



Безопасность Канефрона® Н во время беременности

От клинического опыта к доказательствам

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных
Е.В. Исламова, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения внутренней патологии беременных
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Медико-биологические науки, как и сама история, развиваются по спирали. В настоящее время мы являемся свидетелями нового, на более высоком уровне витка развития фитотерапии. Он характеризуется явным оживлением интереса к целебным свойствам растений и одновременно требованием повышения эффективности фитопрепаратов.

Общепризнанным преимуществом лекарственных средств растительного происхождения является их безопасность. Особенно ценным это преимущество становится в акушерской практике, где безопасность лекарства – это не только хорошая переносимость, высокая комплаентность и, как следствие, возможность длительного применения, но и обязательно отсутствие отрицательного влияния на плод.

Поскольку фитопрепараты априорно считаются безопасными, основные усилия их производителей, а также врачей, их использующих на практике, направлены на то, чтобы доказать их эффективность. И в этом плане достигнуты серьезные успехи. Достаточно указать, что немецкая компания Bionogica, которая на фармацевтическом рынке существует 75 лет и выпускает современные высокоочищенные, стандартизованные по составу растительные лекарства, ежегодно проводит специальный симпозиум, где докладывают о новых результатах научных исследований этих средств. Для таких симпозиумов даже придумали собственное название – PRES – по первым буквам Phytoneering Research and Experience Summit, что можно перевести как Саммит по научным исследованиям и клиническому опыту фитониринга, точнее фитониринговых препаратов. Число публикаций по применению фитониринговых средств в разных областях медицины, в том числе в акушерстве, также растет год от года.

Одним из наиболее популярных и назначаемых беременным женщинам препаратов является Канефрон Н – растительный диуретик, обладающий целым рядом дополнительных лечебных эффектов: противовоспалительным, спазмолитическим, антибактериальным и нефропротекторным. Благодаря такой мультинаправленности лечебного действия на мочевыделительную систему, Канефрон Н применяют у беременных с инфекциями верхних и нижних мочевых путей, гломерулярных болезнях почек,

мочекаменной болезни, преэклампсии, отеках и микроальбуминурии любого генеза. И нет недостатка в публикациях, показывающих эффективность препарата при всех этих патологиях [1-7]. При этом во всех этих наблюдениях, как правило, отмечалась хорошая переносимость препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов, которые бы заставили прервать его прием. А вот относительно безопасности для плода убедительных данных практически нет.

Канефрон Н – это комбинация экстрактов травы золототысячника, корня любистка обыкновенного и листьев розмарина. Разве очевидно, что ни один из этих компонентов не оказывает отрицательного влияния на плод во все периоды его внутриутробного развития? Конечно, нет. Естественное происхождение фитопрепарата не может являться доказательством отсутствия тератогенности и фетотоксичности. Поэтому было выполнено наше исследование.

Цель работы состояла в том, чтобы подтвердить или опровергнуть отрицательное влияние на плод препарата Канефрон Н.

Задачи исследования

1. Изучить частоту врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон Н в I триместре беременности.
2. Оценить состояние при рождении и заболеваемость в неонатальном периоде детей, чьи матери длительно получали Канефрон Н во II и III триместрах беременности.
3. Сопоставить полученные данные с аналогичными показателями у новорожденных, чьи матери не принимали Канефрон Н в соответствующие сроки беременности.

Материалы и методы исследования

Проанализирована медицинская документация по 1647 беременностям, закончившимся родами, при которых женщины в различные сроки принимали препарат Канефрон Н. Возраст беременных составил 17-46 лет, в среднем $32 \pm 1,58$ года. Первородящих было 743, повторнородящих – 904. У 71 женщины беременность наступила в результате использования технологий экстракорпорального оплодотворения.



Канефрон Н в форме драже принимали 1042 беременные, в форме капель – 391 и в драже и в каплях (последовательно) – 214. Обязательным условием включения в анализ была достаточная доза (6 драже/день или 150 капель/день) и продолжительность приема (не менее трех недель подряд). Многие из наблюдавшихся больных принимали Канефрон Н несколькими курсами или одним продолжительным курсом. Общая продолжительность приема препарата составляла 3-28 нед.

В I триместре Канефрон Н принимали 384 беременные, только в более поздние сроки беременности – 1263.

В 1220 случаях исследование носило ретроспективный характер, т.е. анализировалась медицинская документация уже по окончании беременности. В 427 случаях больным мы назначали Канефрон Н, в дальнейшем наблюдая этих женщин и прослеживая исход беременности.

В анализ не были включены случаи многоплодной беременности.

Период, в течение которого родились все 1647 детей, взятые в анализ, составил 5 лет: с января 2003 по декабрь 2007 года.

Основным учитываемым критерием возможного неблагоприятного влияния Канефрона Н было наличие у новорожденного врожденного порока развития. Кроме того, учитывали оценку по шкале Апгар при рождении и заболеваемость в раннем неонатальном периоде.

Клинико-статистический анализ полученных результатов проводили с использованием стандартных методов математической обработки. Показатель относительно риска (отношение рисков) и 95% доверительный интервал (ДИ) определяли по формулам:

$$OR = p_1/p_2$$

$$CO \text{ (от } \log_e OR) = \sqrt{1/r_1 + 1/r_2 - 1/n_1 - 1/n_2}$$

$$95\% \text{ ДИ} = \log_e OR \pm 1,96 \times CO$$

где OR – относительный риск, p_1 – частота события в экспериментальной группе, p_2 – частота события в контрольной группе, CO – стандартная ошибка, r_1 и r_2 – число событий в экспериментальной и контрольной группах, n_1 и n_2 – количество пациенток в экспериментальной и контрольной группах.

Результаты и их обсуждение

У 1647 женщин, принимавших в различные сроки Канефрон Н, родились 63 ребенка с врожденными аномалиями, деформациями, нарушениями развития, что составило 3,825%.

Как уже отмечалось в разделе «Материалы и методы исследования», из 1647 беременных в I триместре Канефрон Н принимали 384 женщины, только в более поздние сроки – 1263. Логично предположить, что если Канефрон Н способен вызывать врожденные пороки развития, то процент последних в группе, принимавших препарат в I триместре, должен быть существенно выше, чем у остальных. Оказалось, что из 384 женщин, получавших Канефрон Н в I триместре, детей с врожденными пороками родили 14 (3,65%), из остальных 1263 – 49 (3,88%). Таким образом, частота пороков у детей от матерей, принимавших Канефрон Н в I триместре, не превышала таковую у детей, чьи матери получали препарат только во II и III триместрах.

Конечно, приведенные выше цифры достаточно красноречивы и свидетельствуют об отсутствии тератогенности у изучаемого препарата. Однако если допустить, что Канефрон Н способен вызывать какое-либо специфическое уродство, то общие цифры частоты врожденных пороков могут скрывать это. Поэтому мы проанализировали структуру выявленных пороков (табл. 1). Как видно из таблицы, нет достоверных отличий частоты аномалий развития различных органов и систем у детей, чьи матери принимали Канефрон Н в I триместре, и тех, чьи не получали препарат до 12 нед.

Анализируя возможное тератогенное влияние лекарства или другого ксенобиотика, чрезвычайно важно строго учитывать, в какой период I триместра беременности действовал агент. Так, проявление тератогенности наиболее вероятно в интервале от 29-го до 70-го дня, считая от первого дня последних месячных. При этом наиболее тяжелые, инвалидизирующие пороки развития возникают до 50-го дня, позже, как правило, – более легкие, совместимые с жизнью. Кроме того, следует отметить, что до 70-го дня беременности (полные 10 нед от первого дня последней менструации) органогенез заканчивается у большинства плодов человека, однако не у всех. Поэтому теоретически еще в течение

Таблица 1. Характер врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон Н в I триместре беременности

Врожденная патология органа/системы	Канефрон Н в I триместре n = 384		Контроль n = 1263	
	абс.	%	абс.	%
Мочевыделительная система	4	28,6	17	34,7
Сердце	3	21,4	11	22,5
ЦНС	3	21,4	4	8,2
Органы пищеварения	2	14,3	5	10,2
Скелет	2	14,3	11	22,5
Множественные	-	-	1	1,9
Всего	14	100	49	100



Таблица 2. Зависимость наличия/отсутствия врожденных пороков развития от срока приема Канефрона Н в I триместре

Срок (число дней от 1-го дня последней менструации)	Врожденные пороки развития			
	есть		нет	
	абс.	%	абс.	%
29-50	-	-	4	1,08
51-70	4	28,6	102	27,6
71-84	10	71,4	264	71,3
Всего	14	100	370	100

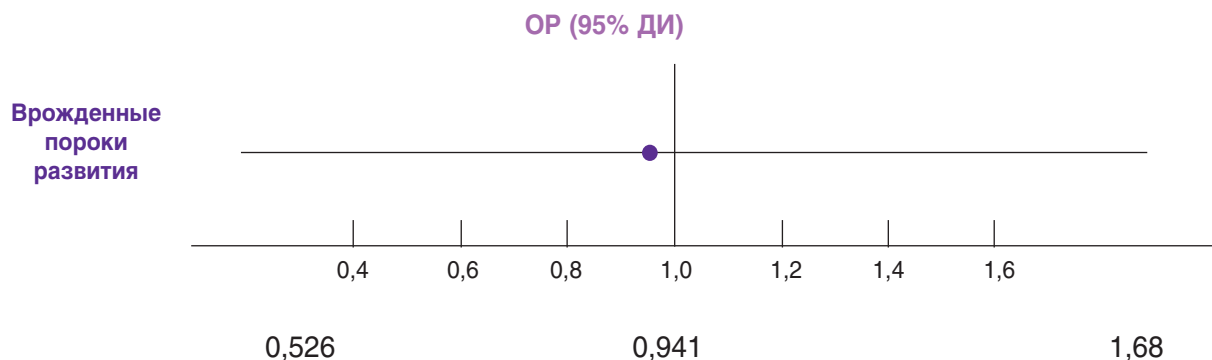


Рис. 1. Влияние приема Канефрона Н в I триместре беременности на возникновение врожденных пороков развития

следующих 14 дней, т.е. до наступления полных 12 нед, возможно проявление тератогенного действия лекарства, однако это очень маловероятно. После 70-го дня и вплоть до окончания беременности более возможно фетотоксическое действие, которое проявляется не анатомическими пороками развития, а функционально-метаболическими нарушениями у новорожденного.

Учитывая вышеизложенное, мы дополнительно проанализировали, в какие именно сроки в пределах I триместра женщины принимали Канефрон Н. При этом выделили три периода в зависимости от степени опасности нарушения эмбриогенеза. Выяснилось, что в период от 29-го до 50-го дня препарат получали 4 женщины, от

51-го до 70-го – 106, после 71-го – 274. Далее мы рассчитали частоту врожденных пороков развития у детей от женщин каждой вышеуказанной группы (табл. 2)

Оказалось, что из четырех больных, принимавших Канефрон Н в наиболее ранний, самый опасный период, ни у одной ребенок не пострадал, врожденные пороки не возникли. Из 106 получавших препарат в следующий период, значительно менее опасный, врожденные пороки возникли у четырех, а из 274 беременных, принимавших препарат еще позже, – у десяти. При этом очень важно отметить, что если принять за 100% соответственно тех женщин, у чьих детей обнаружены пороки (14), и тех, у кого они отсутствовали

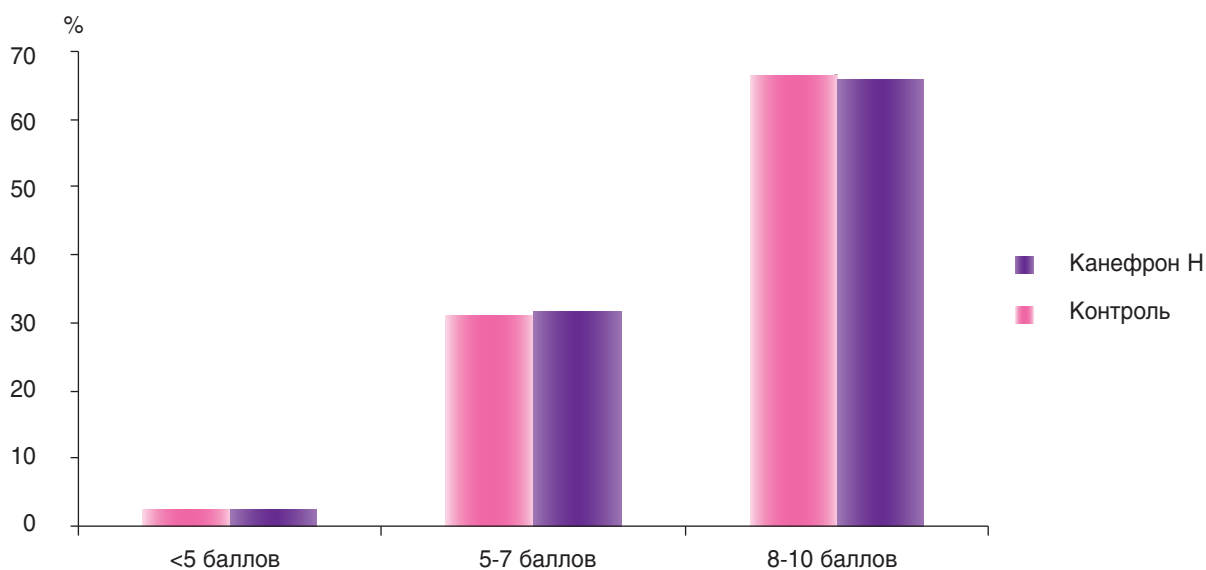


Рис. 2. Оценка новорожденных от матерей, принимавших Канефрон Н, по шкале Апгар



(370), то процент пациенток, принимавших Канефрон Н в периоды, характеризующиеся очень разной вероятностью возникновения аномалий развития, практически совпадает. Это свидетельствует лишь об одном – Канефрон Н не имеет никакого отношения к возникновению тех врожденных пороков, которые мы наблюдали у женщин, принимавших этот препарат.

Несмотря на достаточно убедительные данные, приведенные выше, мы решили рассчитать ОР и 95% ДИ возникновения врожденных пороков развития у детей, чьи матери в I триместре беременности принимали Канефрон Н (рис. 1)

Как видно, ОР составляет 0,941 при 95% ДИ от 0,526 до 1,68, что свидетельствует о полном отсутствии значимого влияния препарата на изучаемое явление. С нашей точки зрения, это является прямым доказательством отсутствия у Канефрона Н тератогенного действия.

На рис. 2 представлены данные балльной оценки новорожденных от матерей, принимавших Канефрон Н, на 1-й минуте после рождения. В качестве контроля приведены данные по клинике в целом. Из приведенных данных следует, что никаких отличий не обнаружено. Также не выявлено особенностей течения госпитального неонатального периода, отличий частоты нарушений ранней неонатальной адаптации, потери и восстановления массы тела, отличий в анализах крови. Таким образом, по состоянию новорожденных признаков фетотоксического действия Канефрона Н не установлено.

Выводы

- Канефрон Н не обладает тератогенным, эмбриотоксическим и фетотоксическим действиями.
- Канефрон Н может без ограничений применяться по показаниям на любых сроках беременности.

Литература

1. Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Опыт применения препарата Канефрон для профилактики позднего гестоза // Русский медицинский журнал. – 2000 – № 3. – С. 142.
2. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 38-39.
3. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 18.
4. Медведь В.И., Быкова Л.М., Данылкив О.Е., Шкабаровская Е.Н. Патогенетическое обоснование и эффективность усовершенствованной терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 35-38.
5. Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. Перспективы применения канефрона Н в акушерской практике // Здоровье женщины. – 2001. – № 4.
6. Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А., Стамбулова О.А. Современные подходы к коррекции нарушений функций почек у беременных // Журнал акушерства и женских болезней – 2004. – Т. LIII, Вып. 2. – С. 48-53
7. Сенчук А.Я., Заболотна А.В. Канефрон Н у комплексному лікуванні вагітних групи високого ризику розвитку плацентарної недостатності // Здоровье женщины – 2005. – № 1 (21). – С. 50-53.

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Канефрон®Н

Гармонія лікування



При запальних захворюваннях нирок (пієлонефрити) та сечовивідних шляхів (цистити)

- Має оптимальну комбінацію фармакологічних ефектів для лікування та профілактики в будь-якому віці
- Підвищує ефективність антибактеріальної терапії
- Сприяє виведенню сечової кислоти

Є ідеальним препаратом при необхідності тривалого застосування



Краплі для перорального застосування 100 мл UA/4708/01/01 від 03.07.2006; драже № 60 UA/4708/02/01 від 03.07.2006. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Реклама лікарського засобу. Виробник: Біонорика АГ (Німеччина)

BIONORICA
The phytoneering company

Представництво компанії "БІОНОРИКА АГ" (Німеччина) в Україні: м. Київ, вул. Мінна, 9, Офісний поверх, тел.: (044) 296-22-03 (04, 05); факс: (044) 451-83-09 e-mail: office@bionorica.com.ua