Таблица 1

Параметры функционирования мочевой системы в 1-й группе (n=32) в течение 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

Параметр	Начало исследования	Через 1 мес после фитотерапии	Через 2 мес после фитотерапии	Через 3 мес после фитотерапии	Через 4 мес после фитотерапии	Через 1 мес после завершения фитотерапии	Через 1,5 мес после завершения фитотерапии
Показатель рН	5,58±0,65	6,51±0,08	6,19±0,05	6,22±0,08	6,16±0,06	5,60±0,05	5,57±0,05
Кальций (ммоль/24 ч)	135,00±3,46	130,50±3,23	125,85±2,69	121,50±2,89	122,85±4,14	127,52±3,31	131,10±3,58
Оксалат (ммоль/л)	67,74±3,34	60,94±2,81	64,02±3,48	58,91±3,91	56,81±2,22	61,90±2,37	68,48±2,99
Магний (ммоль/л)	61,44±3,08	69,13±3,44	67,45±3,35	72,95±3,55	70,46±3,22	63,07±3,70	62,45±4,39
Цитрат (ммоль/л)	1,86±0,04	1,78±0,03	1,69±0,03	1,73±0,02	1,71±0,02	1,78±0,02	1,76±0,02

Примечание: * – значительный при p<0,05.

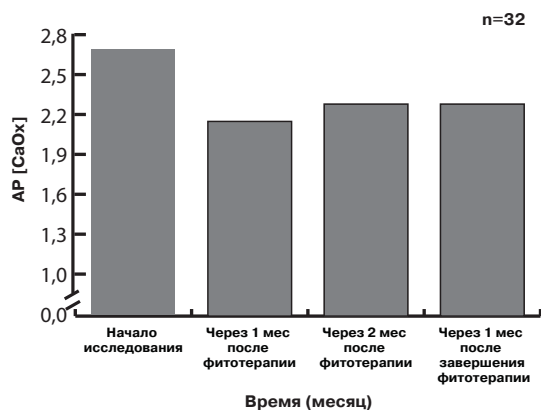


Рис. 2. Показатель риска AP [CaOx] камнеобразования в 1-й группе в течение 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

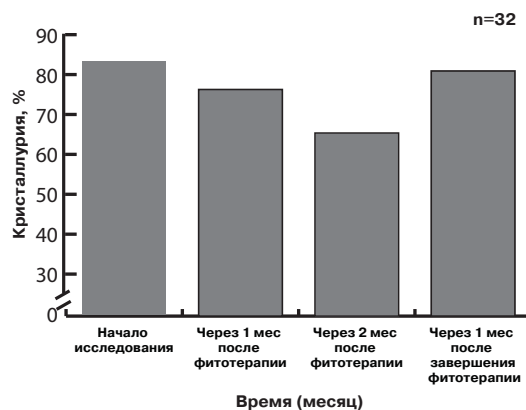


Рис. 3. Влияние на уровень кристаллурии в 1-й группе в течение 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

В табл. 1 представлены изменения в параметрах мочевой функции во время лечения (рН; Са [пмоль/24 ч]; оксалат [пмоль/л]; магний [пмоль/л]; и цитрат [пмоль/л]) в 1-й группе.

Показатель рН значительно увеличился в течение 1 мес лечения с $5,64 \pm 0,04$ до $6,25 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) и оставался неизменным по сравнению с исходным уровнем через 2 мес. Через 1 мес после прекращения лечения показатель рН мочи снизился до исходного уровня.

Выведение с мочой оксалата снизилось значительно во время лечения с $77,0 \pm 1,55$ пмоль/л до $62,01 \pm 2,73$ пмоль/л, ($p < 0,05$) и оставалось на этом уровне через 1 мес после прекращения лечения. По сравнению с исходным уровнем выведение магния с мочой увеличилось с $58,01 \pm 2,51$ пмоль/л до $69,5 \pm 2,31$ пмоль/л ($p < 0,05$) в течение месяца лечения и оставалось на этом уровне до второго месяца лечения. После прекращения лечения выведение магния снизилось до исходного уровня. Выведение с мочой кальция и лимонной кислоты имело незначительную тенденцию к снижению.

Фактор Ар (СаОх) как показатель риска камнеобразования значительно снизился в первые 4 нед лечения: с $2,69 \pm 0,09$ до $2,162 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) и оставался сниженным по сравнению с исходным уровнем еще через 1 мес лечения ($2,29 \pm 0,07$) и после прекращения лечения через 1 мес наблюдения ($2,267 \pm 0,091$) (рис. 2).

Отмечали значительное снижение уровня кристаллурии ($p < 0,05$): эффект, наблюдаемый через месяц лечения, еще больше увеличился через 2 мес лечения. После прекращения лечения эффект почти не наблюдали (рис. 3).

2-я группа (лечение 4 мес)

У пациентов с длительностью терапии 4 мес увеличение диуреза определяли через 1, 3 и 4 мес лечения ($p < 0,05$). Такое увеличение все еще отмечали через 1 мес наблюдения. Меньший диуретический эффект наблюдали через 2 мес лечения (рис. 4).

В табл. 2 представлены изменения в параметрах функции мочевой системы во время лечения (рН; Са [пмоль/24 ч]; оксалат [пмоль/л]; магний [пмоль/л]; и цитрат [пмоль/л]) во 2-й группе пациентов.

Во время всего 4-месячного курса лечения рН мочи был повышен и оставался таким во время лечения. После прекращения лечения он снизился до исходного уровня.

За 4 мес терапии наблюдали постепенное снижение выведения кальция, оксалата и цитрата в каждый месяц лечения, что вернулось на прежний уровень после прекращения лечения.

На момент последнего осмотра через 1,5 мес после прекращения лечения выведение кальция было немного сниженным по сравнению с исходным. Выведение магния с мочой увеличилось во время лечения, причем максимальный уровень был достигнут через 3 мес; большее увеличение выведения не наблюдали через 4 мес лечения. После прекращения лечения выведение магния вернулось почти до исходного показателя.

За 4 мес лечения оба показателя литогенеза постоянно были снижены с максимальным снижением через 4 мес (Ар [СаОх]) или 3 мес (СУ). Показатель Ар (СаОх) был снижен через 1 мес после прекращения лечения и вернулся на прежний уровень через 1,5 мес. Показатель СУ оставался сниженным до последнего контрольного визита через 1,5 мес.

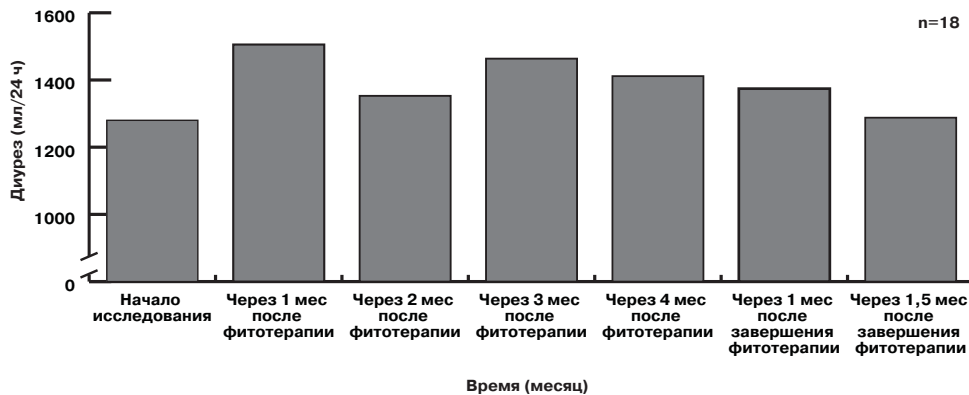


Рис. 4. Влияние на диурез во 2-й группе в течение 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

Параметры функционирования мочевой системы во 2-й группе в течение 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

Параметр	Начало исследования	Через 1 мес после фитотерапии	Через 2 мес после фитотерапии	Через 3 мес после фитотерапии	Через 4 мес после фитотерапии	Через 1 мес после завершения фитотерапии	Через 1,5 мес после завершения фитотерапии
Показатель рН	5,58±0,65	6,51±0,08	6,19±0,05	6,22±0,08	6,16±0,06	5,60±0,05	5,57±0,05
Кальций (пмоль/24 ч)	135,00±3,46	130,50±3,23	125,85±2,69	121,50±2,89	122,85±4,14	127,52±3,31	131,10±3,58
Оксалат (пмоль/л)	67,74±3,34	60,94±2,81	64,02±3,48	58,91±3,91	56,81±2,22	61,90±2,37	68,48±2,99
Магний (пмоль/л)	61,44±3,08	69,13±3,44	67,45±3,35	72,95±3,55	70,46±3,22	63,07±3,70	62,45±4,39
Цитрат (пмоль/л)	1,86±0,04	1,78±0,03	1,69±0,03	1,73±0,02	1,71±0,02	1,78±0,02	1,76±0,02

Результаты 1-й и 2-й исследуемых групп показали хороший диуретический эффект (рис. 1, 4), сопровождаемый повышением показателя рН мочи (рис. 1, 2). Такие показатели отмечали во время лечения; после прекращения лечения оба параметра вернулись до исходного уровня через 1 или 1,5 мес. У здоровых людей стандартный уровень рН составляет 4,6–7,5 в зависимости от количества потребленных животных белков и овощей. У пациентов с уролитиазом рН мочи уровень рН должен быть повышенным для предотвращения риска литогенеза. Именно такой эффект был достигнут во время лечения в обеих исследуемых группах.

Оксалат мочи – один из основных факторов риска образования мочевых камней у пациентов с кальциевым уролитиазом. Кроме того, лимонная кислота способна образовывать комплексы с кальцием в моче, снижая концентрацию кальция. Это подавляет спонтанное и гетерогенное образование центров кристаллизации CaOx. В нормальных условиях >50% ионизированного кальция мочи связывается цитратом в организме. В ходе аналитических исследований выявлено, что при камнеобразовании присутствует низкий (сниженный) уровень цитрата в моче, что приводит к повышенному уровню кальция в моче [41–43]. В исследовании выведение кальция, оксалата и цитрата (таб. 1, 2) постепенно снижалось во время лечения параллельно с повышением магния. Сравнение 2-месячного и 4-месячного исследований показывает, что длительное лечение, очевидно, приводит к более длительному повышению выведения этих солей, так что даже через 1,5 месяца все еще наблюдается небольшой эффект.

Магний в моче может предотвратить образование мочевых камней, одновременно являясь комплексообразователем и ингибитором камнеобразования. В исследуе-

мых группах выведение магния увеличилось и оставалось на таком уровне даже во время наблюдения (см. табл. 1, 2).

Результаты исследования продемонстрировали значительный эффект в отношении показателей литогенеза Ap [CaOx] и CU (рис. 2, 3 и рис. 5,6 соответственно). После прекращения лечения показатель Ap (CaOx) снизился через 1 мес (и вернулся на исходный уровень через 1,5 мес во 2-й группе пациенток). Показатель CU вернулся до исходного уровня через 1 мес после прекращения лечения у пациентов 1-й группы, но оставался сниженным даже через 1,5 мес после прекращения 4-месячного лечения.

В отношении многофакторной обусловленности камнеобразования препарат Канефрон® Н способен повлиять на более чем одно условие при (кальциевом) уролитиазе. По сравнению с 2-месячным лечением продление терапии до 4 мес продемонстрировало надежное снижение кальциурии и оксалурии. После прекращения 4-месячного лечения уровни кальциурии и оксалурии оставались ниже по сравнению с 2-месячным курсом лечения. Этот дополнительный положительный эффект свидетельствует, что лечение необходимо повторять. Это может улучшить эффективность и определенно снижает расходы на лечение.

В географических регионах с сухим и горячим континентальным климатом повышение диуреза у пациентов с уролитиазом является наиболее важной задачей. Повышение диуреза способствует снижению факторов камнеобразования. В приведенных выше климатических условиях увеличение расхода жидкости (суточное количество жидкости: 2,51–3,01 л по рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) [13]) не является достаточным. Таким образом, существует необходимость в дополнительной стимуляции

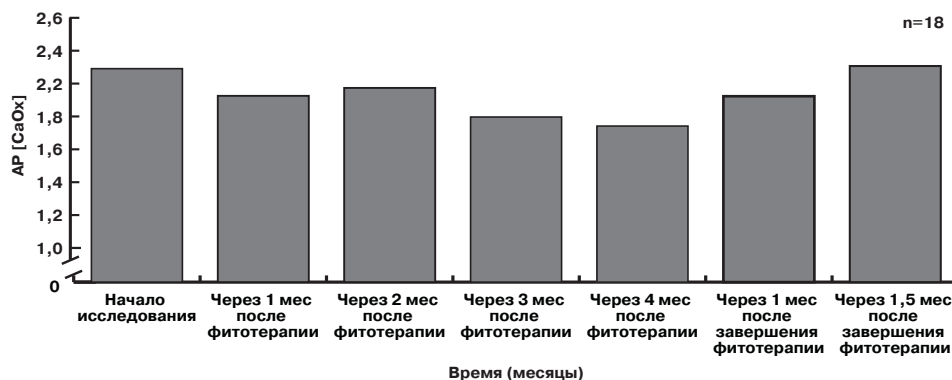


Рис. 5. Показатель Ap (CaOx) во 2-й группе в течение 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

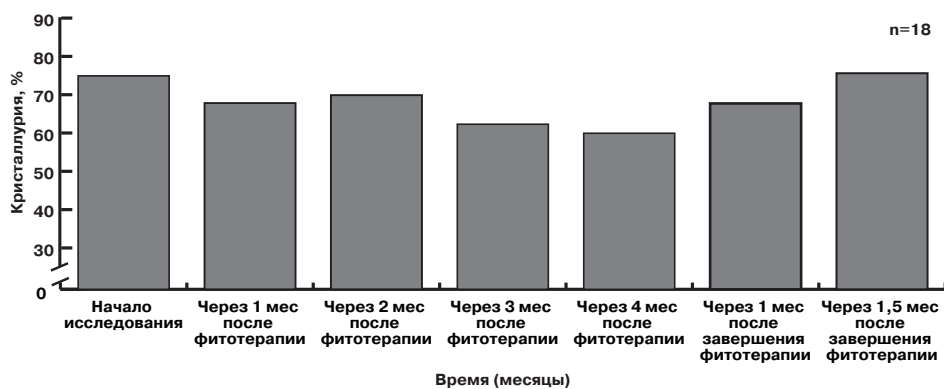


Рис. 6. Изменения в уровне кристаллурии во 2-й группе в течение 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

диуреза. Лекарственные препараты растительного происхождения с мочегонными свойствами – это выход из ситуации. На наш взгляд, перенасыщение мочи камнеобразующими компонентами способствует не только их повышенной экскреции почками, но и значительному снижению объема мочи в жаркое время года. Исследованный комбинированный препарат растительного происхождения, очевидно, способен улучшить несколько факторов, препятствующих образованию камней кальция, например, увеличение диуреза, рН мочи и экскреции магния с мочой. Изменения в мочеотделении стали более заметно проявляться после длительного лечения в течение 4 мес. Кроме того, уменьшение выведения факторов, способствующих образованию камней (Са, Ох) наблюдается после 4-месячного курса. По этой причине следует принять во внимание, что растительные лекарственные средства не только обладают мочегонными свойствами, но также имеют возможность влиять на салниурез (увеличение экскреции ионов).

После окончания терапии диурез был выше в сравнении с исходным уровнем в обеих группах. Такой длительный мочегонный эффект характерен для травяных мочегонных средств.

Для обеспечения устойчивого увеличения диуреза у больных с мочекаменной болезнью, а также с учетом данных в опубликованных исследованиях рекомендуется лечение с перерывами.

ВЫВОДЫ

Прием растительного препарата Канефрон® Н в случаях кальциевого уролитиаза является безопасным. Во время исследования никаких побочных реакций выявлено не было.

Основываясь на результатах исследования, мы рекомендуем длительный курс лечения препаратом Канефрон® Н пациентам с мочекаменной болезнью типов Ко, Коос и Ру. Длительное применение растительного препарата заметно влияет на факторы, которые способствуют образованию камней. Такое многофакторное влияние считается пригодным для профилактики рецидивов. Эффективность лекарственных средств растительного происхождения следует оценивать с длительным последующим наблюдением результатов метафилактики. Основываясь на нашем опыте в урологической практике, мы считаем результаты исследований многообещающими.

(Список литературы находится в редакции)