

Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни

А.В. Сивков, Е.В. Черепанова, В.А. Шадеркина

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одним из часто встречающихся урологических заболеваний является мочекаменная болезнь. Абсолютное число зарегистрированных больных мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2002 г. постоянно возрастало и составило 713 397 человек в 2008 году. В целом, увеличение составило 13,3%. Показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 населения с 2002 по 2004 гг. также увеличивался с 440,5 до 463,7, в 2005 году – немного уменьшился (до 462,7), а затем вновь увеличивался, достигнув в 2008 г. значения 502,4 (+ 14,0% за 7 лет) [1].

Максимальный показатель частоты встречаемости мочекаменной болезни на 100 000 населения в 2008 г. отмечался в Дальневосточном федеральном округе (580,0), а минимальный – в Южном федеральном округе (409,6). По регионам максимальные показатели частоты встречаемости мочекаменной болезни на 100 000 населения были отмечены в Алтайском крае (1216,2) и в Ненецком автономном округе (992,4), а минимальные – в Еврейской автономной области (207,5) и Карачаево-Черкесской Республике (211,7) [1].

Такое большое число пациентов обусловлено тем, что мочекаменная болезнь поражает пациентов практически любого возраста – от младенцев до людей пожилого возраста. Самый большой процент пациентов – это люди среднего возраста от 20 до 40

лет, т.е. наиболее трудоспособные и социально активные [2].

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

С целью изгнания конкрементов из почек и мочеточников в урологии применяются различные лекарственные препараты, преимущественно спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, альфа-блокаторы, а также кортикостероиды, гормоны и ингибиторы простагландинсинтетазы [3].

В лечении уролитиаза давно применяется фитотерапия эфирными маслами и/или терпенами. Одним из препаратов, основу которого составляет особая комбинация терпенов, является Роватинекс, и именно этот состав делает препарат уникальным в качестве вспомогательной терапии уролитиаза (почечные и/или мочеточниковые камни) [4]. Также Роватинекс эффективен при наличии ассоциированного с заболеванием воспалительного процесса в мочевыводящих путях [5], а также для ускорения выведения конкрементов из почек после дистанционной литотрипсии [6]. Роватинекс имеет 50-летнюю историю применения более чем в шестидесяти странах мира [7, 8, 9].

Первые клинические и доклинические испытания Роватинекса датируются 1954 и 1956 годами [10]. С тех пор улучшение изгнания конкрементов и профилактическое действие Роватинекса в отношении формирования камней были продемонстрированы на животных моделях нефрокальци-

The use of herbal ingredients on the basis of terpenes in the treatment of urolithiasis

A.V. Sivkov, E.V. Cherepanova, V.A. Shaderkina

One of the common urological diseases is urolithiasis. Various groups of drugs are used for concrements delivery. Herbal medicine (essential oils and / or terpenes) has long been used in the treatment of urolithiasis. One of the drugs, which is based on a special combination of terpenes, is Rowatinex having a triple action: litholitic, spasmolytic and diuretic. The first clinical and preclinical trials with Rowatinex occurred between 1954–1956 yrs. Since that time it has been actively used in the treatment of urolithiasis in many countries around the world. The indications for Rowatinex are: prevention of kidney stone disease, relapse prevention stone formation, conservative treatment of kidney stones, renal colic, chronic urinary tract infection. The article provides an experience of clinical use of Rowatinex in Russian institute of Urology (Moscow) and Barnaul Medical University. The study included 30 patients with various forms of urolithiasis. Inclusion criteria were: patient age from 18 to 80 years, the presence of kidney or ureter stones, the presence of small kidney stones, chronic pyelonephritis. 15 patients received Rowatinex, 15 – were in the control group. Repeated study was performed in 18–20 days. While taking the drug the elimination of small fragments of stones was noted in 73% vs 32% in the control group. The complete stone-free rate was achieved in 67% taking the drug versus 24% in the control group. The researchers confirmed the clinical efficacy Rowatinex for the treatment of patients with stones in the kidney and ureter.

ноза [10, 11, 12], а также при проведении клинических исследований и отражены в отчетах. Опубликованные в настоящее время исследования, проведенные *in vitro* и на животных моделях, свидетельствуют о том, что Роватинекс оказывает антилитогенное, антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое и болеутоляющее действие, преимущественно обусловленное ингредиентами класса терпенов [13], а также положительно влияет на течение острых и хронических состояний, ассоциированных с соответствующими заболеваниями мочеполового тракта.

В СССР Роватинекс поступал в ограниченном количестве, в основном, в 4-е Управление Минздрава, или приобретался больными самостоятельно за рубежом. В 2008 году Роватинекс зарегистрирован в России (рег. № ЛСР – 006862/08) и представлен на рынке с июля 2010 года в виде кишечнорастворимых желатиновых капсул (ранее он выпускался в виде капель).

МЕСТО РОВАТИНЕКСА В ЛЕЧЕНИИ МКБ

Роватинекс (Rowatinox, ROWA PHARMACEUTICALS Ltd., Ирландия) – это фитопрепарат на основе эфирных масел, содержащий различные терпены [11], имеющий **тройное** действие: литолитическое, спазмолитическое и диуретическое. Эфирные масла получают из хвойных пород деревьев.

Механизм действия Роватинекса:

- оказывает спазмолитическое действие, способствует прохождению камней по мочевыводящим путям, уменьшает боли при почечных и мочеточниковых коликах, усиливает почечный кровоток, улучшая функцию почек и повышая диурез;
- способствует улучшению уродинамики в верхних мочевых путях и более быстрому отхождению камней или фрагментов и песка после их разрушения с помощью ДЛТ (дистанционной ударно-волновой литотрипсии) или другим методом;

- обладает противовоспалительным действием, противомикробным действием по отношению к целому ряду грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов;
- повышает содержание защитных коллоидов в моче и содержание глюкуроновой кислоты в моче;
- оказывает выраженный профилактический эффект, препятствуя образованию новых камней;
- содержит легкоусвояемые жирорастворимые терпены природного происхождения, которые выводятся с мочой.

Показания к применению Роватинекса:

1. Профилактика МКБ.
2. Профилактика рецидивов камнеобразования после перенесенных оперативных вмешательств по поводу МКБ, в том числе дистанционной литотрипсии.
3. Консервативное лечение камней почек на фоне основной медикаментозной терапии.
4. Почечная колика (под строгим наблюдением уролога и на фоне основной терапии).
5. Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей вне периода обострения.
6. На этапе долечивания острых воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Особенности применения Роватинекса

Роватинекс не рекомендуется к применению у пациентов с выраженной некупирующейся почечной коликой, анурией, тяжелой инфекцией мочевыводящих путей. Во время лечения надо увеличить прием жидкости.

Препарат с осторожностью надо применять у пациентов, принимающих противосвертывающие препараты.

Данных о несовместимости Роватинекса с другими лекарственными препаратами нет. Препарат не оказывает влияния на способность управления транспортными средствами. Препарат не рекомендуется назначать в первом триместре бе-

ременности и во время лактации. Можно применять у детей с 6 лет.

Обычно, взрослым и детям старше 14 лет назначают по 1-2 капсулы 3 раза/сут. При почечной колике дозу можно увеличить до 2-3 капсул 4-5 раз/сут. Детям в возрасте 6-14 лет препарат назначают по 1 капсуле 2 раза/сут.

Из противопоказаний можно выделить только детский возраст до 6 лет и индивидуальную непереносимость препарата. Побочные эффекты минимальны.

КЛИНИЧЕСКОЕ РЕЗЮМЕ

В период с 1954 по 1998 годы за рубежом (Чехия, Франция, Германия, Венгрия, Израиль, Италия, Польша, Япония и Венесуэла) активно проводились клинические испытания препарата Роватинекс [8, 9, 14, 15]. Общее число участников исследований превысило 1500 человек.

У большинства пациентов, участвовавших в этих исследованиях, имели место конкременты в почках или мочеточниках. Главным критерием оценки эффективности препарата Роватинекс являлась элиминация камней, установленная при мониторинге мочевыводящих путей и/или радиологическом исследовании в различное время после окончания лечения. Дополнительными критериями оценки были спазмолитические и антибактериальные свойства препарата. Практически во всех исследованиях до, во время и после испытаний проводили клинический анализ крови и мочи. Действие Роватинекса было изучено у пациентов с камнями мочеточника, которым не проводилось никаких оперативных вмешательств, и у пациентов с камнями почек после дистанционной литотрипсии [14]. Суммируя результаты этих исследований, ученые обнаружили элиминацию камней у 825 человек, что значительно превзошло их ожидания.

Проспективное, двойное слепое контролируемое исследование было проведено Mukamel E. и др. по изучению применения Роватинекса у пациентов с камнями мочеточника размерами более 3 мм. Авторы ис-

следования отмечают значительно более высокий уровень отхождения камней в группе пациентов, принимающих Роватинекс по сравнению с группой плацебо (78% и 52%, соответственно) [15].

В 2010 году в Венгрии на базе Department of Urology, Semmelweis University (Будапешт) было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения препаратов на базе терпеновой комбинации при мочекаменной болезни. В исследовании участвовали 222 человека со средним размером камней почек 0,3-2,0 см, которым была выполнена ДЛТ. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, размеру и количеству камней, методам лечения. Больные группы А принимали Роватинекс, а группы В – плацебо. Курс лечения продолжался 12 недель. У 67,9% пациентов из группы А отошли камни по сравнению с 50% пациентов из группы В [16].

Рандомизированное клиническое исследование по изучению применения Роватинекса у пациентов после ДЛТ было проведено индийскими учеными под руководством Djaladat Н. в 2009 году. Результаты говорят о возможном ускорении пассажа камней при применении данного препарата в течение 2-х недель после ДЛТ [17].

Prisor С. и др. изучали влияние селективных альфа-блокаторов на спонтанное отхождение камней интрауретерального отдела мочеточника. Авторы отметили, что применение Роватинекса на фоне терапии альфа-блокаторами повышает количество случаев отхождения камней в течение 5-10 дней с момента начала лечения [18].

В Советском Союзе Роватинекс применял профессор М. Д. Джавад-Заде [20], который провел лечение Роватинексом у 12 больных с камнями мочеточников. Конкременты отошли у 8 человек, в результате чего был сделан вывод об эффективности применения Роватинекса у пациентов с МКБ [20].

В настоящее время в России завершено клиническое изучение эффективности препарата Роватинекс в лечении больных нефролитиазом,

проводимое на базе кафедры урологии и нефрологии ГОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул (зав. кафедрой профессор А.И. Неймарк). В исследовании участвовали 20 пациентов с камнями почек, которые были разделены на две группы – принимающие Роватинекс на фоне общепринятой камнеизгоняющей терапии и не принимающие Роватинекс. Средний размер конкрементов составил 0,4-0,5 см. Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям (возраст, размер и локализация камней и т.д.). В группе пациентов, принимающих Роватинекс, было отмечено отхождение камней в 70% случаев против 40% в группе, не принимавших Роватинекс. Данные этого исследования будут опубликованы в материалах Пленума РОУ в 2011 году.

Исследование результатов применения препарата Роватинекс у пациентов, страдающих уролитиазом, было проведено в 2010-2011 гг. в НИИ урологии (Москва). В исследование были включены 30 пациентов с различными клиническими формами мочекаменной болезни. 15 пациентов получали препарат в виде кишечнорастворимых капсул, остальные 15 человек составили контрольную группу. Были изучены следующие клинические свойства препарата Роватинекс: литокINETический эффект, спазмолитические свойства и снижение болевого синдрома при почечных коликах, обусловленных камнями почек и мочеточников, а также противовоспалительное и противомикробное действие. Указанные свойства позволили использовать препарат для комплексного лечения пациентов, страдающих уролитиазом, осложненным хроническим пиелонефритом, у пациентов с почечной коликой и у пациентов, с мелкими камнями почек, а также перенесших дистанционную литотрипсию камней почек и мочеточников.

Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины в возрасте 18-80 лет (жители Москвы и Подмосковья), наличие камней почек и мочеточников, наличие мелких камней почек, наличие хронического

пиелонефрита. Критериями исключения явились: детский возраст до 6 лет, пациенты, одновременно принимающие пероральные антикоагулянты и препараты, преимущественно метаболизирующиеся в печени, I триместр беременности и период лактации, выраженная почечная колика, анурия или тяжелая инфекция мочевыводящих путей, наличие противопоказаний к выполнению ДЛТ и других оперативных вмешательств по удалению камней почек и мочеточников, индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Перед началом применения препарата Роватинекс все пациенты были обследованы по следующему плану: консультация уролога, общеклинический анализ мочи, биохимический анализ крови и мочи, обзорная урография, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

Через 18-20 дней производилось сравнение результатов исследований, выполненных до начала приема препарата, с оценкой степени очищения почек и мочеточников от конкрементов или их фрагментов и выраженность болевого синдрома, клинические обследования, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря у пациентов обеих групп.

Препарат принимался до еды. Назначали по 2 капсулы 3 раза в сутки. При почечной колике доза увеличивалась до 2-3 капсул 4-5 раз в сутки на протяжении 18-20 дней.

Критериями оценки эффективности препарата являлись: частота возникновения почечной колики, степень выраженности болевого синдрома при отхождении камней, сроки освобождения мочевых путей от фрагментов после литотрипсии, динамика изменений в общем анализе мочи и при микробиологическом исследовании мочи (лейкоцитурия, бактериурия), динамика изменений в биохимическом анализе крови и мочи (обменные нарушения), переносимость и безопасность препарата.

Мочекаменная болезнь была представлена различными клини-

ческими формами: 14 пациентов имели кораллоподобные камни – им была выполнена перкутанная нефролитотрипсия, нефростомия почек, 4 пациента имели камни почек, размеры которых превышали 2,0 см – они перенесли контактную пиелолитотрипсию. Остальные 12 пациентов перенесли ДЛТ (на внутреннем стенде или нефростоме). Бактериурия была выявлена у 16 пациентов (титр 10^3 - 10^8), они получали противоспалительную антибактериальную терапию в соответствии с данными посева мочи, чувствительности к антибиотикам.

После выполненных оперативных вмешательств у всех пациентов были выявлены резидуальные камни размерами от 0,3 до 1,0 см. Крупные фрагменты конкрементов (более 0,5 см) были подвержены в дальнейшем дистанционной литотрипсии. На фоне приема препарата отхождение мелких фрагментов камней (максимально до 0,5 см) как по нефростоме, так и при самостоятельном мочеиспускании, было отмечено в 73% случаев, в контрольной группе – лишь в 32% наблюдений. При этом наибольшая эффективность отмечена в группе пациентов с камнями и «каменными дорожками» нижней трети мочеточника, и составила 83% в пер-

вой группе и 51% – в контрольной. При этом необходимо отметить, что частота почечных коликов и их выраженность была значительно меньше у пациентов, принимающих препарат Роватинекс на фоне спазмолитической терапии. Скорость отхождения фрагментов конкрементов была на 43,1% выше в основной группе. Полное освобождение от камней достигнуто в 67% наблюдений в I группе, 24% – в контрольной. 5 пациентам была предпринята дистанционная литотрипсия по поводу резидуальных камней и «каменных дорожек» нижней трети мочеточника, 6 пациентов на момент контрольного обследования имели клинически незначимые фрагменты конкрементов, способные к самостоятельному отхождению. При контрольном лабораторном обследовании было выявлено, что препарат Роватинекс не оказывает выраженного эффекта на результат посева мочи. Однако, в общем анализе мочи отмечалось достоверное ($p > 0,05$) снижение лейкоцитурии и увеличение количества солей (уратов, фосфатов, оксалатов). В биохимическом анализе крови и мочи не было выявлено достоверных изменений в показателях камнеобразующих веществ и pH мочи, уровне азотистых шлаков. На фоне

всего периода приема препарата пациенты отмечали увеличение диуреза (на 43,2%), отсутствие побочных эффектов лечения, непосредственно связанного с применением препарата Роватинекс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное лечение показало эффективность применения препарата Роватинекс в комплексном лечении пациентов, страдающих уролитиазом и перенесших оперативные вмешательства по удалению камней почек и мочеточников. Применение препарата особенно показано при микролитах почек и мочеточников, при формировании «каменных дорожек», т.к. способствует снижению количества и выраженности почечных коликов и более быстрому отхождению фрагментов. Дополнительным достоинством препарата является его хорошая переносимость.

В настоящее время клиническая эффективность препарата Роватинекс для лечения пациентов, имеющих камни в почках и мочеточниках, не подлежит сомнению. Спектр опубликованных клинических исследований препарата предоставляет убедительные свидетельства преимуществ терапии препаратом Роватинекс. 🟡

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, лечение, фитопрепараты, Роватинекс.

Keywords: *nephrolithiasis, urolithiasis, treatment, herbs, Rowatinex.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4-11.
2. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №3. С. 33-39.
3. Healy K.A., Ogan K. Nonsurgical management of urolithiasis: an overview of expulsive therapy // J. Endourol. 2005. Vol. 19. № 7. P. 759-767.
4. Sybilska D., Asztemborska M. Chiral recognition of terpenoids in some pharmaceuticals derived from natural sources // J. Biochem Biophys Methods. 2002. Vol. 54. № 1-3. P. 187-195.
5. Greenwood D., Johnson N., Eley A., Slack R.C., Bell G.D. The antibacterial activity of Rowatinex // J. Antimicrob Chemother. 1982. Vol. 10. № 6. P. 549-551.
6. Kanstein K. Clinical experiences with new terpene containing drugs // Med. Monatsschr. 1956. Vol. 10. № 4. P. 254-257.
7. Браун И. Наши наблюдения над лечением больных Роватинексом // Урология. 1959. № 3. С. 65-66.
8. Yamamoto I., Korai Y., Nakamura T. Clinical use of rowatinex in urolithiasis // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1963. Vol. 54. P.753-757.
9. Bard R. On the role of etheral oils in prevention of renal calculi: experiences with the use of rowatinex // Magy Seb. 1961. Vol. 14. P. 203-206.
10. Geinitz W. Animal experiments on urinary calculus prevention // Munch Med Wochenschr. 1956. Vol. 98. №26. P. 895-897.
11. Basagic E., Gasparovic I. Nephrocalcinosis in rats // Urol. 1962. Vol. 55. P. 7-10.
12. Stern P., Vukcevic S. On the alteration of nephrocalcinosis in the rat // Urol. 1960. Vol. 53. P. 59-63.
13. Chromatographic studies of the enantiomeric composition of some therapeutic compositions applied in the treatment of liver and kidney diseases /Sybilska D., Kowalczyk J., Asztemborska M., Ochocka RJ, Lamparczyk H. // J Chromatogr A. 1994. Vol. 665. № 1. P. 67-73.
14. Engelstein D., Kahan E., Servadio C. Rowatinex for the treatment of ureterolithiasis // J. Urol. 1992. Vol. 98. № 2. P. 98-100.
15. Mukamel E., Engelstein D., Simon D., Servadio C. The value of Rowatinex in the treatment of ureterolithiasis // J. Urol. 1987. Vol. 93. № 1. P. 31-33.
16. Romics I., Siller G., Kohlen R., Mavrogenis S., Varga J., Holman E. A special terpene combination (Rowatinex®) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: results of a placebo-controlled randomized controlled trial // Urol Int. 2011. Vol. 86. № 1. P. 102-109.
17. Djaladat H., Mahouri K., Khalifeh Shoostary F., Ahmadi A. Effect of Rowatinex on calculus clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy // Urol. J. 2009. Vol. 6. № 1. P. 9-13.
18. Pricop C., Novac C., Negru D., Ilie C., Pricop A., Tănase V. Can selective alpha-blockers help the spontaneous passage of the stones located in the uretero-bladder junction? // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2004. Vol. 108. № 1. P.128-133.
19. Aldemir M., Uçgöl Y.E., Kaygılı O. Evaluation of the efficiency of tamsulosin and Rowatinex in patients with distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study //Int Urol Nephrol. 2010. Vol. 42. № 2. P. 325-330.
20. Джавад-Заде С.М. Мочекаменная болезнь в эпидемическом регионе: этиопатогенез, клиника, лечение : автореф. дис. д-ра мед. Наук. М. 1997. 26 с.