

Безопасность применения препарата Канефрон® Н в терапии инфекций мочеполовых путей в период I триместра беременности

В.И. Медведь

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Medved Clinical Phytoscience (2015) 1:11

Инфекции мочевых путей (ИМП) входят в число наиболее частых бактериальных инфекций, особенно во время беременности. Канефрон® Н (Бионорика СЕ, Германия) является фитопрепаратом, оказывающим комплексное действие на мочевыделительную систему, в том числе мочегонное, спазмолитическое, противовоспалительное, антибактериальное и нефропротекторное действие.

Цель исследования: оценка безопасности применения препарата Канефрон® Н в период I триместра беременности в терапии ИМП.

Материалы и методы. Это было ретроспективное многоцентровое исследование, в котором оценивали эффекты Канефрона® Н у 384 женщин, принимавших данный растительный препарат во время I триместра беременности (в период с 2004 по 2009 год) и чьи беременности завершились рождением живого ребенка. Конечными точками оценки в этом исследовании было наличие врожденных дефектов развития у новорожденных.

Результаты. Не выявлены достоверные различия частоты врожденных дефектов развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон® Н в I триместре беременности, в сравнении с национальными статистическими данными популяции в г. Киеве за тот же период. Большинство новорожденных (> 65%), чьи матери получали Канефрон® Н в I триместре беременности, имели оценку по шкале Апгар 8 баллов и более, что свидетельствует об отличном профиле безопасности.

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение Канефрона Н в I триместре беременности не был ассоциирован с какими-либо тератогенными, эмбриотоксическими или фетотоксическими воздействиями на плод.

Ключевые слова: Канефрон® Н, цистит, инфекции мочевой системы, беременность, I триместр, безопасность, профилактика.

Инфекции мочевых путей (ИМП) входят в число наиболее частых бактериальных инфекций, особенно во время беременности. Беременность ассоциируется со специфическими физиологическими, структурными и функциональными изменениями мочевыводящих путей, способствующими ускоренному размножению бактерий и восходящим инфекциям [1]. У 5–10% женщин во время беременности развиваются ИМП. Как правило, их манифестациями являются бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит [2]. Возбудителями большинства ИМП являются бактерии, населяющие кишечник, а именно: *Escherichia coli*, выявляемые в 70–85% случаев [3], а также *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы В [4–6]. При отсутствии надлежащего лечения эти инфекции могут приводить к серьезным последствиям для матери и плода, повышать риск преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела новорожденного [1].

Для лечения ИМП у беременных часто применяют антибиотики. Учитывая изменение фармакокинетических харак-

теристик во время беременности, а также возможность проникновения лекарственного вещества через плацентарный барьер, к применению антибиотиков в период беременности следует подходить с осторожностью [7, 8]. Вследствие потенциального тератогенного действия некоторые антибиотики неприменимы в терапии женщин в период беременности [9]. Антибактериальными средствами, классифицируемыми как безопасные во время беременности, являются антибиотики класса бета-лактамов, в том числе пенициллины, цефалоспорины и фосфомицина трометамол [6, 10]. Тем не менее, применение антибиотиков, в целом, ассоциируется с нежелательными явлениями, в том числе аллергическими реакциями, явлениями со стороны пищеварительного тракта и сердечной аритмией [11, 12], поэтому их применение во время беременности должно осуществляться с исключительной осторожностью. Кроме того, возможность использования ряда антибактериальных средств, безопасных во время беременности, ограничена развитием резистентности к лекарственным средствам у многих видов бактерий [6, 13]. Следовательно, существует потребность в альтернативных видах лечения ИМП, возникающих во время беременности.

Канефрон® Н (Бионорика, Германия) является лекарственным средством на основе растительного сырья, содержащим фиксированную комбинацию стандартизованных компонентов из травы золототысячника (*Centaurium* sp.), корня любистка обыкновенного (*Levisticum officinale*) и листьев розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.). Каждый из растительных компонентов, содержащихся в лекарственном средстве, оказывает доказанное комплексное действие на мочевыделительную систему, в том числе мочегонное [14, 15], спазмолитическое [16], противовоспалительное [18–20], антибактериальное [21–24] и нефропротекторное действие [25]. Клинические данные свидетельствуют о благоприятном терапевтическом действии препарата при применении в терапии пациентов с ИМП, нефролитиазом или уролитиазом [26, 27]. Канефрон® Н представлен на рынке европейских стран на протяжении более 40 лет, зарегистрирован как традиционное лекарственное средство на основе растительного сырья, но не утвержден к применению в период беременности и лактации. За пределами Европейского Союза (ЕС), тем не менее, препарат является наиболее часто назначаемым растительным средством во время беременности, для лечения ИМП верхних и нижних отделов мочевых путей. Несмотря на то что результаты клинических исследований продемонстрировали и безопасность, и хорошую переносимость препарата Канефрон® Н беременными, исследования для определения безопасности его применения в I триместре беременности до сих пор не проводились.

Цель исследования: определение безопасности применения препарата Канефрон® Н в I триместре беременности для лечения ИМП. Главной конечной точкой исследования являлось наличие врожденных пороков развития у новорожденных.

Показания к применению препарата Канефрон® Н в исследованной популяции

Показания	N (%)
Хронические инфекции нижних мочевых путей (не острые)	79 (20,6)
Острый цистит или обострение хронического цистита	21 (5,5)
Профилактика хронического пиелонефрита (не острого)	203 (52,9)
Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита	34 (8,8)
Уролитиаз. Хронический гломерулонефрит	18 (4,7)

Таблица 2

Частота врожденных пороков развития у новорожденных исследованной популяции в сравнении с указанной в национальных статистических данных общей киевской популяции за тот же период, охваченный настоящим отчетом

Системы органов	Все пороки развития в популяции исследования (n=384)		Все пороки развития в общей популяции г. Киева 3,71%
	N	% от всех дефектов развития	% от всех дефектов развития
Мочевой тракт	4	28,6	34,7
Сердце	3	21,4	22,5
Центральная нервная система	3	21,4	18,2
Пищеварительный тракт	2	14,3	10,2
Скелетно-мышечная система	2	14,3	12,5
Несколько систем органов	-	-	1,9
Всего	14 (3,65% от 384)	100	100

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное многоцентровое исследование для определения воздействия препарата Канефрон® Н у 384 женщин, принимавших данное растительное лекарственное средство в I триместре беременности, чьи беременности завершились рождением живого ребенка. Все женщины вплоть до завершения беременности наблюдались в клинике акушерства и гинекологии Исида и в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии Академии медицинских наук Украины в период с 2004 по 2009 год. Все пациентки подписали документ об информированном согласии на использование их данных в исследовательских целях. В национальных реестрах содержатся данные только о частоте случаев (процентное количество случаев пороков развития), указанной в рабочей документации. Поэтому точное количество пациенток контрольной группы указано быть не может. Тем не менее, данные проверены и внесены в национальный реестр.

Популяция исследования и прием препарата Канефрон® Н

Известно, что количество предыдущих беременностей оказывает существенное воздействие на исход беременности [28], но вследствие того, что количество повторнородящих женщин было недостаточным для проведения отдельного исследования, мы включили в анализ данные, касающиеся как первородящих, так и повторнородящих женщин. Все пациентки принимали Канефрон® Н для лечения ИМП на протяжении не менее 14 дней в I триместре беременности. Суточная доза препарата Канефрон® Н составляла 6 таблеток или 150 капель. В большинстве случаев женщины начинали прием препарата Канефрон® Н до того, как узнавали о беременности. Основными критериями невключения в исследование были наличие наследственных заболеваний, многоплодная беременность и хроническое воздействие токсических и генотоксических веществ.

Конечные точки

Главной конечной точкой исследования являлось наличие врожденных пороков развития у новорожденных.

Внутриутробные пороки развития оценивались по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [29]. В том числе определялось наличие врожденных пороков развития половых органов, врожденных пороков развития мочевыводящей системы, врожденных пороков и дефектов скелетно-мышечной системы, других врожденных пороков развития [29]. Полученные результаты сравнивались с национальными статистическими данными, полученными в г. Киеве за тот же 5-летний период, касающимися первородящих женщин, не принимавших Канефрон® Н. Состояние новорожденных оценивалось по 10-балльной шкале Апгар через одну минуту после рождения [30].

В случае патологий беременности и/или наличия пороков развития у новорожденного проводились дополнительные исследования для определения взаимосвязи пороков развития и приемом препарата Канефрон® Н (принимались во внимание длительность приема препарата, прием других лекарственных средств, возраст матери, наличие семейных нарушений, результаты лабораторных анализов, воздействие иных факторов рисков, таких, как курение или профессиональные риски). При анализе данных, касающихся врожденных пороков развития у новорожденных, учитывался также и точный период приема препарата Канефрон® Н матерью (в качестве точки отсчета принималась дата первого дня последней менструации).

Статистический анализ

Статистический анализ данных был проведен с использованием программного обеспечения Statistics for Windows® (версия 5.3, Statsoft, США). Показатель соотношения относительных рисков (ОР) рассчитывался по следующей формуле:

$$OP = p_1/p_2;$$

где ОР – относительный риск, p_1 – частота явлений в экспериментальной группе и p_2 – частота явлений в контрольной группе.

$$CO (\text{от } \text{Log}_e OP) = \sqrt{\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \frac{1}{n_1} \frac{1}{n_2}},$$

где CO – стандартная ошибка, 0,05

r_1 и r_2 – количество явлений в экспериментальной и контрольной группах,

n_1 и n_2 – количество пациентов в экспериментальной и контрольной группах,

95% ДИ (доверительный интервал) = $\text{log}_e OP \pm 1,96 \times CO$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст участниц составлял от 17 до 39 лет (в среднем – $21 \pm 2,2$ года). Первородящими были 170 пациенток (44,3%), повторнородящими – 214 пациенток (55,7%). Из 384 пациенток 361 принимала Канефрон® Н в форме таблеток (по 6 таблеток в сутки) и 23 принимали Канефрон® Н в форме капель (по 150 капель в сутки). Средняя продолжительность приема препарата составляла $23 \pm 1,25$ дня. В 196 случаях (51,05%) Канефрон® Н применялся изолированно и в 188 случаях (48,95%) препарат применялся в курсе комбинированной терапии (в комбинации с антибактериальными средствами: фосфомидином, аминопенициллином или цефалоспорином). Информация о показаниях к применению препарата Канефрон® Н в исследованной популяции приведена в табл. 1. Не было существенной разницы в частоте аномалий развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон® Н в I триместре беременности, по сравнению с национальными статистическими данными, касающимися киевской популяции за тот же период (2004–2010) (табл. 2). Из 384 беременных, получавших Канефрон® Н в I триместре беременности, детей с врожденными пороками родили в общей сложности 14 (3,65%) пациенток. Это количество соответствует количеству в киевской популяции за тот же период (3,71% согласно отчету Государственного Института «Центр медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины»).

Выявлено два случая пороков развития мочевыводящей системы детей, рожденных женщинами, принимавшими Канефрон® Н (в обоих случаях – агенезия почек). В одном из этих случаев наблюдалось удвоение чашечно-лоханочной системы и в одном случае – смещение почки в область малого таза. Пороки развития сердечно-сосудистой системы включали транспозицию магистральных артерий, дефект межпредсердной перегородки и аномалию Эбштейна. Пороками развития нервной системы являлись агенезия мозолистого тела, кисты головного мозга и врожденная гидроцефалия с вентрикуломегалией. Пороками развития пищеварительной системы являлись атрезия заднего прохода и стеноз привратника желудка. Пороками развития скелетно-мышечной системы являлись отсутствие дистальной фаланги пальца и синдактилия пальцев стопы. Также нами определялась взаимосвязь между временем приема препарата Канефрон® Н в период I триместра беременности и наличием врожденных пороков развития у новорожденных (табл. 3). Время приема препарата Канефрон® Н определялось с учетом даты первого дня последней менструации.

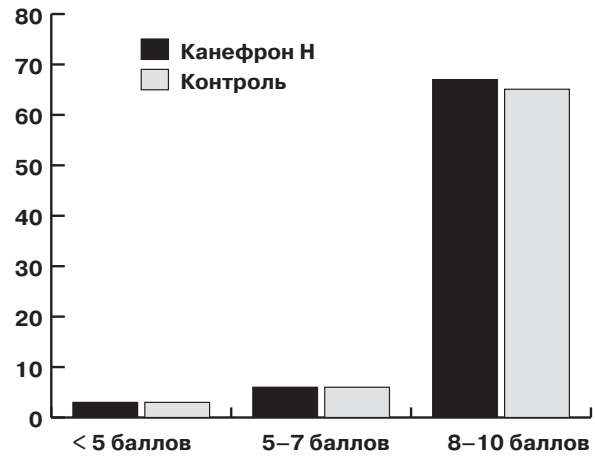


Рисунок. Оценки по шкале Апгар новорожденных, чьи матери принимали Канефрон® Н в I триместре беременности. Черный столбик: дети, рожденные пациентками, принимавшими Канефрон® Н в I триместре беременности. Серый столбик: Статистические данные о детях, рожденных в той же клинике, чьи матери не принимали Канефрон® Н

У новорожденных, рожденных 4 женщинами, принимавшими Канефрон® Н в самый ранний и наиболее уязвимый период беременности (День 29–50), врожденные пороки развития отсутствовали. Из 106 женщин, принимавших Канефрон® Н в период 51–70-го дня, четверо родили детей с врожденными пороками развития, дети с врожденными пороками развития родились у 10 из 274 женщин, принимавших Канефрон® Н в период 71–84-го дня. Частота аномалий соответствует таковой для общей популяции Киева.

Нами рассчитан ОР и 95% доверительный интервал (ДИ) частоты случаев врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон® Н в I триместре беременности. ОР составляет 0,941 (при 95% ДИ от 0,526 до 1,68), что свидетельствует об отсутствии какого-либо воздействия препарата Канефрон® Н на частоту врожденных пороков развития в исследованной популяции. И, наконец, статус новорожденных оценивался через одну минуту после рождения по шкале Апгар (рисунок). Система Апгар предполагает оценку каждого из пяти основных параметров (частота сердечных сокращений, дыхание, мышечный тонус, рефлекторная возбудимость и цвет кожи) в баллах, от 0 до 2. Общая оценка складывается из оценок пяти параметров, оценка 7 и более означает, что состояние новорожденного от хорошего до отличного [30]. Оценка большинства новорожденных по шкале Апгар составила 8–10 баллов, что свидетельствует об их отличном состоянии, а также о том, что применение препарата Канефрон® Н в I триместре беременности не влияет на общее состояние новорожденных.

Воспалительные заболевания мочевыводящей системы относятся к наиболее частым нарушениям у женщин в период беременности [31]. Вследствие обусловленного гормонально-

Таблица 3

Время приема препарата Канефрон® Н в период I триместра беременности и наличие врожденных пороков развития у новорожденных

Время (количество дней от 1-го дня последней менструации)	Врожденные пороки развития	
	Присутствуют N = 14 (100%)	Отсутствуют N=370 (100%)
29-50 (n=4)	-	4 (1,08)
51-70 (n=106)	4 (28,6)	102 (27,6)
71-84 (n=274)	10 (71,4)	264 (71,3)
Всего	14 (100)	370 (100)

ми изменениями расширения почечных лоханок и мочеточника у беременных повышается риск бактериального поражения почек и развития пиелонефрита [31]. Во время беременности бактериурия, прогрессирующая до пиелонефрита, ассоциируется с неблагоприятным исходом для матери и ребенка. ИМП во время беременности повышает риск гипертензии и анемии у матери, а также риск преждевременных родов, и низкой массы тела новорожденного [32, 33]. Следовательно, лечение ИМП, развивающихся во время беременности, является важной мерой предотвращения осложнений беременности.

Одним из наиболее часто применяемых в Украине препаратов для лечения ИМП у беременных является Канефрон® Н, лекарственное средство на основе растительного сырья. Продемонстрировано, что лекарственное средство оказывает комплексное действие на мочевыводящую систему, а также мочегонное, спазмолитическое, противовоспалительное, антибактериальное и нефропротекторное действие [14]. Задачей нашего исследования являлось определение безопасности и тератогенного потенциала препарата Канефрон® Н при его применении в этот критический период. I триместр беременности является решающим периодом морфогенеза, когда для плода особо высок риск морфологических нарушений вследствие неблагоприятного воздействия окружающей среды [34]. Учитывая отсутствие данных о безопасности применения препарата Канефрон® Н в этот критический период беременности, нами проведен ретроспективный анализ систематически отобранных данных исследованной популяции. Для сравнения использовались национальные статистические данные, касающиеся общей киевской популяции, за тот же период. Основные выводы нашего исследования свидетельствуют об отсутствии большей частоты врожденных пороков развития в исследованной популяции, в которую были включены женщины, принимавшие Канефрон® Н в I триместре беременности. Расчет ОР подтверждает этот вывод, свидетельствующий об отсутствии какого-либо воздействия препарата Канефрон® Н на риск врожденных пороков развития. И, наконец, состояние большинства детей, рожденных женщинами, принимавшими Канефрон® Н в I триместре беременности, немедленно после рождения было отличным, о чем свидетельствуют оценки по шкале Апгар.

Данные по безопасности, полученные в нашем исследовании, подтверждают ранее опубликованные данные, касающиеся применения препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения ИМП и ассоциированных заболеваний у беременных. В трех исследованиях результатов применения препарата Канефрон® Н в терапии беременных основное внимание уделялось вопросам эффективности [35–37]. В исследование, проведенное Орджоникидзе и соавторами, было включено 300 беременных с различными патологиями мочевыводящей системы, в том числе бессимптомной бактериурией, гестационным пиелонефритом или обострением хронического пиелонефрита, или хроническим заболеванием мочевыводящей системы без обострения [36]. В независимое исследование, проведенное Медведь и соавторами, было включено 30 беременных с сахарным диабетом I типа и пиелонефритом или обострением хронического пиелонефрита [35]. В третье проспективное рандомизированное исследование были включены 85 беременных с различными патологиями почек [38]. Во всех трех исследованиях Канефрон® Н применялся в курсе стандартной терапии и обеспечивал благотворное воздействие на беременных, страдающих различными заболеваниями почек и мочевыводящих путей. Хотя подробный анализ безопасности в этих исследованиях не проводился, Канефрон® Н характеризовался хорошей безопасностью и переносимостью при приеме пациентками всех исследованных популяций [27]. Следует отметить также, что не во всех трех исследованиях препарат применялся в течение I триместра беременности.

В двух других исследованиях определялось потенциальное воздействие препарата Канефрон® Н на частоту врож-

денных пороков развития [38, 39]. Репина и соавторы наблюдали за 115 детьми (в возрасте от 5 мес до 3,5 лет), рожденными женщинами, принимавшими Канефрон® Н в течение II и III триместра беременности. Нежелательное воздействие на плод во время беременности и на детей в неонатальный период, рожденных женщинами, принимавшими препарат во время беременности, в исследовании выявлено не было [39]. Результаты масштабного проспективно-ретроспективного исследования, задачей которого являлось определение тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического воздействия препарата Канефрон® Н при приеме 1647 женщинами, свидетельствуют об отсутствии изменения частоты случаев врожденных пороков развития или врожденных дефектов [38]. Наши данные основаны на результатах этих исследований, свидетельствующих о том, что применение препарата Канефрон® Н в I триместре беременности не ассоциируется с тератогенным воздействием на плод.

Ограничения проведенного нами исследования обусловлены ретроспективным дизайном, в результате чего отсутствуют данные о потенциальных сопутствующих факторах, которые могли бы повлиять на частоту врожденных пороков развития детей, рожденных женщинами из исследованной нами популяции. Кроме того, количество пациенток, чьи данные были включены в анализ, было относительно небольшим (384 пациентки) и в 48,95% случаев Канефрон® Н применялся в курсе комбинированной терапии (в комбинации с антибактериальными средствами, фосфомицином, аминопенициллином или цефалоспорином). Также важно отметить, что у женщин, принимавших препарат, мог произойти выкидыш вследствие «всех и никаких» причин на раннем этапе беременности, и эти случаи не рассматривались в настоящем исследовании.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение препарата Канефрон® Н в течение I триместра беременности не ассоциируется с тератогенным воздействием на плод, а также не оказывает воздействия на общее состояние новорожденных.

Безпека застосування препарату Канефрон® Н у терапії інфекцій сечостатевої шляхів у період I триместра вагітності В.І. Медведь

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) входять до числа найбільш частих бактеріальних інфекцій, особливо під час вагітності. Канефрон® Н (Біонорика СЕ, Німеччина) є фітопрепаратом, що комплексно діє на сечовидільну систему, в тому числі має сечогінну, спазмолітичну, протизапальну, антибактеріальну і нефропротекторну дію.

Мета дослідження: оцінка безпеки застосування препарату Канефрон® Н в період I триместра вагітності в терапії ІМП.

Матеріали та методи. Це було ретроспективне багаточетрове дослідження, в якому оцінювали ефекти Канефрону Н у 384 жінок, які вживали даний рослинний препарат під час I триместра вагітності (в період з 2004 по 2009 рік) і вагітності яких завершилися народженням живої дитини. Кінцевими точками оцінювання в цьому дослідженні була наявність вроджених дефектів розвитку у новонароджених.

Результати. Не виявлені достовірні відмінності частоти вроджених дефектів розвитку у новонароджених, матері яких приймали Канефрон® Н в I триместрі вагітності, порівняно з національними статистичними даними популяції в м. Києві за той же період. Більшість новонароджених (> 65%), матері яких отримували Канефрон® Н в I триместрі вагітності, мали оцінку за шкалою Апгар 8 балів і більше, що свідчить про відмінний профіль безпеки.

Заключення. Результати нашого дослідження свідчать про те, що застосування Канефрону Н в I триместрі вагітності не було асоційоване з будь-якими тератогенними, ембріотоксичними або фетотоксичними впливами на плід.

Ключові слова: Канефрон® Н, цистит, інфекції сечової системи, вагітність, I триместр, безпека, профілактика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015;11:67–77.
2. Souza RB, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomicin in pregnant women with urinary infection. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(3):319–23. doi: 10.1016/j.bjid.2014.
3. Ronald AR, Pattullo AL. The natural history of urinary infection in adults. *Med Clin North Am.* 1991;75:299–312.
4. McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11:203–7.
5. Sabharwal ER. Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in obstetric patients. *N Am J Med Sci.* 2012;4:316–9.
6. Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, Shaheen. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians.* 2011;3:98–103.
7. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1120–38.
8. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:57–63.
9. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1569–81.
10. Nicolle LE. Short-term therapy for urinary tract infection: success and failure. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31 Suppl 1:S40–5.
11. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12:121–7.
12. Martinez de TB. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:7993–8009.
13. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:742–50.
14. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J Ethnopharmacol.* 2000;71:465–72.
15. Yarnell E. Botanical medicines or the urinary tract. *World J Urol.* 2002;20:285–95.
16. Yamahara J, Konoshima I, Sawada I, Fujimura H. Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of *Swertia japonica* extracts, *swertiamarin* and *gentianine*. *Yakugaku Zasshi.* 1978;98:1446–51.
17. Abdul-Ghani AS, El-Lati SG, Sacaan A. Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants. *Int J Crude Drug Res.* 1987;25:39–43.
18. Gracza L, Koch H. Löffler E. Isolierung von Rosmarin saure aus symphytum officinale und ihre antiinflammatorische wirksamkeit in einem in-vitro-Modell. *Arch Pharm.* 1985;318:1090–5.
19. Rampart M, Beetjens JR, Bult H. Complementdependent stimulation of prostacyclin biosynthesis; inhibition by rosmarinic acid. *Biochem Pharmacol.* 1986;35:1397–400.
20. Valentao P, Fernandes E, Carvalho F. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury (*Centaurium erythraea*) infusion. A comparative study with green tea (*Camellia sinensis*). *Phytomedicine.* 2003;10:517–22.
21. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Centaurii herba* (Centaurium herb). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag; 2003. p. 70–3.
22. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Rosmarini folium* (Rosemary leaves). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag; 2003. p. 429–36.
23. Kumarasamy Y, Nahar L, Cox PJ. Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centaurium erythraea*. *Phytomedicine.* 2003;10:344–7.
24. Kumarasamy Y, Nahar L, Sarker SD. Bioactivity of gentiopicoside from the aerial parts of *Centaurium erythraea*. *Fitoterapia.* 2003;74:151–4.
25. Sterner W, Heisler E, Popp HO, Fischer H. Studien über die Canephron-Wirkung bei chronischen Nierenerkrankungen. *Phys Med Rehabil.* 1973;14: 239–58.
26. Gaybullaev AA, Kariev SS. Effects of the herbal combination Canephron® N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study. *Z Phytother.* 2013;34:16–20.
27. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol.* 2013;5:39–46.
28. Bai J, Wong FW, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:274–8.
29. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10). 2015. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed 12-5-2015.
30. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001;344:467–71.
31. Gilbert NM, O'Brien VP, Hultgren S, Macones G, Lewis WG, Lewis AL. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. *Glob Adv Health Med.* 2013;2:59–69.
32. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 2008;38 Suppl 2:50–7.
33. Bolton M, Horvath Jr DJ, Li B, Cortado H, Newsom D, White P, et al. Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic *Escherichia coli* cystitis. *PLoS One.* 2012;7:e33897.
34. Gilbert-Barnes E. Teratogenic causes of malformations. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40:99–114.
35. Medved VI, Bykova LM, Danyukiv OE, Shkabarovskaya EN. Pathogenic justification and efficiency of improved therapy of pyelonephritis in pregnant women with diabetes mellitus. *Womens Reprod Health.* 2015;2:35–8.
36. Ordzhonikidze NV, Yemelyanova AI, Petrova SB. Complication prevention and treatment in pregnant and puerperants with urinary tract diseases. *Obstet Gynecol.* 2009;6:41–5.
37. Potapo VA, Demchenko TV, Medvedev MV. Pathogenetic therapy of gestational toxicosis in patients with renal disease. *Health Ukraine.* 2004; 5:1–2.
38. Medved VI, Islamova EV. To the question on safety of the preparation Canephron® N in the obstetric practice. *Med Aspects Womens Health.* 2009;4:32–5.
39. Repina MA, Kolchina VA, Kuzmina-Krutetskaya SR, Stambulova OA, Golubenko NA. Phytopreparations in the treatment of renal diseases in pregnant women and long-term safety results in born children. *J Obstet Womens Dis.* 2006;1: 50–6.