

Влияние длительного лечения препаратом Канефрон® Н на почечные факторы риска, связанные с идиопатическим кальциевым уролитиазом

А.А. Гайбуллаев, С.С. Кариев

Springer Medizin, 2011

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; Levistici radix, 1,8 г/100 мл; Rosmarini folium, 1,8 г/100 мл; Bionorica SE, Neumarkt/Германия) уже одобрен в качестве лекарственного средства растительного происхождения. Целью данного исследования было изучение почечных факторов риска и активности камнеобразования у пациентов с идиопатическим кальциевым уролитиазом во время 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 привел к 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 получили 4-месячное лечение, отмечено еще 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. Это заболевание встречается чаще у мужчин, чем у женщин. Частота рецидивов составляет 30%. Поэтому экономические аспекты играют важную роль и на данный момент обсуждаются [1–3]. В соответствии с изложенным выше существует потребность в новой тактике лечения – долгосрочной профилактике камнеобразования [4, 5]. В Германии благодаря (вторичной) профилактике экономия расходов приблизилась к 170 млн евро в год. Кроме того, расходы времени отсутствуют, так как инвалидность снижается: 500 млн евро было сэкономлено на 60 000 случаев инвалидности с 5,8 млн нерабочих дней в год [1].

На данный момент неизвестны детальные данные о патофизиологии уролитиаза. 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 встречается приблизительно у 70–80% пациентов в возрасте от 30 до 50 лет, является распространенной причиной временной или постоянной нетрудоспособности [4–6, 11, 12]. Факторы питания также играют немаловажную роль в образовании камней мочевой кислоты.

На данный момент трихлортиазид является одним из наиболее предпочтительных средств снижения выведения кальция, но при длительном применении существует высокий риск развития побочных эффектов [13]. В противном случае современное лечение травами может быть альтернативой в первичной и вторичной долгосрочной профилактике камнеобразования у пациентов с высоким риском развития 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. Безопасность и эффективность его изучали в нескольких исследованиях [30–37].

Целью данного исследования было изучение почечных факторов риска и активности камнеобразования у пациентов с идиопатическим кальциевым уролитиазом во время длительного лечения комбинированным препаратом растительного происхождения. Кроме объема мочи и показателя рН, основными параметрами для оценки лечения были показатель риска Ар (CaOx) как детерминанта риска образования камней каль-

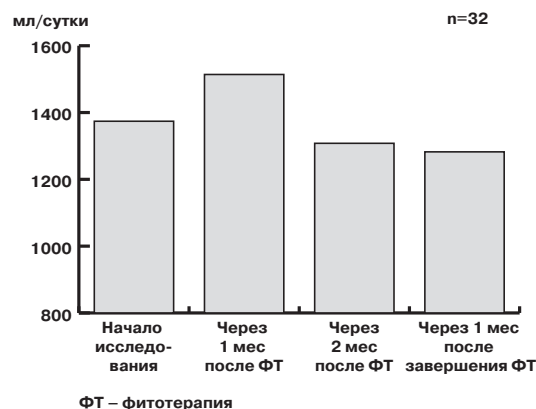


Рис. 1. Влияние на диурез в группе 1 во время 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

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

Параметр	Начало исследования	Через 1 мес после фитотерапии	Через 2 мес после фитотерапии	Через 1 мес после завершения фитотерапии
Показатель pH	5,64±0,04	6,25±0,04	5,99±0,03	5,60±0,03
Кальций (пмоль/24 ч)	140,00±2,09	136,03±3,38	130,00±3,13	140,03±2,87
Оксалат (пмоль/л)	77,00±1,55	62,01±2,73*	71,02±2,12	66,21±2,42
Магний (пмоль/л)	58,01±2,51	69,50±2,31*	71,00±2,00	62,02±2,09
Цитрат (пмоль/л)	1,80±0,24	1,80±0,02	1,71±0,03	1,74±0,02

* значительный при $p < 0,05$.

ция оксалата, уровень кристаллурии (CU, как функция молярного продукта CaOx и уровня цитрата в моче в ммоль/л) и показатель ионной активности (показатель Ap [CaOx]).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование безопасности и эффективности препарата растительного происхождения Канефрона 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. Больные с неосложненным уролитиазом были включены в исследование, а также пациенты, проживающие в подобных условиях (городское население). 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) и Ру (с рецидивирующим камнеобразованием и умеренным течением заболевания и без остаточных камней или фрагментов) [38].

Средний возраст больных составил 36,3±2,1 года (18–65 лет). Комбинированный препарат растительного происхождения применяли как единственное терапевтическое средство в ежедневной дозе 50 капель три раза в день в течение 2 мес. Из-за сезонных изменений в величине диуреза данные собирали только в холодное время года (осень, зима, весна), чтобы обеспечить правильную интерпретацию; а 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 научили собирать образцы во время обычного рациона и избегать медицинского лечения, которое может повлиять на данные анализа мочи. Ежедневное потребление жидкости каждого пациента также учитывалось (с помощью дневников).

Следующее исследование Канферона Н в течение 4 мес проводили с зимы 2009 г. до весны 2010 г. у 18 пациентов, которые соответствовали тем же критериям включения, что и в предыдущей группе, или 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 изопропаноле, 10 мл для банки объемом 2 л) и хранили при прохладной температуре ($< 8^{\circ}\text{C}$) во время периода сбора. С целью минимизации доаналитических ошибок анализа мочи проводили сразу после окончания сбора мочи.

Тщательно контролируемые параметры факторов литогенеза включали динамику ежедневного диуреза (мл/24 ч), по-

казатель pH мочи и выведение с мочой кальция (Ca; пмоль/24 ч), магния (Mg; пмоль/л), оксалата (Ox; пмоль/л) и цитрата (Cit; пмоль/л). Клинико-химические параметры [39] были проанализированы с помощью известных методов [39]. pH мочи определяли с помощью сбора свежей мочи, полученной естественным путем. Кислотность мочи определяли ионометрическим методом (EV-74; стеклянный электрод). Показатели уровня кристаллурии (CU как функция молярного продукта CaOx и уровня цитрата в моче в ммоль/л) и показатель ионной активности CaOx – Ap (CaOx) были выбраны как критерии оценки активности камнеобразования.

Оценка продуктов ионной активности кальция оксалата (показатель Ap [CaOx]) [40] получена с помощью формулы. Показатель Ap (CaOx) = $1,9 \cdot \text{Ca}^{0,84} \cdot \text{Cit}^{0,22} \cdot \text{Mg}^{0,12} \cdot \text{объем мочи}^{1,03}$ (Ca, Mg, Ox, и Citr выражены в пмоль/24 ч, объем мочи в литрах). Оценку минерального обмена проводили с помощью аппарата Humalyzer 2000 (Human GmbH, Германия) с реагентами от Human GmbH (Германия). 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

Группа 1 (лечение 2 мес)

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

В табл. 1 представлены изменения в параметрах мочевой функции во время лечения (pH; Ca [пмоль/24 ч]; оксалат [пмоль/л]; магний [пмоль/л]; и цитрат [пмоль/л]) в группе 1 из 32 пациентов и длительность лечения 2 мес.

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

Выведение с мочой оксалата снизилось значительно во время лечения с 77,0±1,55 пмоль/л до 62,01±2,73 пмоль/л, ($p < 0,05$) и оставалось на этом уровне через месяц после прекращения лечения. По сравнению с исходным уровнем выведение магния с мочой значительно увеличилось с 58,01±2,51 пмоль/л до 69,5±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. Как выведение с мочой кальция, так и лимонной кислоты, имело тенденцию (незначительную) к снижению.

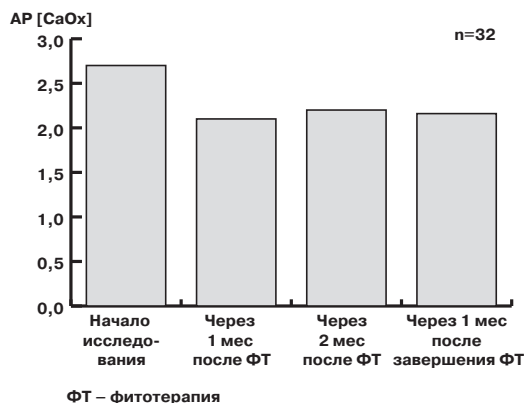


Рис. 2. Показатель риска AP [CaOx] камнеобразования в группе 1 в течение 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

Фактор AP (CaOx) 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).

Наблюдалось значительное снижение уровня кристаллурии ($p < 0,05$); эффект, наблюдаемый через месяц лечения, еще больше увеличился через 2 мес лечения; а на момент наблюдения после прекращения лечения эффекта почти не наблюдалось (рис. 3).

Группа 2 (лечение 4 мес)

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

В табл. 2 представлены изменения в параметрах функции мочевой системы во время лечения (рН; Са [ммоль/24 ч]; оксалат [ммоль/л]; магний [ммоль/л]; цитрат [ммоль/л]) в группе 1 из 18 пациентов и длительностью лечения 4 мес.

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.

Во время 4 мес лечения наблюдалось постепенное снижение выведения кальция, оксалата и цитрата в каждый месяц

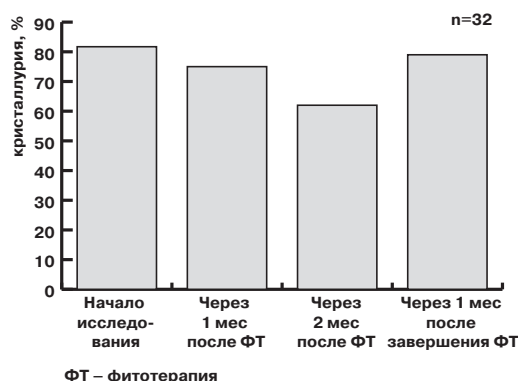


Рис. 3. Влияние на уровень кристаллурии в группе 1 в течение 2 мес фитотерапии и через 1 мес после прекращения лечения

лечения, что вернулось на прежний уровень после прекращения лечения.

Даже 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 наблюдалось через 4 мес лечения. После прекращения лечения выведение магния вернулось почти до исходного показателя.

Во время этих 4 мес лечения оба показателя литогенеза постоянно были сниженными с максимальным снижением через 4 мес (AP [CaOx]) или 3 мес (CU). Показатель AP (CaOx) был сниженным через 1 мес после прекращения лечения и вернулся на прежний уровень через 1,5 мес. Показатель CU оставался сниженным до последнего контрольного визита через 1,5 мес.

Результаты пациентов обеих исследуемых групп, которым проводили лечение 2 или 4 мес показали хороший диуретический эффект (рис. 1, 4), сопровождаемый повышением показателя рН мочи (рис. 1, 2). Эти эффекты наблюдались во время лечения; после прекращения лечения оба параметра вернулись к исходному уровню 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 должен быть повышенным для предотвращения риска литогенеза; такой

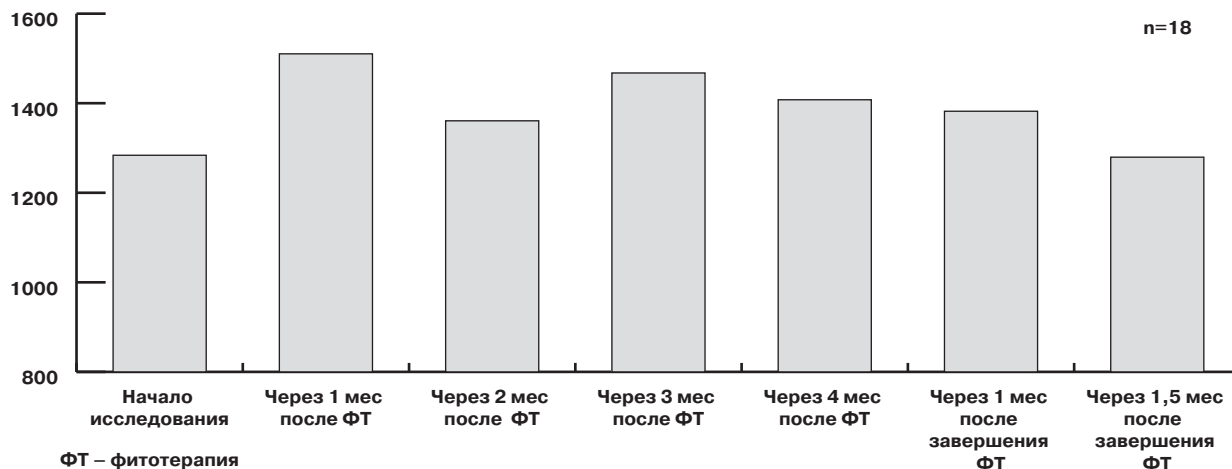


Рис. 4. Влияние на диурез в группе 2 в течение 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

Параметры функционирования мочевой системы в группе 2 (n=18) 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

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 СаОх. В нормальных условиях >50% ионизированного кальция мочи связывается цитратом в организме. В ходе аналитических исследований выявлено, что при камнеобразовании отмечается низкий (сниженный) уровень цитрата в моче, что приводит к повышенному уровню кальция в моче [41–43]. В нашем исследовании выведение кальция, оксалата и цитрата (табл. 1, 2) постепенно снижалось во время лечения параллельно с повышением магния. При сравнении 2-месячного и 4-месячного исследований установлено, что длительное лечение, очевидно, приводит к более длительному повышению выведения этих солей, так что даже через 1,5 мес все еще наблюдается небольшой эффект.

Магний в моче может предотвратить образование мочевых камней, одновременно являясь комплексообразователем и ингибитором камнеобразования. В обеих исследуемых группах выведение магния увеличилось и оставалось на таком уровне даже во время наблюдения (см. табл. 1, 2).

Обе исследуемые группы продемонстрировали значительный и растущий эффект в отношении показателей литогенеза Ар [СаОх] и СУ (рис. 2, 3 и рис. 5,6 соответственно). После прекращения лечения показатель Ар (СаОх) снизился через 1 мес (и вернулся к исходному уровню через 1,5 мес в

4-месячном исследовании). Показатель СУ достиг исходного уровня через 1 мес после прекращения лечения в 2-месячном исследовании, но оставался сниженным даже через 1,5 мес после прекращения 4-месячного лечения.

В отношении многофакторной обусловленности камнеобразования Канефрон® Н способен повлиять на более чем одно условие при (кальциевом) уролитиазе. В сравнении с 2-месячным лечением продление терапии до 4 мес продемонстрировало надежное снижение кальциурии и оксалурии. После прекращения 4-месячного лечения уровень кальциурии и оксалурии оставались ниже, чем исходные более длительное время по сравнению с 2-месячным курсом лечения. Этот дополнительный положительный эффект свидетельствует, что лечение необходимо повторять. Это может повысить 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 по рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) [13]) не является достаточным. Таким образом, существует необходимость в дополнительной стимуляции диуреза. Во многих случаях 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

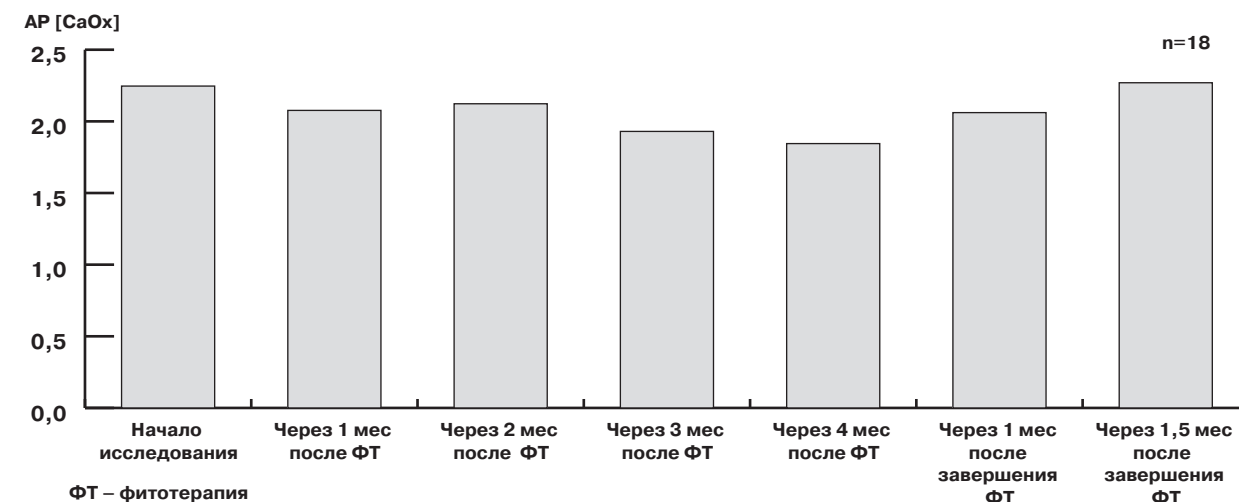


Рис. 5. Показатель Ар (СаОх) в группе 2 в течение 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

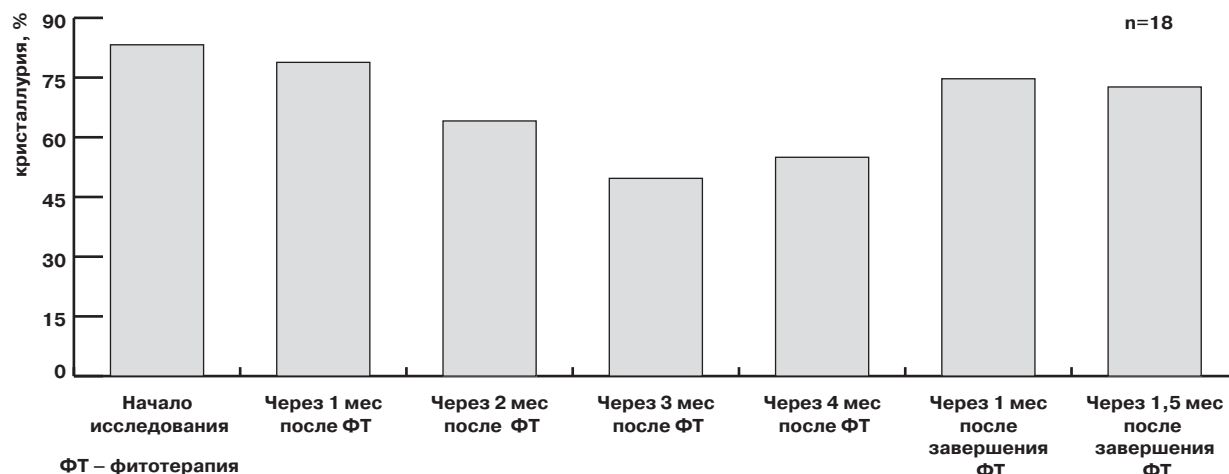


Рис. 6. Изменения в уровне кристаллурии в группе 2 во время 4 мес фитотерапии и через 1 и 1,5 мес после прекращения лечения

объема мочи в жаркое время года. Исследованный комбинированный препарат растительного происхождения, очевидно, способен улучшить несколько факторов, препятствующих образованию камней кальция, например, увеличить диурез, 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 могут влиять на салиурез (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 пациентов с мочекаменной болезнью, а также с учетом данных в опубликованных исследованиях рекомендуется лечение с перерывами.

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

Основываясь на результатах нашего исследования, мы рекомендуем длительный курс лечения препаратом Канефрон® Н у пациентов с мочекаменной болезнью типов Ко, Коос и Ру. Длительное применение растительного препарата заметно влияет на несколько факторов, способствующих образованию камней. Такое многофакторное влияние считается пригодным для профилактики рецидивов. Эффективность лекарственных средств растительного происхождения следует оценивать с длительным последующим наблюдением результатов метафилактики. Конечно, было бы интересно подкрепить результаты нашего исследования данными крупных исследовательских групп и/или данными долгосрочных контролируемых исследований в целях получения более детальной информации о тенденции к снижению литогенеза в связи с воздействием лекарственных средств растительного происхождения. Однако, основываясь на нашем опыте в урологической практике, мы считаем результаты исследований многообещающими.

Список литературы находится в редакции

Статья поступила в редакцию 26.02.2013