

Ефективність Канефрону Н у комплексному лікуванні субклінічної подагричної нефропатії

Зі стійким підвищенням рівня сечової кислоти в крові ризик розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) зростає у 3-10 разів. Відомо, що білкові фракції тісно корелюють з рівнем сечової кислоти, і саме тому мікроальбумінурія (МА) та мікроглобулінурія (МГ) є предикторами ураження нирок.

Актуальність проблеми

Подагрична нефропатія (ПН) як наслідок нефролітіазу – відкладання кристалів сечової кислоти (СК) в нирковій паренхімі – досить часто призводить до розвитку ХНН у пацієнтів цієї когорти. Крім того, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що використовують для симптоматичного лікування больового синдрому у пацієнтів з подагрою, мають нефротоксичну дію і можуть призвести до розвитку гострого тубулярного некрозу, гострого інтерстиціального нефриту, протеїнурії, артеріальної гіпертензії та гіперкаліємії [7, 14]. Поширеність ураження нирок у пацієнтів з подагрою коливається від 30 до 70% [11, 25]. Патогенез ПН пов'язаний із гіперпродукцією СК і дисбалансом між процесами канальцевої секреції та реабсорбції. Але на сьогодні немає чіткої думки щодо того, чи є гіперурикемія (ГУ) маркером ниркової дисфункції, чи фактором ризику розвитку ураження нирок. Існування таких спірних теорій стосовно впливу СК на розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) зумовлено, зокрема, складністю виявлення ПН на ранній стадії, яка протягом тривалого часу перебігає субклінічно [2, 27].

Гіперпродукція СК і зниження її екскреції призводять до розвитку ГУ. Зі стійким підвищенням рівня СК в крові ризик розвитку ХНН зростає у 3-10 разів. У кожного четвертого пацієнта ХНН є ускладненням подагри [2, 5, 6, 23]. Встановлено тісний взаємозв'язок між ГУ й ураженням нирок [30, 31]. Також ГУ може впливати на гемодинаміку в кортикальному шарі нирок у результаті вазоконстрикції та збільшити експресію реніну. Додатковим механізмом ураження нирок є вплив СК на формування ендотеліальної дисфункції внаслідок збільшення рівня моноцитарного хемоатрактантного білка (MCP-1) в гладком'язових волокнах судин і клітинах проксимальних ниркових каналців. MCP-1 визнаний основним хемокіном, який бере участь у патогенезі атеросклеротичного ураження і ХХН [17].

Відомо, що білкові фракції тісно корелюють з рівнем СК, і саме тому порушення ниркової гемодинаміки призводить до змін метаболізму СК, а ГУ викликає дисфункцію ендотелію та МА [1]. Якщо в сечі виявляють альбуміни та більш високомолекулярні білки, діагностується ураження клубочків. Канальцевий тип порушень характеризується наявністю в сечі низькомолекулярних білків – мікроглобулінів (β_2 -, α_1 -глобулінів і ретинолзв'язуючого білка), що проявляється МГ. При змішаному типі ураження в сечі виявляють як низько-, так і високомолекулярні білки. МА та МГ є предикторами ураження нирок [15, 16, 20, 21, 28].

Отже, важливим завданням сучасної ревматології є рання діагностика, профілактика й адекватне своєчасне лікування уражень нирок, що значно впливають на якість та тривалість життя хворих із подагрою.

На сьогодні накопичено великий досвід використання рослинного препарату Канефрон® Н («Біонорика СЕ», Німеччина), до складу якого входять стандартизовані за складом біологічно активних речовин компоненти лікарських рослин – трави золототисячника (*Centaureum sp.*), кореня любистку (*Levisticum officinale*) і листя розмарину (*Rosmarinus officinalis L.*) [20]. Препарат має сечогінну [4, 13], спазмолітичну [4, 32], протизапальну [12, 24, 29], антибактеріальну [8, 9, 18] та нефропротекторну дію, яка полягає у зменшенні виділення білка при протеїнурії [19], а також гіпоурикемічні

властивості [3]. Проведені клінічні дослідження підтверджують позитивний вплив Канефрону Н у хворих з інфекцією сечовидільних шляхів [19, 22, 26], діабетичною нефропатією [20] та артеріальною гіпертензією [3]. Крім того, препарат виявив здатність підсилувати виділення СК з організму, що перешкоджає випаданню в сечовивідних шляхах кристалів, збільшенню наявних каменів і формуванню нових. Також було зазначено, що препарат має здатність нормалізувати кислотність сечі та підтримувати рН у межах 6,2-6,4, що також запобігає утворенню уратних каменів. Незважаючи на перелічені властивості, на сьогодні мало наукових досліджень щодо лікувального потенціалу цього фітопрепарату у дорослих пацієнтів з ПН, а наявний науковий досвід стосується лікування дітей із дисметаболічними нефропатіями або дорослих з гіперурикемічними захворюваннями без урахування маркерів ураження нирок. Тому метою нашої роботи стало дослідження можливості лікування подагри і профілактики ПН із застосуванням препарату Канефрон® Н у комплексній терапії.

Матеріали та методи

Для реалізації мети було обстежено 50 хворих на подагру, які проходили стаціонарне лікування в ревматологічному відділенні КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Усі пацієнти ніколи не отримували профілактичного лікування ПН і не мали її в структурі діагнозу. Додатково до основних лабораторних та інструментальних методів обстеження у хворих визначали рівень мікроальбумінів та мікроглобулінів у ранковій порції сечі за допомогою імуноферментного методу. Мікропротеїнурія (МП) – будь-який прояв МА, МГ або їх поєднання. Із нефропротекторною метою ми обрали комбінований фітопрепарат – Канефрон® Н. Залежно від обраної схеми лікування всі хворі були розподілені на 2 групи. Пацієнти основної групи (n=25) отримували стандартну гіпоурикемічну терапію алопуринолом (300 мг/добу), НПЗП та Канефроном Н у стандартному дозуванні по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 6 тижнів, а в групі порівняння (n=25) хворим були призначені лише алопуринол (300 мг/добу) та НПЗП.

Критеріями включення в дослідження були встановлений діагноз подагричного артриту та вік пацієнтів 18-65 років. У дослідження не включали осіб, які мали вади розвитку сечовидільної системи, індивідуальну непереносимість компонентів Канефрону Н, ХХН/ниркову недостатність. Увагу приділяли визначенню індексу маси тіла (ІМТ), концентрації СК плазми крові й сечі, креатиніну, сечовини, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), рівню МА та МГ, ультразвуковому дослідженню нирок і рентгенологічному обстеженню суглобів. Динамічне спостереження проводили протягом 6 тижнів лікування, після чого повторно визначали рівні мікроальбумінів, мікроглобулінів у сечі та рівні СК в плазмі крові й сечі.

Усі розрахунки здійснювалися на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм Statistica з урахуванням середньої величини та її стандартної похибки (середньої) ($M \pm m$). Оцінку достовірності проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні за показником R. Різницю показників у групах вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

Серед пацієнтів, що брали участь у дослідженні, усі були чоловічої статі, мали

надлишкову масу тіла; середній вік обстежених становив $54,98 \pm 1,22$ року, а тривалість захворювання – $8,96 \pm 0,57$ року. Пацієнти в групах були репрезентативними за віком, тривалістю захворювання та основними параметрами, що вивчалися (табл. 1). За результатами рутинних досліджень, незважаючи на те що майже кожен третій хворий мав нефролітіаз, даних щодо наявності ураження нирок отримано не було.

цих показників не спостерігалася, що свідчить про відсутність впливу стандартної терапії на ступінь ураження нирок та, відповідно, на прогноз щодо ризику розвитку ПН.

Як видно з графіків, в основній групі рівень МА знизився на 52,7%, тоді як у групі порівняння спостерігалася тенденція до погіршення цього показника майже на 6,5% порівняно з вихідним рівнем. Це може

Таблиця 1. Основні показники захворювання

Показники	Основна група (n=25)			Група контролю (n=25)		
	I	II	III	I	II	III
Вік, років	54,98±1,22*			50,63±1,19		
Тривалість захворювання, років	8,96±0,57			7,42±1,43		
ІМТ, кг/м ²	28,64±0,61			30,62±1,37		
Креатинін, ммоль/л	72,12±0,39*			78,31±1,21		
Сечовина, ммоль/л	5,05±0,65			4,96±0,27		
ШКФ, мл/хв	130,88±1,22			129,64±0,31		
СК крові, ммоль/л	558±0,82*			551±1,29		
Ro стадія, %	11,4	79,5	9,1	11,8	76,5	11,7
Нефролітіаз, %	28			36		

*достовірність між показниками першої і другої групи ($p < 0,05$).

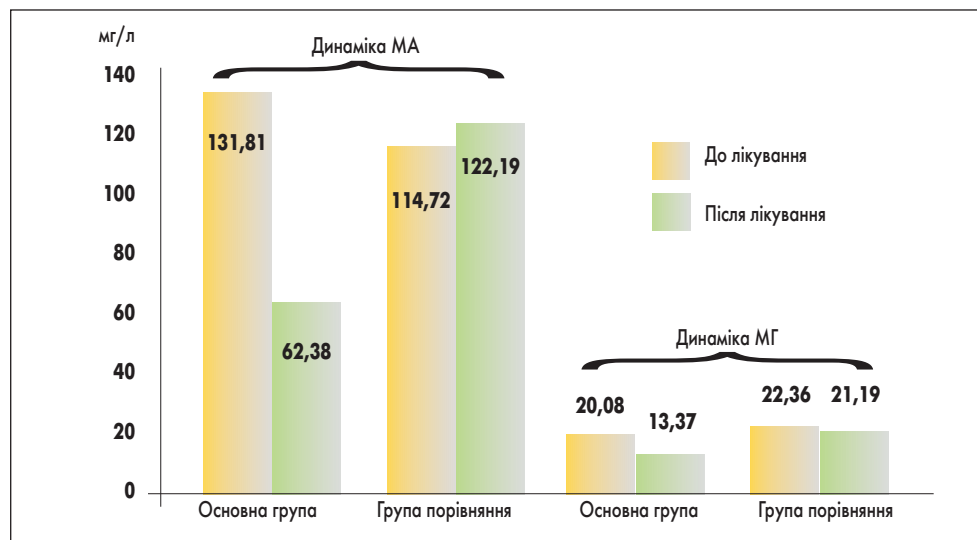


Рис. 1. Динаміка МА і МГ у процесі лікування у групах

Проведення додаткових лабораторних обстежень, а саме визначення рівня МП, свідчило, що переважна більшість пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння мають ознаки ПН без клінічних проявів. Так, МП спостерігалася у 64% хворих основної групи та у 56% пацієнтів групи контролю.

В основній групі у 48% хворих виявлено МА і у 60% – МГ, тоді як у групі порівняння ці показники становили 44 та 52% відповідно.

Результати

У процесі лікування позитивні зміни зазначених показників зареєстровано тільки в основній групі, яка, крім стандартної терапії, отримувала Канефрон® Н (рис. 1). У групі порівняння позитивна динаміка

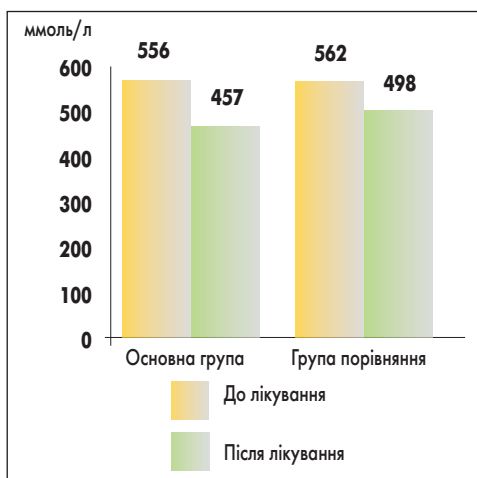


Рис. 2. Динаміка рівня СК в крові у групах

Таблиця 2. Лабораторні зміни після модифікованого лікування з Канефроном Н (досліджувана група) та стандартної гіпоурикемічної терапії (група контролю)

Показники	Основна група (n=25)		Група контролю (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА, мг/л	131,81±3,45	62,38±2,99*, ***	114,72±3,91	122,19±2,11
МГ, мг/л	20,08±2,06	13,37±3,32*, ***	22,36±3,12	21,19±2,94
СК крові, ммоль/л	556±0,83	457±0,61*, ***	562±1,26	498±2,34**
СК в сечі, ммоль/л/добу	4,21±1,18	6,82±1,34*, ***	5,02±1,09	5,08±1,02

*достовірність між показниками першої групи до та після лікування ($p < 0,05$);

**достовірність між показниками другої групи до та після лікування ($p < 0,05$);

***достовірність між показниками першої та другої групи після лікування ($p < 0,05$).

свідчити про прогресування процесів, що викликають ураження нирок у пацієнтів групи порівняння, які не отримували нефропротекції. Стосовно МГ, наприкінці лікування її рівень знизився в основній групі на 33,4% та майже не змінився в групі порівняння, що також узгоджується з даними щодо МА.

Динамічне спостереження за показниками СК також виявило деяку різницю в двох групах і більш суттєве зниження її сироваткового рівня в основній групі відносно групи порівняння (рис. 2).

Отже, концентрація СК у сироватці крові в основній групі знизилася на 18% та меншою мірою у групі порівняння – на 11%. Це демонструє здатність Канефрону Н сприяти виведенню СК з організму і потенціювати дію гіпоурикемічної терапії і, таким чином, сприяти зменшенню впливу цього патогенного фактора на паренхіму нирок. Про це свідчить також збільшення концентрації СК в сечі в перші 6 тижнів лікування (табл. 2).

Висновки

1. Таким чином, з огляду на той факт, що основними ранніми симптомами ниркової дисфункції є МА та МГ, встановлено, що поширеність ураження нирок у хворих на подагру значно ($p < 0,05$) перевищує частоту констатації ПН в рутинній клінічній практиці.

2. Рівні креатиніну й сечовини в крові та ШКФ є неінформативними показниками функціонального стану нирок на етапі формування ПН, що має субклінічний перебіг.

3. Неконтрольована ГУ, що не досягає цільового рівня, є найбільш вагомим фактором ризику розвитку ПН.

4. У проведеному дослідженні ПН було діагностовано відповідно до рівнів МА і МГ у 64% хворих досліджуваної групи та 56% пацієнтів групи контролю.

5. Крім цього, було встановлено, що включення Канефрону Н строком на 6 тижнів до комплексного лікування поряд із стандартною гіпоурикемічною терапією достовірно сприяє нормалізації МА і МГ, що свідчить про нефропротекторну дію препарату. Також використання цього фітопрепарату сприяє потенціюванню дії алопуринолу та більш значущому зменшенню рівня СК в крові при посиленні її виведення із сечею.

Враховуючи все вищевикладене, комбінований фітопрепарат Канефрон® Н можна рекомендувати для лікування подагричної нефропатії (ПН) на етапі її формування при збільшенні рівнів мікроальбумінурії (МА) і мікроглобулінурії (МГ).

З огляду на те, що лікування подагри – досить тривалий процес, для більш повного розкриття лікувального та профілактичного потенціалу Канефрону Н необхідне проведення більш довготривалого дослідження.

Література

- Братусь В., Талая Т., Шумаков В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: основные и клинические аспекты. – Київ: Четверта хвиля, 2009. – 413 с.
- Джонназарова Д.Х. Клинико-функциональное состояние почек при подагре у жителей республики Таджикистан: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2013.
- Шуба Н., Воронов Т., Ткаченко Н. Влияние комплексного фитопрепарата Канефрон Н на уровень мочевой кислоты у пациентов с гиперурикемией и артериальной гипертензией // ML. – 2011. – №1 (77). – С. 77-79.
- Eine hohe therapeutische Potenzial des kombinierten phytopreparation Canephron H Dr. med. Karola Scheffer. NaturaMed; 2/2008; p. 18-21.
- Brenner B. The kidney. 8th edition, 2007: Elsevier. – 1196.
- Disorders of purine metabolism and gouty nephropathy [E-resource]. – Access mode: URL: <http://www.lvrach.ru/2006/10/4534541/>.
- Lukyanchuk E. Experience of the use of nimesulide for the relief of pain in gouty arthritis. The Ukrainian journal of rheumatology. No. 1 (51), 2013, 53-55.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Centaurei herba (Centaury herb). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag, 2003: 70-73.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Rosmarini folium (Rosemary leaves). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag, 2003: 429-436.
- Gaybullaev A.A., Kariev S.S. 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.
- Gerald D., Nazia R., Fang N. Effect of Urate-lowering Therapies on Renal Disease Progression in Patients with Hyperuricemia. The journal of Rheumatology, 2014. 955-962.

- Pflanzliche Zubereitungen, für Verstoffe seitens der Harnwege Sonderdruck avs Arzt. J Wirtschaft 02/2011, p. 11-14.
- Haloui M., Louedec L., Michel B., Lyoussi B. Experimental diuretic effects of osmarinus officinalis and Centaureum erythraea. J Ethnopharmacol 2000; 71: 465-472.
- Hossamel Z., Brian F. Managing gout: How is it different in patients with chronic kidney disease? Cleveland clinical journal of medicine volume 77 / Number 12, 2010, 919-928.
- Hovind P. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. An inception cohort study. Diabetes. 2009. – V. 58. 1668-1671.
- Jalal D. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. Nephrol Dial Transplant. 2010. N25. 1865-1869.
- Kanbay M., Solak Y., Dogan E. et al. Uric acid in hypertension and renal disease: The chicken or the egg? Blood Purif. 2010. – N 30. 288-295.
- Kumarasamy Y., Nahar L., Cox P.J. et al. Bioactivity of secoiridoid glycosides from Centaureum erythraea. Phytomedicine 2003; 10: 344-347.
- Kumarasamy Y., Nahar L., Sarker S.D. Bioactivity of gentiopicoside from the aerial parts of Centaureum erythraea. Fitoterapia 2003; 74: 151-154.

- Martynyuk L., Martynyuk L., Ruzhitska O., Martynyuk O. Effect of the Herbal Combination Canephron N on Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: Results of a Comparative Cohort Study. The journal of alternative and complementary medicine, 2014, 1-7.
- Microalbuminuria [E-resource]. – Access mode: URL: <http://www.indap.info/mikroalbuminuriya.html>
- Naber K.G. 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.
- Novitsky V. Pathophysiology. Edited. Vladimir Novitsky, ED Goldberg, OI Urazova. – M.: GEOTAR Media, 2009. – T. 2. – with 848.
- Rampart M., Beetjens J.R., Bult H. et al. Complement-dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis; inhibition by rosmarinic acid. Biochem Pharmacol 1986; 35: 1397-1400.
- Richard J., Takahiko N., Diana J., Laura G. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrology Dialysis Transplantation. Volume 28, Issue 9. 2013; 2221-2228.
- Sterner W., Heisler E., Popp H.O., Fischer H. Studien über die Canephron-Wirkung bei chronischen

- Nierenerkrankungen. Physikalische Medizin Rehabilitation 1973; 14: 239-258.
- Testa A., Mallamaci F., Spoto B. et al. Association of a Polymorphism in a Gene Encoding a Urate Transporter with CKD Progression. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2014. 1059-1065.
- The study of renal function [E-resource]. – Access mode: URL: <http://www.biochemmack.ru/upload/uf/204/2042dda688fc61b5d5db08ad2350d6dc.pdf>
- Valentao P., Fernandes E., Carvalho F. et al. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury (Centaureum erythraea) infusion. A comparative study with green tea (Camellia sinensis). Phytomedicine 2003; 10: 517-522.
- Viazzi F., Leoncini G., Ratto E. et al. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. AJH. 2007. V. 20; 1276-1282.
- Weiner D. Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol, 2008. – V. 19, N6. 1204-1211.
- Yamahara J., Konoshima I., Sawada I., Fujimura H. Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of Swertia japonica extracts, swertiamarine and gentianine. Yakugaku Zasshi 1978; 98: 1446-1451.



Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
-  потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні нефункційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.
Р.П. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com