

# Применение уроантисептиков при лечении заболеваний мочевыделительной системы в период беременности

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2013, 10 січня [Електронна публікація] | www.umj.com.ua

В статье представлены современные данные о распространенности, патогенезе, последствиях заболеваний мочевыделительной системы в период беременности; рассмотрены основные принципы применения уроантисептиков в этот период, приведена доказательная база.

**Ключевые слова:** заболевания мочевыделительной системы, беременность, гестационный пиелонефрит, гестоз.

Заболевания мочевыделительной системы стабильно удерживают одно из лидирующих мест среди всех экстрагенитальных патологий в период беременности. Частота развития пиелонефрита (гестационного, то есть впервые возникшего в период беременности, или обострения хронического, диагностированного до наступления беременности) достигает 10–12% (Тареева И.Е. (ред.), 2000).

Повышение распространенности заболеваний почек и мочевыводящих путей в период беременности обусловлено тем, что, начиная с I триместра, в мочевыделительной системе женщины развиваются некоторые структурно-функциональные изменения, обусловленные анатомической близостью к репродуктивной системе, нейрогенными и гормональными факторами (в частности, действием эстрогенов, прогестерона). Выраженность этих изменений нарастает в течение всей беременности, достигая максимума к концу III триместра (табл. 1) (Гуменюк Е.Г., 2005). При этом гестационный пиелонефрит у прежде относительно здоровых женщин чаще всего диагностируют на сроке 22–28 нед беременности (Серов В.Н., Тютюнник В.Л., 2008).

Такие заболевания оказывают негативное влияние как на течение беременности, так и на ее исход, а также на процесс родов, послеродовой период и состояние новорожденного. К на-

иболее частым осложнениям почечной патологии у беременных относят анемию (35–70%), гестоз (до 40%), прерывание беременности в различные сроки или преждевременные роды (15–20%), плацентарную недостаточность (25–30%), внутриутробную гипоксию плода (30–40%), задержку внутриутробного развития плода (12–15%) и т.д. (Тареева И.Е. (ред.), 2000). Значительную опасность представляет собой сочетание заболеваний мочевыделительной системы и гестозов. У 25% женщин, погибших от гестоза, при патологоанатомическом исследовании выявлены фоновые заболевания почек: хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, опущение почек с пиелоктазией, аномалии развития почек, нефролитиаз и др.

Краеугольным камнем этой взаимосвязи является почечная гипертензия, которую диагностируют у 20% беременных с пиелонефритом (Репина М.А. и соавт., 2006).

## Фитотерапия при заболеваниях почек у беременных и фитониринг

Терапия любых заболеваний в период беременности, в том числе и осложнений беременности, сопряжена с некоторыми сложностями. Прежде всего, применение многих традиционных лекарственных средств ограничено сроком беременности, наличием сопутствующих заболеваний и т.д. Обязательным при назначении терапии является учет потенциального вредного влияния на развивающийся плод, а также всех побочных эффектов при применении препаратов, требующих возможной последующей корректирующей терапии.

К основным принципам терапии острого гестационного пиелонефрита относятся: своевременная антибактериальная терапия (эмпирическая и этиотропная), длительное лечение растительными уросептиками, при необходимости – восстановление

Таблица 1

Изменения мочевыделительной системы в период беременности (по Медведь В.И. и соавт., 2003; Гуменюк Е.П., 2005)

Орган мочевыделительной системы	Изменения
Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации</li> <li>• ↑ pH мочи (относительное ощелачивание)</li> <li>• ↑ объема</li> <li>• дилатация чашечно-лоханочного аппарата</li> <li>• ↓ скорости опорожнения лоханок</li> <li>• лоханочно-почечный рефлюкс</li> </ul>
Мочеточник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ диаметра (преимущественно в верхней и средней трети, чаще справа)</li> <li>• ↑ длины и извилистости</li> <li>• гипертрофия мышечных волокон стенки мочеточника в нижней его трети</li> <li>• ↑ емкости</li> <li>• ↓ перистальтики</li> <li>• ↓ скорости продвижения мочи</li> <li>• механическое сдавливание мочеточников маткой, яичниковыми венами</li> </ul>
Мочевой пузырь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тенденция к неполному опорожнению мочевого пузыря</li> <li>• везикоуретральный рефлюкс</li> </ul>
Уретра	<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение тонуса</li> <li>• ослабление сфинктера уретры (облегчение восходящего распространения инфекции)</li> </ul>

ние нарушенного пассажа мочи (катетеризация, стентирование мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия). В комплексе также проводятся инфузионная, дезинтоксикационная, седативная, десенсибилизирующая, симптоматическая терапия, витаминотерапия и др. Кроме того, необходимо тщательное наблюдение за течением беременности, состоянием плода, профилактика гипоксии и гипотрофии плода. При этом возможности лекарственной терапии у беременных, особенно в I триместре, существенно ограничены. В I триместре беременности, то есть в период органогенеза, для предотвращения повреждающего влияния на эмбрион из антибактериальных средств применяются обычно малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, а также растительные уросептики (Серов В.Н., Тютюнник В.Л., 2008).

Высокая частота рецидивирования заболеваний мочевыделительной системы у беременных, недостаточная эффективность антибактериальной терапии (как следствие поливалентной антибиотикорезистентности), нецелесообразность, а зачастую и невозможность повторных курсов антибактериальной терапии, а также распространенности аллергических реакций являются основанием для широкого применения в качестве профилактической и поддерживающей терапии препаратов растительного происхождения (Фофанова И.Ю., 2004).

При этом нельзя оставить без внимания тот факт, что, несмотря на сравнительно меньшее число побочных эффектов и лучшую переносимость фитотерапии в целом, растительное происхождение сырья еще не является гарантией достаточной его эффективности и безопасности, особенно когда речь идет о применении такого препарата у беременных пациенток.

Одним из существенных недостатков растительных лекарственных средств является трудность стандартизации: из-за отличий в условиях выращивания, времени сбора сырья растения могут содержать различные концентрации активных действующих веществ. Есть и определенные проблемы, связанные с технологиями приготовления экстрактов: водные экстракты, преимущественно применяемые в традиционной фитотерапии, не позволяют извлечь в полной мере необходимые компоненты из растительного сырья. Помимо того, сырье для фитопрепаратов, выращенное в экологически неблагоприятных регионах, может быть загрязнено такими токсичными для человека поллютантами, как пестициды, соли тяжелых металлов и др.

Избежать подобных недостатков при производстве фитопрепаратов позволяет применение концепции фитониринга (phytoneering; от phyton – растение и engineering – инженерия, разработка, технология), позволяющей получить фитопрепарат с тщательно выверенной и строго регламентированной активностью действующих веществ в единице продукта. Указанная концепция подразумевает изучение растительных действующих веществ и их дальнейшее развитие с помощью инновационных технологических процессов и современных методов исследования. Основные принципы фитониринга включают:

- строгое соблюдение принципов селекции и тщательный отбор семенного материала при выращивании растительного сырья. При посеве семян учитывается целый ряд факторов: время посева и его место, соответствующие необходимому климату, вид почвы, расстояние между растениями, определенные удобрения. Сбор урожая производится с учетом высоты среза растения, стадии его развития и дневного цикла. Для каждого вида растений рассчитаны стандартные климат, семена, условия сбора, сушки и дальнейшей переработки. Это позволяет сохранить высокое качество растений и обеспечить высокое содержание составляющих веществ (Попп М., 2007);
- исключение возможности попадания токсичных поллютантов в производимые лекарственные средства: подразделения компании «Bionorica SE» по выращиванию ле-

карственного сырья размещены на острове Майорка (Испания) и в экологически чистых областях Венгрии;

- стандартизацию процесса производства с применением сертифицированных технологий на всех этапах изготовления фармацевтической продукции;
- применение более высокоэффективных технологий извлечения экстрактов из растительного сырья, в частности щадящей низкотемпературной вакуумной экстракции в закрытом цикле, позволяющей максимально предотвратить количественные и качественные изменения активных компонентов;
- соблюдение принципов научной доказательности в отношении эффективности и безопасности препаратов: проведение крупных клинических исследований надлежащего дизайна, позволяющих получить статистически достоверные сравнительные данные.

Следование всем указанным принципам позволяет получать фитопрепараты, не только не уступающие синтетическим представлениям соответствующей группы, а даже превосходящие их по соотношению клинического эффекта и риска развития побочных явлений (Жигунова А.К., 2012). Все вышесказанное в полной мере относится к фитопрепарату Канефрон®Н, применяемому в качестве средства базисной терапии или в составе комплексного лечения при острых и хронических инфекциях мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит), а также при хронических неинфекционных заболеваниях почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) и для профилактики образования мочевых конкрементов, в том числе после их удаления (Компендиум 2012 – лекарственные препараты, 2012).

#### Характеристика активных компонентов препарата Канефрон® Н

При производстве препарата Канефрон® Н используются только те растения, чьи необходимые свойства подтверждены экспериментально – листья розмарина (*Folia Rosmarini*), трава золотысячника (*Herba Centaurii*) и корень любистка (*Radix Levistici*).

##### Листья розмарина

Листья розмарина – *Rosmarinus officinalis L. (Lamiaceae)* – традиционно применяются при фитотерапии во многих странах мира и внесены в монографии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по избранному лекарственным растениям (World Health Organization, 2009).

Листья розмарина содержат до 2,5% эссенциальных масел, основными активными компонентами которых являются терпеноидные соединения: камфора (5–21%), 1,8-цинеол (эвкалиптол) (15–55%), α-пинен (9–26,0%), борнеол (1,5–5%), камфен (2,5–12%), лимонен (1,5–5%). Фенольные составляющие представлены флавоноидами (генкванин) и фенольными кислотами (розмариновая, кофейная и др.). В листьях розмарина присутствуют трициклические дитерпены, такие как розмари-дифенол, карнозол, карнозоловая кислота и розманол.

Активные вещества листьев розмарина обладают противовоспалительными свойствами, что подтверждено в ходе многочисленных экспериментов. В частности, показана способность карнозола, выделенного из листьев розмарина, подавлять высвобождение оксида азота (NO) под влиянием бактериального эндотоксина (липополисахарида) путем влияния на активность индуцируемой NO-синтетазы (iNOS). Карнозол также способствует угнетению транслокации субъединиц транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor-kappa B) в макрофагах (Lo A.H. et al., 2002). Экстракт листьев розмарина подавляет продукцию фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF)-α и активность циклооксигеназы-2 в макрофагах, при этом наиболее выраженной противовоспалительной активностью среди полифенольных компонентов экс-

тракта листьев розмарина обладает карнозоловая кислота (Kuo C.F. et al., 2011).

Полифенольные соединения листьев розмарина (карнозол, карнозоловая и розмариновая кислоты, генкванин) оказывают значительный антиоксидантный эффект как в жировых, так и в водных средах (del Bano M.J. et al., 2003). Продемонстрирована экспериментально способность фенольных дитерпенов розмарина (карнозол, розманол, эпирозманол) связывать свободные радикалы и супероксиды *in vitro*, ингибировать перекисное окисление липопротеидов низкой плотности человеческой крови (Zeng H.H. et al., 2001), предотвращать повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты окислительными агентами (перекисями, анилиновыми красителями) (Slamenova D. et al., 2002).

Помимо того, фенольные дитерпены в экстракте листьев розмарина проявляют противомикробное действие, что подтверждено экспериментально для таких бактерий, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* (Del Campo J. et al., 2000), *Shigella flexneri* and *S. sonnei* (Bagamboula C.F. et al., 2003), *Aeromonas sobria* и *Candida* spp. (Pintore G. et al., 2009).

Экстракту листьев розмарина свойственна также фунгистатическая активность, продемонстрированная *in vitro* в отношении *Penicillium roquefortii* и *Botrytis cinerea* (Del Campo J. et al., 2000).

Антинефротоксический эффект розмариновой кислоты подтвержден в экспериментах на животных. В частности, интрагастральное введение в течение 8 сут розмариновой кислоты крысам со смоделированным мезангиопролиферативным гломерулонефритом приводит к снижению концентрации ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen), фибронектина, коллагена IV типа и фибрина в клубочках. При этом активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в гомогенате коркового слоя почек значительно возрастает у животных, получающих розмариновую кислоту. Таким образом, антинефротоксическое действие розмарина достигается в том числе и за счет фибринолитических и антиоксидантных свойств его компонентов (Makino T. et al., 2002).

Листья розмарина широко применяются при заболеваниях мочевыделительной системы благодаря их диуретической активности, которая подтверждена и экспериментальными исследованиями. Интрагастральное введение водного экстракта листьев розмарина крысам ежедневно приводило к увеличению суточного диуреза на 5-е сутки по сравнению с контрольной группой, при этом в группе, получавшей 8% экстракт, не наблюдали изменений концентрации электролитов (натрия, калия, хлоридов) в плазме крови (Haloui M. et al., 2000). Такой эффект достигается в том числе и за счет спазмолитического действия путем влияния на трансмембранный транспорт ионов кальция (Ventura-Martinez R. et al., 2011).

Кроме того, экстракт листьев розмарина проявляет противоопухолевые, антигепатотоксические, иммуностимулирующие свойства (World Health Organization, 2009).

#### Трава золототысячника

Золототысячник зонтичный (*Centaureum umbellatum*, синоним – золототысячник обыкновенный, *Centaureum erythraea*) используется в медицинских целях уже не первое тысячелетие – упоминания о применении этой травы как противовоспалительного средства отмечаются еще в античной литературе, в частности у Плиния Старшего (I век н.э.).

Трава золототысячника содержит растительные горечи – секоиридоидные гликозиды (преимущественно сверциамарин, небольшое количество генциопикрина, сверозида и их производных – centaурозида, генцианина), наличием которых обусловлено тонизирующее действие экстрактов этого растения, а также его свойство стимулировать пищеварение.

Помимо этого, в траве золототысячника присутствуют

ксантоны (эустолин и его производные), фенольные кислоты (р-кумариновая, ферулиновая, ванилиновая и др.), фитостеролы (β-ситостерол, стигмастерол, кампестерол и др.) и тритерпеноиды (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 2003). Недавно продемонстрировано наличие в траве золототысячника такого биофлавоноидного гликозида, как кверцетин, и его производных, обладающих высоким антиоксидантным потенциалом (Allam A.E. et al., 2012).

Экстракт травы золототысячника проявляет антиоксидантные и гистопротекторные свойства, что доказано *in vitro* (Valentao P. et al., 2001) и *in vivo* – на АСК (ацетилсалициловая кислота)-индуцированной модели язвы желудка у крыс. Под влиянием экстракта золототысячника в очаге деструкции наблюдали относительное снижение активности миелопероксидазы как маркера воспаления, повышение концентрации глутатиона и производных ретинола (компонентов антиоксидантной системы) (Tuluze Y. et al., 2011). Аналогичные результаты получены и на иных моделях оксидантного стресса (Sefi M. et al., 2011).

Противовоспалительное действие вводимого перорально экстракта травы золототысячника подтверждено *in vivo* на модели каррагинан-индуцированного отека лапы крысы (Carasso F. et al., 1983), а также на модели индуцированного полиартрита у крыс (Berkan T. et al., 1991).

В экспериментах *in vitro* показана противомикробная активность секоиридоидных гликозидов травы золототысячника (сверциамарин, сверозид) в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* (Jerkovic I. et al., 2012), *Bacillus subtilis*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis* (Kumarasamy Y. et al., 2003).

Кроме того, экстракт травы золототысячника обладает мочегонными свойствами, при этом увеличение суточного диуреза не приводит к значимому повышению экскреции электролитов и нарушению электролитного баланса (Haloui M. et al., 2000).

#### Корень любистка

Корень любистка лекарственного (*Levisticum officinale*) широко применяют в лечении урологических заболеваний благодаря своему выраженному мочегонному эффекту (Yarnell E., 2002). Его основными активными компонентами являются омега-3- и омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты (до 45,9% в экстракте), полиацетиленовые и сесквитерпеновые соединения: фалькариндиол, фалькариндиол, лигустилид и др. (Nunes I.S. et al., 2009; Shafaghat A., 2011).

Экстракт корня любистка обладает значительной противомикробной активностью, в том числе и в отношении грамотрицательных бактерий (подтверждено *in vitro* для *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), грибов (подтверждено *in vitro* для *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Saccharomyces cerevisiae*) (Shafaghat A., 2011), микобактерий (подтверждено *in vitro* для *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium tuberculosis H (37) Rv*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium bovis BCG*) (Schinkovitz A. et al., 2008; Guzman J.D. et al., 2012).

Кроме того, некоторые активные компоненты корня любистка (фалькариндиол, жирные кислоты – олеиновая и линолевая) ингибируют процесс выведения лекарственных средств (антибиотиков) из клетки грамотрицательных бактерий (эфлюкс) и тем самым снижают лекарственную устойчивость патогенных микроорганизмов, повышают чувствительность к антибиотикам, что продемонстрировано *in vitro* на примере представителей рода *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* (Garvey M.I. et al., 2011).

Спазмолитический эффект экстракта корня любистка предположительно обусловлен действием содержащегося в нем лигустилида и прочих фталидов на холинэргические си-

Основные эффекты растительных экстрактов, входящих в состав препарата Канефрон® Н

Вещество	Фармакологический эффект					
	противо-воспалительный	анти-оксидантный	противо-микробный	диуретический	спазмо-литический	нефро-протекторный
Экстракт листьев розмарина	+	+	+	+	+	+
Экстракт травы золототысячника	+	+	+	+		+
Экстракт корня любистка			+	+	+	

напы путем влияния на активность ацетилхолинэстеразы (Gholamhoseinian A. et al., 2009).

За счет сочетанного действия вышеперечисленных активных компонентов препарат Канефрон® Н оказывает противовоспалительное, нефропротекторное и антиоксидантное, антибактериальное, а также выраженное диуретическое действие (без нарушения электролитного баланса плазмы крови) (табл. 2). Помимо того, Канефрону Н свойственна особенность снижать выраженность протеинурии, в основном за счет влияния на проницаемость сосудистой стенки клубочковых капилляров.

**Клинические исследования эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н в период беременности**

За время применения в клинической практике эффективность и безопасность препарата Канефрон® Н, в том числе как средства профилактики и терапии гестоза и заболеваний мочевыделительной системы в период беременности (гестационный пиелонефрит, обострения хронического пиелонефрита и др.), продемонстрирована во множестве исследований.

Вопрос о включении Канефрона Н в терапию хронического или гестационного пиелонефрита у женщин с сахарным диабетом (СД) в период беременности изучали на базе Института педиатрии, акушерства и гинекологии (ИПАГ) НАМН Украины В.И. Медведь и соавторы (2003). Проблема пиелонефрита у беременных с СД особенно актуальна: при СД пиелонефрит развивается в 7–8 раз чаще, чем в общей популяции (его распространенность среди лиц с СД достигает 35%).

Как отмечают В.И. Медведь и соавторы (2003), у беременных с СД традиционная терапия при инфекции мочевыводящих путей нередко оказывается недостаточно эффективной, что связано, по-видимому, со следующими обстоятельствами:

- антибиотики хуже проникают к очагам воспаления, не создают необходимой концентрации из-за нарушений кровоснабжения;
- при длительно протекающем хроническом процессе в результате неоднократного, часто кратковременного, антибактериального лечения микрофлора мочи часто резистентна к обычно применяемым антибиотикам;
- моча у больных СД нередко имеет кислую реакцию (рН<5,5), что снижает активность многих антибактериальных средств (нитрофураны, препараты налидиксовой кислоты);
- нарушения уродинамики выражены более значительно, нежели у здоровых беременных, а средства, влияющие на моторику мочевого тракта, при лечении пиелонефрита у беременных рутинно не применяются;
- снижение иммунологической резистентности организма способствует более частому возникновению рецидивов гестационного или повторных обострений хронического пиелонефрита.

Поиски вариантов оптимизации терапии пиелонефрита у беременных с СД привели специалистов ИПАГ НАМН Украины к применению фитопрепарата Канефрон® Н.

В ходе исследования этот фитопрепарат применяли у 30 женщин с СД 1-го типа в различные сроки беременности (ос-

новная группа), страдающих гестационным пиелонефритом (n=18) или обострением хронического пиелонефрита (n=12). Во всех случаях больные начинали принимать Канефрон® Н одновременно с антибиотиком и продолжали после его отмены, в целом в течение 4 нед. Контрольную группу составили 60 беременных с СД 1-го типа и пиелонефритом (гестационным – 34, хроническим в фазе обострения – 26), которые не получали Канефрон® Н.

По результатам исследования установлено, что дополнительное включение препарата Канефрон® Н в терапию пиелонефрита у беременных с СД повышает ее эффективность. У пациенток с явными клиническими проявлениями заболевания на 2–3 дня раньше наступало улучшение самочувствия – исчезновение болевого синдрома, дизурических явлений, никтурии. В среднем на 1 день раньше нормализовалась температура тела. У больных гестационным пиелонефритом из основной группы нормализация показателей анализа мочи после 7 первых дней лечения наступала в 88,9% случаев, а в контрольной – в 76,5% (p<0,05).

Положительные результаты применения Канефрона Н получены и в отношении эрадикации возбудителя после окончания курса антибиотикотерапии. Наиболее значительным эффектом включения Канефрона Н в лечение пиелонефрита у беременных авторы исследования считают уменьшение числа рецидивов или повторных обострений. Так, в основной группе рецидив гестационного пиелонефрита наступил только у 1 (5,6%) больной, повторное обострение хронического пиелонефрита в период беременности – у 25%, в контрольной – соответственно у 35,3% (p<0,001) и 53,8% (p<0,01).

Таким образом, применение Канефрона Н позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии в период беременности и, возможно, снизило частоту хронизации почечной инфекции после перенесенного гестационного пиелонефрита. Однако последнее предположение требует проверки в специальном катамнестическом исследовании.

По мнению авторов, подобный эффект достигается (в дополнение к вышеперечисленному) также за счет влияния препарата на рН мочи: Канефрон® Н нормализует кислотность изначально слишком кислой мочи до 6,2–6,8, что способствует повышению активности антибактериальных средств, традиционно применяемых при пиелонефрите.

Проведенные клинические наблюдения позволили авторам сделать вывод об эффективности включения Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных с СД и, вероятно, возможности профилактического применения препарата у этого контингента больных (Медведь В.И. и соавт., 2003).

В.А. Потапов и соавторы (2004) из Днепропетровской государственной медицинской академии наблюдали 85 беременных с различными патологиями мочевыделительной системы (в основном представленными хроническим либо гестационным пиелонефритом). Из них 50 составили основную группу и получали в дополнение к общепринятой терапии препарат Канефрон® Н с целью лечения пиелонефрита, а также для лечения и профилактики гестоза; 35 женщин, получавших стандартную терапию, составили контрольную группу.

У представительниц основной группы по сравнению с контрольной отмечали более раннее исчезновение болевого синдрома, субфебрилитета, расстройств мочеиспускания. Кроме того, в 52% случаев у них произошло уменьшение массы тела (в среднем на 2 кг) за счет устранения явных и скрытых отеков благодаря диуретическому и антипротеинурическому эффекту препарата; ни у одной женщины из основной группы не отмечена патологическая прибавка массы тела. В то же время в контрольной группе в 35% случаев наблюдали патологическую прибавку массы тела на фоне проводимой терапии, ни у одной женщины не произошло уменьшения массы тела.

Помимо того, эрадикация возбудителя после одного курса лечения в основной группе достигала 88,5%, в то время как в контрольной – 68,4%.

По мнению **В.А. Потапова** и соавторов, длительное заблаговременное применение препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии у беременных с почечной патологией может способствовать профилактике развития гестозов, а его добавление к общепринятой терапии позволяет уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии и делает лечение более эффективным.

Цель исследования **Е.Г. Гуменюка** (2005) – оценка эффективности препарата Канефрон® Н для санации мочевыводящих путей у беременных, а также возможного влияния его на состояние плода и новорожденного (n=38). Все наблюдавшиеся беременные имели различные инфекции мочевыводящих путей на фоне хронического или гестационного пиелонефрита, мочекаменной болезни, хронического цистита, выраженной атонии мочевого пузыря и нейрогенного мочевого пузыря.

Беременность у большинства женщин протекала с осложнениями: отеки различной степени выраженности, преэклампсия легкой степени и т.д. По результатам обследования 14 женщин (с бессимптомной бактериурией, атонией мочевого пузыря, хроническим пиелонефритом и хроническим циститом вне обострения) получали монотерапию Канефроном Н в стандартной дозировке. Остальные пациентки (с острым пиелонефритом, обострением хронического цистита или пиелонефрита, нейрогенным мочевым пузырем) получали комбинированное лечение с Канефроном Н в дополнение к традиционной терапии.

К моменту родов и после них у всех беременных, в том числе из группы монотерапии, удалось достигнуть санации мочевыводящих путей. Во всех случаях бактериурия была устранена, снизился средний уровень протеинурии. Отмечен положительный эффект со стороны отеков и увеличение суточного диуреза. Случаев индивидуальной непереносимости препарата или появления аллергических реакций у обследованных женщин не было.

Специалистами из Медицинской академии последипломного образования города Санкт-Петербурга (Россия) оценены отдаленные результаты психофизического развития и состояния здоровья детей, матери которых получали препарат Канефрон® Н (**Репина М.А.** и соавт., 2006). В обследование были включены 117 детей, матери которых в различные периоды беременности принимали препарат Канефрон® Н в связи с заболеваниями мочевыводящей системы и/или преэклампсией (по 50 капель или по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 4–8 нед). К моменту оценивания дети достигли возраста от 6 мес до 3,5 года.

Показатели роста и массы тела, сроки прорезывания зубов всех без исключения детей на момент обследования соответствовали параметрам нормы. Психофизическое развитие всех 117 детей также соответствовало возрасту. Общая заболеваемость детей ни по частоте, ни по нозологическим формам также не отличалась от популяционной. На основании этого авторы делают вывод о безопасности применения данного препарата в период беременности в плане ее долгосрочных результатов.

Вообще на базе Медицинской академии последипломного образования города Санкт-Петербурга накоплен обширный клинический опыт применения препарата Канефрон® Н у беременных (370 женщин, в том числе 83, у которых беременность наступила вследствие экстракорпорального оплодотворения). Среди них были как пациентки с сопутствующей инфекцией мочевыводящей системы (бессимптомная бактериурия, хронический, в том числе рецидивирующий, пиелонефрит), сочетанием инфекции мочевыводящей системы с вульвовагинитом, цервицитом и т.д., так и женщины с хроническим паренхиматозным повреждением почек (хронический гломерулонефрит, тубуло-интерстициальный нефрит), а также с нетяжелыми формами гестоза.

У женщин с инфекционными заболеваниями мочевыводящей системы через 3–4 нед от начала лечения, включавшего препарат Канефрон® Н в дополнение к традиционной терапии, достоверно исчезали признаки инфекции: прекращалась лейкоцитурия, бактериурия, нормализовалась микроскопическая картина мочевого осадка в целом, приближалась к норме или становилась нормальной проба Нечипоренко. Ни у одной беременной не отмечали острого пиелонефрита или обострения хронического пиелонефрита в период применения Канефрона Н. Наблюдали уменьшение отеков, устранение патологической прибавки массы тела, улучшение общего состояния пациенток.

Одновременно отмечено, что длительное применение Канефрона Н благоприятно влияет на клиническое течение сопутствующего вульвовагинита: повышается степень чистоты, уменьшалось число лейкоцитов во влагалищных мазках.

Назначение Канефрона Н у беременных с гестозом и заболеваниями почек, осложненными хронической почечной недостаточностью, способствовало снижению концентрации креатинина к концу 3–4-й недели приема препарата до 47–90 мкмоль/л фактически во всех случаях. Достаточно быстро снижалась суточная потеря белка (30–1630 и 30–660 мг/сут до и через 2–3 нед лечения соответственно).

Как полагают авторы исследования, эффективная профилактика и лечение заболеваний мочевыводящей системы у беременных достигаются при длительном (не менее 3–4 мес) применении Канефрона Н, которое может быть безопасным продолжено, вплоть до родоразрешения, либо непрерывными курсами, либо по типу пульс-терапии с 2–3-недельными перерывами.

Московские специалисты из Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи **Н.Ф. Кравченко, Л.Е. Мурашко** (2008) изучали эффективность применения препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза у 109 беременных с патологией мочевыводящей системы. На фоне терапии Канефроном Н отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение отеков с уменьшением массы тела (наиболее выраженным у женщин с диагностированным гестозом –  $590 \pm 60$  г/нед) и увеличение суточного диуреза. По мнению авторов исследования, быстро развивающийся диуретический эффект Канефрона Н достигается за счет синергичного действия эфирных масел и фенолкарбоновых кислот, при этом не происходит избыточного выведения калия с мочой и связанного с этим нарушения ионного баланса, свойственного многим диуретикам.

Помимо того, у пациенток с лейкоцитурией, не требовавшей назначения антибиотиков, после 2 нед применения Канефрона Н достоверно снизилась выраженность этого симптома (с  $2700 \pm 400$  и  $4000 \pm 250$  до  $1500 \pm 250$  и  $1000 \pm 300$  у женщин с гестозом и изолированной лейкоцитурией соответственно;  $p < 0,05$ ). Отмечено существенное уменьшение выраженности протеинурии среди беременных с гестозом – с  $0,179 \pm 0,04$  г/л до  $0,057 \pm 0,03$  г/л ( $p < 0,05$ ), а также тенденция к регрессии кон-

центрации сывороточного креатинина (в большей степени среди женщин с развившимся гестозом) и выраженности пиеложктазии. Авторы исследования связывают этот эффект не только с противовоспалительными и антибактериальными, но также и со спазмолитическими свойствами препарата, его положительным влиянием на уродинамику (тенденция к регрессии пиеложктазии) и почечную гемодинамику (в пользу чего свидетельствуют данные о снижении уровня сывороточного креатинина параллельно с возрастанием скорости клубочковой фильтрации). Последнему параметру авторы придают особое значение, поскольку одним из факторов, определяющих объем клубочковой фильтрации в почке, является количество функционирующих клубочков. Устранение спазма внутрисосудистых сосудов также может явиться основой ангиопротекторного эффекта Канефрона Н, на который косвенно указывает положительная динамика уровня протеинурии (Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е., 2008).

Крупное исследование безопасности применения препарата Канефрон® Н у беременных было предпринято учеными из ИПАГ НАМН Украины **В.И. Медведь** и **Е.В. Исламовой** (2009). Авторы исследования проанализировали медицинскую документацию по 1647 беременностям (2003–2007 гг.), закончившимся родами, при которых женщины в различные сроки получали препарат Канефрон® Н (6 драже/сут или 150 капель/сут) в течение >3 нед подряд.

При этом изучали частоту врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери принимали препарат Канефрон® Н в I триместр беременности, а также состояние при рождении и заболеваемость в неонатальный период детей, чьи матери длительно получали Канефрон® Н во II и III триместр беременности. В качестве контроля использовали сопоставление результатов с данными о новорожденных, чьи матери не принимали препарат Канефрон® Н в указанный период беременности.

После подсчета относительного риска (ОР) развития врожденных аномалий установлено, что этот показатель составляет 3,65% среди женщин, принимавших Канефрон® Н в I триместр беременности, и 3,88% – в контрольной группе. Достоверных отличий в структуре аномалий развития различных органов и систем у детей, чьи матери принимали Канефрон® Н в I триместр, и тех, чьи не получали препарат до 12-й недели, не выявлено.

Также не выявлено отличий оценки по шкале Апгар при рождении, особенностей течения госпитального неонатального периода, частоты развития нарушений ранней неонатальной адаптации, потери и восстановления массы тела, отличий в анализах крови по сравнению с данными по клинике в целом.

Таким образом, по результатам исследования специалисты из ИПАГ пришли к выводу, что препарат Канефрон® Н не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, фетотоксическим действием и может без ограничений применяться по показаниям на любых сроках беременности.

Эффективность и безопасность применения препарата Канефрон® Н изучали также российские специалисты из Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Минздрава России **И.Ю. Фофанова** и **А.В. Ледина** в 2011 г. сообщили о большом накопленном клиническом опыте: ими обследовано и пролечено в амбулаторных условиях 300 женщин в различные периоды беременности с различными патологиями мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь, бессимптомная бактериурия) с последующей оценкой эффективности и безопасности применения этого фитопрепарата. Использование его сопровождалось субъективным и объективным улучшением состояния беременных: уменьшением отеков, увеличением суточного диуреза (в среднем на 150–180 мл/сут), уменьшением или исчезновением симптомов дизурии. При этом у беременных диуретический эффект сочетался с уменьшением избыточной массы тела, что имеет несомненный положитель-

ный эффект при профилактике и/или лечении преэклампсии. У беременных с лейкоцитурией отмечено снижение количества лейкоцитов (с  $3200 \pm 420$  до  $1550 \pm 270$ ;  $p < 0,05$ ). При выявлении бессимптомной бактериурии применение данного препарата после 7-дневного курса антибактериальной терапии позволило ограничиться одним курсом антибиотиков. В дальнейшем на фоне регулярного приема препарата бактериурия не выявлялась ни у одной из женщин. Побочных эффектов или аллергических реакций на фоне приема препарата Канефрон® Н не выявлено.

В 2012 г. на базе Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого предпринято изучение эффективности применения препарата Канефрон® Н для предупреждения рецидивов хронического пиелонефрита в период беременности и развития восходящего инфицирования мочевыводящих путей при бессимптомной бактериурии у беременных для профилактики акушерских и перинатальных осложнений (**Пирогова В.И.** та співавт., 2012).

Участниками исследования стали 70 беременных (26–28 нед гестации) с заболеваниями мочевыделительной системы в анамнезе и 60 беременных с бессимптомной бактериурией. В комплекс лечения был включен препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 1 мес.

После завершения курса лечения у женщин с пиелонефритом, получавших в дополнение к антибиотикотерапии Канефрон® Н, отмечали в 2,2 раза более редкое сохранение бактериального обсеменения (по сравнению с беременными, получавшими антибиотики без Канефрона Н). Безрецидивный период у них в среднем составил  $13,6 \pm 2,1$  нед, в то время как среди представительниц контрольной группы –  $8,2 \pm 1,4$  нед (отличие в 1,7 раза;  $p < 0,05$ ).

Отличались и перинатальные последствия беременности у пациенток этих групп. У женщин, получавших дополнительную терапию Канефроном Н, в 100% случаев роды произошли в срок с рождением живых доношенных детей. Среди беременных, получавших только антибиотико- и симптоматическую терапию, на фоне обострения пиелонефрита произошли преждевременные роды на 31–34-й неделе гестации (6,7%), а еще в 6,7% случаев возникла необходимость в проведении оперативного родоразрешения на сроке 34–36 нед в связи с развитием преэклампсии тяжелой степени.

Полученные результаты позволили авторам исследования рекомендовать лекарственное средство Канефрон® Н в качестве препарата выбора в лечении беременных с расстройствами функционирования мочевыделительной системы как средство, способствующее увеличению безрецидивного периода, снижению бактериальной обсемененности, улучшению акушерских и перинатальных последствий. При этом Канефрон® Н рекомендуется авторами не только для монотерапии бессимптомной бактериурии, но и для проведения обязательной прегравидарной подготовки женщин с инфекциями мочевыделительной системы в анамнезе с целью профилактики обострений пиелонефрита в период беременности.

Таким образом, целесообразность включения препарата Канефрон® Н в комплекс мер по профилактике и лечению инфекционных процессов мочевыводящих путей до и в период беременности обусловлена его воздействием на основные звенья патогенеза, достаточной эффективностью, хорошей переносимостью, возможностью периодизации назначений, отсутствием эмбриотоксического и тератогенного действия, способностью достичь длительной ремиссии и увеличить безрецидивный период.

Удобство применения препарата Канефрон® Н (таблетки, покрытые оболочкой, или капли), отсутствие побочных эффектов, принадлежность к фитотерапевтическим средствам способствуют повышению комплаенса среди беременных пациенток.

**Застосування уроантисептиків при лікуванні захворювань сечовидільної системи у період вагітності**

**А.К. Жигунова**

У статті наведено сучасні дані про поширеність, патогенез, наслідки захворювань сечовидільної системи у період вагітності; розглянуто основні принципи застосування уроантисептиків у цей період, наведено доказову базу.

**Ключові слова:** захворювання сечовидільної системи, вагітність, гестаційний пієлонефрит, гестоз.

**Application of uroantiseptics in the treatment of diseases of the urinary system during pregnancy**

**A.K. Zhigunova**

The paper presents the current data on the prevalence, pathogenesis, effects of diseases of urinary system during pregnancy the basic principles of uro-antiseptics use in this period; the evidence base is given.

**Key words:** urinary system diseases, pregnancy, gestational pyelonephritis, preeclampsia.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гуменюк Е.Г. (2005) Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. Журн. акушерства и женских болезней, 4(LV): 1–4.

2. Жигунова А.К. (2012) Фитотерапия острого и хронического бронхита с применением препарата Бронхипрет®: доказанная эффективность. Укр. мед. журн., 4(90): 69–78.

3. Компендиум 2012 – лекарственные препараты (2011) В.Н. Коваленко (ред.). МОРИОН, Киев, Л-675 (<http://compendium.com.ua/info/4419/bionorica-se/kanefron-sup-sup-h>).

4. Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репродуктивное здоровье женщины, 1(35): 48–51.

5. Медведь В.И., Быкова Л.М., Данильков О.Е., Шкабаровская Е.Н. (2003) Пиелонефрит у беременных с сахарным диабетом: особенности течения и лечения. Медицинская газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 6(67): 22–23.

6. Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Медицинские аспекты здоровья женщины, 3(20): 2–5.

7. Пирогова В.И., Шурпяк С.О., Мисюра А.Г. (2012) Канефрон® Н у профилактиці акушерських і перинатальних ускладнень при захворюваннях сечовидільної системи у вагітних. Здоровье женщины, 5: 9–15.

8. Попп М.А. (2007) Технология фитониринга: неисчерпаемый потенциал, большие перспективы. Медицинская газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 13–14: 60–61.

9. Потапов В.А., Демченко Т.В., Медведев М.В. и др. (2004) Патогенетический метод лечения гестоза при нали-

Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, ESCOP, Argyle House. Centaurii herba, p. 70–73).

18. Capasso F., Mascolo N., Morrica P., Ra-mundo E. (1983) Phytotherapeutic profile of some plants used in folk medicine. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 59 (10): 1398–1404.

19. del Bano M.J., Lorente J., Castillo J. et al. (2003) Phenolic diterpenes, flavones, and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems, and roots of Rosmarinus officinalis. Antioxidant activity. J. Agric. Food Chem., 51(15): 4247–4253.

20. Del Campo J., Amiot M.J., Nguyen-The C. (2000) Antimicrobial effect of rosemary extracts. J. Food Prot., 63(10): 1359–1368.

21. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (2003) ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, ESCOP, Argyle House. Centaurii herba, p. 70–73.

22. Garvey M.I., Rahman M.M., Gibbons S., Piddock L.J. (2011) Medicinal plant extracts with efflux inhibitory activity against Gram-negative bacteria. Int. J. Antimicrob. Agents, 37(2): 145–151.

23. Gholamhoseinia A., Moradi M.N., Sharifi-Far F. (2009) Screening the methanol extracts of some Iranian plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. Res. Pharm. Sci., 4(2): 105–112.

24. Guzman J.D., Evangelopoulos D., Gupta A. et al. (2012) Antimicrobials from Lovage Root (Ligusticum officinale Koch). Phytother. Res., Aug 16 [Epub ahead of print].

25. Haloui M., Louedec L., Michel J.B., Lyoussi B. (2000) Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea. J. Ethnopharmacol., 71 (3): 465–472.

26. Jerkovic IGaso-Sokac D., Pavlovic H. et al. (2012) Volatile organic compounds from Centaurium erythraea Rafn (Croatia) and the antimicrobial potential of its essential oil. Molecules, 17(2): 2058–2072.

27. Kumarasamy Y., Nahar L., Cox P.J et al. (2003) Bioactivity of secoiridoid glycosides from Centaurium erythraea. Phytomedicine, 10(4): 344–347.

28. Kuo C.F., Su J.D., Chiu C.H. et al. (2011) Anti-inflammatory effects of supercritical carbon dioxide extract and its isolated carnosic acid from Rosmarinus officinalis leaves. J. Agric. Food Chem., 59(8): 3674–3685.

29. Lo A.H., Liang Y.C., Lin-Shiau S.Y. et al. (2002) Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-kappaB in mouse macrophages. Carcinogenesis, 23(6): 983–991.

30. Makino T., Ono T., Liu N. et al. (2002) Suppressive effects of rosmarinic acid on mesangio-roliferative glomerulonephritis in rats. Nephron, 92(4): 898–904.

31. Nunes I.S., Faria J.M., Figueiredo A.C. et al. (2009) Menthol and geraniol biotransformation and glycosylation capacity of Levisticum officinale hairy roots. Planta Med, 75(4): 387–391.

32. Pintore G., Marchetti M., Chessa M. et al. (2009) Rosmarinus officinalis L.: chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity. Nat. Prod. Commun., 4(12): 1685–1690.

33. Schinkovitz A., Stavri M., Gibbons S., Bucar F. (2008) Antimicrobial polyacetylenes from Levisticum officinale. Phytother. Res., 22(5): 681–684.

34. Sefi M., Fetoui H., Lachkar N. et al. (2011) Rosmarinus erythraea (Gentianaceae) leaf extract alleviates streptozotocin-induced oxidative stress and Я-cell damage in rat pancreas. J. Ethnopharmacol., 135(2): 243–250.

35. Shafaghata A. (2011) Chemical constituents, antimicrobial and antioxidant activity of the hexane extract from root and seed of Levisticum persicum Freyn and Bornm. J. Med. Plants Res., 5(20): 5127–5131.

36. Slamenova D., Kuboskova K., Horvathova E., Robichova S. (2002) Rosemary-stimulated reduction of DNA strand breaks and FPG-sensitive sites in mammalian cells treated with H2O2 or visible light-excited Methylene Blue. Cancer Lett., 177(2): 145–153.

37. Tuluce Y., Ozkol H., Koyuncu I., Ine H. (2011) Gastroprotective effect of small centaury (Centaurium erythraea L) on aspirin-induced gastric damage in rats. Toxicol. Ind. Health, 27(8): 760–768.

38. Valentdo P., Fernandes E., Carvalho F. et al. (2001) Antioxidant activity of Centaurium erythraea infusion evidenced by its superoxide radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity. J. Agric. Food Chem., 49(7): 3476–3479.

39. Ventura-Martinez R., Rivero-Osorno O., Gumez C., Gonzalez-Trujano M.E. (2011) Spasmolytic activity of Rosmarinus officinalis L. involves calcium channels in the guinea pig ileum. J. Ethno-pharmacol., 137(3): 1528–1532.

40. World Health Organization (2009) Folium Rosmarini. WHO monographs on selected medicinal plants, v. 4, Geneva, p. 294–308.

41. Yarnell E. (2002) Botanical medicines for the urinary tract. World J. Urol., 20: 285–293.

42. Zeng H.H., Tu P.F., Zhou K. et al. (2001) Antioxidant properties of phenolic diterpenes from Rosmarinus officinalis. Acta Pharmacol. Sin., 22(12): 1094–1098.