

М.А. Репина, Е.Г. Крапивина,
В.А. Колчина,
О.А. Стамбулова

Кафедра репродуктивного здоровья
женщин медицинской академии
последипломного образования МЗ РФ,
Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

■ Фитопрепарат канефрон Н включает в свой состав компоненты, которые обеспечивают спазмолитическое, сосудорасширяющее, диуретическое, противовоспалительное и антибактериальное действие. Исследована эффективность канефрона Н у 132 беременных женщин, 52 из которых имели сопутствующую инфекцию мочевыделительной системы, а 80 — гестоз и/или хронические паренхиматозные повреждения почек (хронический гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), в восьми случаях осложненные ХПН. Получены следующие суммарные эффекты от лечения канефроном Н: улучшение периферического (в том числе почечного) кровообращения (по тестам коагулограмм), усиление диуреза, противовоспалительное и антибактериальное действие (в том числе и в отношении вагинальной флоры). Препарат безопасен для матери и плода, о чем свидетельствуют исходы беременности и родов у женщин, получивших лечение канефроном Н. Эффективность лечения зависит от его продолжительности (не менее 3–4 мес). Возможно сочетание канефрона Н с антибактериальными, спазмолитическими средствами и с антигипертензивными препаратами.

Беременность оказывает существенное влияние на функциональное состояние почек: повышаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация, увеличивается реабсорбция воды в почечных канальцах, что способствует ее накоплению в организме и снижению осмоляльности плазмы. Под влиянием гормонов (прогестерон) и механических факторов (рост беременной матки) происходит расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников со снижением их тонуса, снижением тонуса мочевого пузыря, что реализуется в увеличении остаточного объема и стазе мочи с повышением риска развития острого воспалительного заболевания мочевыделительной системы.

Существенно осложняют течение беременности предшествующие (фоновые) заболевания почек, которые облегчают развитие гестоза, маточно-плацентарной недостаточности и других осложнений.

В ряде случаев нарушение функции почек во время беременности не связано с их фоновым заболеванием, а имеет вторичный характер, т. е. зависит от возникшего осложнения (гестоз).

К сожалению, не всегда можно определить первопричину нарушения функции почек (гестоз или предсуществующее заболевание). Проблема усугубляется тем, что многие женщины не ориентированы в своем соматическом статусе, располагают очень скудными данными анамнеза, а большая часть методов диагностики, применяемая в нефрологии, не может быть использована во время беременности.

Частота заболеваний мочевыделительной системы у беременных женщин достаточно высока. По данным женских консультаций Санкт-Петербурга они встречались у каждой третьей-четвертой женщины в период 1991–2000 гг. и у каждой пятой — в более поздние годы, конкурируя с болезнями системы кровообращения и особенно — с анемией, которая, как известно, является почти непременным спутником почечной патологии (табл. 1). В акушерских стационарах частота регистрации заболеваний мочевыделительной системы, как и других заболеваний, оказалась значительно меньше, что отчасти связано с разной длительностью наблюдения (в течение всей беременности или кратковременно), характером обследования, более полного и динамичного в женских консультациях, а также с гипердиагностикой, боязнью пропустить осложнение в женской консультации. Тем не менее и по отчетам стационаров заболевания мочевыделительной системы оказываются частой патологией, так как встречаются у каждой 10-й рожавшей женщины.

К этому можно добавить, что 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. (М.А. Репина, 1988).

Таблица 1

Экстрагенитальные заболевания у беременных женщин по данным женских консультаций и акушерских стационаров Санкт-Петербурга*

Заболевания \ Годы	1991–1995		1996–2000		2001		2002	
	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д
Система кровообращения	15,4	7,9	17,5	10,3	18,5	9,3	20,0	9,2
Мочевыделительная система	24,6	8,6	30,5	11,0	18,9	10,3	17,6	11,6
Анемия	25,1	8,4	34,3	13,9	35,4	15,8	35,1	16,2
Венозные осложнения	3,0	0,9	4,6	1,2	5,6	1,9	6,3	2,7
Дисфункция щитовидной железы†	2,9	0,9	6,4	2,2	7,7	2,9	7,6	2,5
Диабет	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3

* Процент от числа состоявших на учете по беременности и родивших.

Вероятность почечной патологии повышается у женщин старше 30 лет.

Тяжелый гестоз в свою очередь приводит к повреждению нефронов: выявляют увеличение размеров клубочков, зернистую дистрофию, пролиферацию клеток эндотелия со склеиванием петель, утолщение базальной мембраны, фибриноидное набухание капсулы. Значительно повреждаются канальцы: зернистая мелкокапельная, иногда пылевидная дистрофия извитых канальцев с некрозом и десквамацией эпителия и др. Наблюдаются выраженные нарушения микрокровотока: неравномерное, застойное полнокровие, малокровие капилляров, чередование участков расширения петель капилляров со спавшимися участками, наличие в сосудах лизированных эритроцитов и микротромбов.

Безусловно, значимым фактором в развитии почечной патологии у женщин является урогенитальная инфекция, о частоте которой в репродуктивном возрасте хорошо известно. Именно инфекция инициирует острое и хроническое повреждение канальцевого аппарата почек. В то же время хронический пиелонефрит не всегда является результатом персистирующей инфекции. В ряде случаев он развивается как следствие обструктивных причин (мочекаменная болезнь, стриктура, пузырно-лоханочный рефлюкс). Менее 50% женщин с хроническим пиелонефритом имеют анамнез, свидетельствующий в пользу инфекции как причины заболевания.

Реже у беременных женщин встречается хронический гломерулонефрит, обычно в форме отечно-нефротического или изолированного мочевого синдрома. Он очень неблагоприятно влияет на течение беременности: характерны высокая степень протеинурии с ранних сроков, раннее развитие гипертензии, тяжелая преэклампсия, задержка развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Беременность увеличивает нагрузку на функцию почек, что может оказаться чрезмерным в

случаях их повреждения. Поэтому вопрос о способах поддержки функционального состояния почек, профилактике почечной недостаточности и рецидивов инфекционно-воспалительного процесса у беременных женщин чрезвычайно актуален. Препараты, используемые для этих целей, или имеют ограниченное применение во время беременности, или исключены (антибактериальные средства, диуретики и др.).

Очевидно, что идеальный препарат, необходимый для улучшения функции почек во время беременности, должен совмещать в себе несколько эффектов: усиливать почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, положительно влиять на уродинамику, обеспечивать противовоспалительное действие, стимулировать регенеративные процессы в почечном эпителии. Он должен хорошо переноситься, не оказывать побочного действия на мать и плод, что часто свойственно лекарством, полученным на основе химического синтеза.

С нашей точки зрения, таким препаратом является канефрон Н* (компания «Бионорика» АГ, Германия), который составлен из растительных компонентов: экстрактов золототысячника, любистока и розмарина. Входящие в них эфирные масла, флавоноиды, горечи, фталиды и фенилкарбоновые кислоты оказывают диуретическое, спазмолитическое, сосудорасширяющее, противовоспалительное и антибактериальное действие.

Первые экспериментальные исследования, проведенные на крысах (W. Sterner и соавт., 1973), показали, что применение канефрона одновременно с индуктором повреждения почек оказывало выраженный защитный эффект: изменения в канальцах и клубочках либо отсутствовали, либо были минимальными. Применение канефрона позже, чем индуктора повреждения почек, способствовало меньшему разрушению нефронов по

* Отличается от предыдущего препарата «Канефрон» отсутствием в нем плодов шиповника.

сравнению с контролем, наблюдалась активная пролиферация фибробластов, что авторы оценивали как процесс репарации.

Экспериментальные и последующие клинические наблюдения позволили заключить, что канефрон улучшает состояние эпителия канальцев и клубочков, способен предотвратить или уменьшить повреждение почек, вызванное лекарствами или токсинами, оказывает антибактериальный эффект, положительно влияет на метаболические процессы в целом и хорошо переносится.

Препарат быстро нашел применение в нефрологической практике, и в последующие годы были получены новые сведения относительно влияния отдельных его компонентов на почечные структуры: эфирные масла, сапонины, смолы обеспечивают спазмолитический эффект, гликозиды обладают дезинфицирующей способностью, стимулируют восстановление почечного эпителия, горечи, фталиды, фенилкарбоновые кислоты способствуют дилатации капилляров, что является одним из факторов усиления диуреза.

Было установлено, что диуретический эффект канефрона влияет на его антимикробные свойства, так как усиление оттока мочи препятствует адгезии уропатогенных бактерий к эпителию мочевыделительной системы. Кроме того, прием канефрона повышает pH мочи, что препятствует жизнедеятельности микроорганизмов. Все отмеченные эффекты накапливаются постепенно, оказывают хорошее лечебное действие при нетяжелых и средней тяжести заболеваниях почек при условии длительного приема канефрона (Е. Damm, 1975).

В серии клинических наблюдений были отработаны схемы лечения по 3 и более месяца с такими же интервалами по 6 таб. в сутки. В процессе наблюдений были определены и другие эффекты канефрона: снижение степени протеинурии у больных хроническим гломеруло-нефритом, интерстициальным нефритом, снижение уровня мочевины и креатинина у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), снижение уровня глюкозы в сыворотке крови без риска развития гипогликемии (Н. Корр, 1975).

В последующие годы были получены хорошие результаты лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы: канефрон повышал чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в большинстве случаев резистентных инфекций, был достаточно эффективным как самостоятельный препарат при воспалительных процессах средней тяжести и действенной под-

держкой в комплексном лечении тяжелых инфекций — при назначении его в интервалах между введением антибиотиков и других синтетических антибактериальных средств [9, 8, 11]. Последние авторы применили канефрон 19 беременным и родильницам с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы и получили более быстрый эффект (уже на первой неделе приема) по сравнению с таковым у мужчин, также страдавших воспалением системы мочевыделения: быстро устранялись дизурические расстройства, боли, уменьшалась степень бактериурии без побочных эффектов от длительного приема и нежелательного взаимодействия с другими лекарствами.

Schleicher K., Schleicher B. (1977) также показали, что длительное (более 12–16 недель) лечение канефроном обострений хронических воспалительных заболеваний почек, рефлюксов и развившегося на их фоне гестоза позволило фактически у половины пациенток отказаться от использования антибиотиков, способствовало значительному снижению протеинурии и обеспечило хорошие исходы для матери и плода.

Включение в группу пациентов беременных женщин способствовало проведению новой серии экспериментальных исследований на крысах и крольчихах, которым в период органогенеза их плодов давали канефрон в восходящих дозах, причем максимальная в 100 раз превышала таковую у людей. Ни один из вариантов доз не оказал влияния на животных и их потомство [14].

Серия публикаций, посвященных канефрону, появилась в отечественных изданиях после регистрации препарата в России. Отмечена эффективность канефрона как компонента комплексной терапии, так и монопрепарата при различных заболеваниях почек, в том числе осложненных ХПН, установлено более быстрое отхождение конкрементов после операции литотрипсии, подтверждены другие, ранее выявленные эффекты: увеличение диуреза, снижение степени лейкоцитурии (уже после двух недель лечения), отсутствие побочного воздействия на организм [1, 4, 7].

При назначении канефрона беременным женщинам и детям также отмечено его влияние на увеличение диуреза, снижение массы тела, устранение дизурических и других нарушений, а также эффективность в плане реабилитации функции почек при заболеваниях в детском возрасте [2, 3, 6].

Канефрон Н используется нами в акушерской практике с 2000 г., и в настоящее время мы располагаем результатами клинических наблю-

дений 370 беременных женщин, 132 из которых были детально обследованы и внесены в специальный протокол в процессе лечения.

При формировании групп наблюдения исходили из следующих соображений: по возможности отдельно проследить антибактериальную, противовоспалительную эффективность канефрона Н у беременных женщин; определить эффективность препарата как фактора защиты у беременных с хроническими заболеваниями почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальное повреждение почек) и остро развившимся процессом вследствие гестоза.

С этой целью все беременные были разделены на две группы.

1. Пациентки с сопутствующей инфекцией мочевыделительной системы (бессимптомная бактериурия, хронический, в том числе рецидивирующий пиелонефрит), сочетание инфекции мочевыделительной системы с вульвовагинитом, цервицитом, носительством сексуально-трансмиссивных инфекций (52 пациентки).

2. Пациентки с хроническим паренхиматозным повреждением почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит) и признаками ХПН (у 8 из них), а также пациентки с нетяжелыми формами гестоза (80 женщин).

У 58 беременных отмечены другие соматические заболевания, преимущественно сердечно-сосудистой системы. У 83 из 132 женщин беременность была индуцирована с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: ЭКО, ЭКО+ИКСИ, ЭКО+ИКСИ+ТЕСА.

Препарат назначали в каплях (по 50 кап. 3 раза в сутки) или таблетках (по 2 таб. 3 раза в сутки), по показаниям сочетали с гипотензивными средствами, короткими курсами другой антибактериальной терапии (преимущественно при сопутствующих сексуально-трансмиссивных инфекциях).

В группе с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы у 17 пациенток была бессимптомная бактериурия, в остальных случаях отмечали хронический пиелонефрит, в том числе — в сочетании с нефролитиазом, аномалиями развития и положения почек у 6 женщин. Клиническая картина пиелонефрита была неопределенной: анамнез (острые эпизоды цистита и пиелонефрита, диагноз рефлюкса в детстве), у трети анемический синдром как вне, так и во время беременности (Hb 74–90–103–110 г/л, снижение цветного показателя), у части пациенток — разной частоты обострения пиелонефрита, данные УЗИ почек (расширение и деформация чашечно-лоханочной системы). Протеинурия не была постоянной и мало выра-

женной, в мочевом осадке — клетки почечного эпителия, единичные зернистые, гиалиновые цилиндры (не постоянно), при обострениях — лейкоцитурия. У 48 пациенток выявлена бактериурия. В посевах мочи *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter serrata*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* и др. при КОЕ 10^4 /л– 10^5 /л.

У 36 пациенток отмечены сопутствующие воспалительные процессы в нижнем отделе гениталий, в анамнезе или во время беременности — хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, а также — дисбиозы (бактериальный вагиноз, кандидоз).

Наиболее характерным признаком включения канальцевого аппарата в патологический процесс была гипостенурия, которая носила постоянный характер. Концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови была нормальной.

Лечение канефроном Н у пациенток этой группы начинали после обследования и установления диагноза инфекции мочевыделительной системы. Продолжительность приема составляла 6–12 недель, а по показаниям — до срока родов непрерывно или с одним-двумя 2–3-х-недельными интервалами. Переносимость препарата во всех случаях была хорошей.

Через три-четыре недели от начала лечения достоверно исчезали признаки инфекции: прекращалась лейкоцитурия, бактериурия, нормализовалась микроскопическая картина мочевого осадка в целом, приближалась к норме или становилась нормальной проба Нечипоренко: исходное число лейкоцитов составляло $1,25$ – $7,5 \times 10^6$ /л, эритроцитов $0,25$ – $2,5 \times 10^6$ /л, через 3–4 недели соответственно $0,25$ – $2,5 \times 10^6$ /л и 0 – $0,25 \times 10^6$ /л. Ни у одной беременной не наблюдалось обострения хронического пиелонефрита или острого пиелонефрита в процессе беременности.

Одновременно отмечено, что длительный прием канефрона Н благоприятно влиял на клиническое течение сопутствующего вульвовагинита: повышалась степень чистоты, снижалось число лейкоцитов во влагалищных мазках.

Во второй группе пациенток преимущественным основанием для назначения канефрона Н был гестоз с достаточно ранним началом. Беременные отмечали никтурию, снижение суточного объема мочи. После 20 недель появлялись патологические прибавки массы тела, отеки, затем артериальная гипертензия (135/90 мм рт. ст. и выше). Относительная плотность мочи была в пределах 1003–1015, протеинурия разной степени, как правило, отмечалась в более поздние сроки беременности. Трактовка протеинурии у беременных женщин всегда достаточно сложна, так как и при нормальном морфофункциональ-

ном состоянии почек в сутки теряется 50–100 мг белка, возможно, несколько больше. Высокие степени протеинурии связаны с повреждением клубочков. У 5 пациенток этой группы протеинурия 500 мг и более в сутки отмечена с ранних сроков беременности. Она сочеталась в разных вариантах с появлением в мочевом осадке измененных эритроцитов, клеток почечного эпителия, с пастозностью, одутловатостью лица или появлением отеков, анемическим синдромом, что заставляло заподозрить фоновую патологию почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит). У этих и у трех других пациенток с гестозом отмечено повышение концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах 100–217 мкмоль/л, что свидетельствовало о недостаточности функции почек.

Известно, что гломерулонефрит, поликистоз почек, гипертоническая болезнь, диабет приводят к развитию ХПН. На ранних стадиях ХПН уменьшение объема действующих нефронов способствует структурной и функциональной гипертрофии сохранных элементов, что обеспечивает фактически нормальную почечную ультрафильтрацию. Однако беременность может нарушить эту хрупкую адаптацию, что проявится ухудшением функции почек и/или клинической картиной преэклампсии. Первым симптомом надвигающихся осложнений являются жалобы беременных на никтuriю. Дальнейшее снижение функциональных резервов почек или вторая стадия ХПН сопровождается ухудшением клубочковой фильтрации, ухудшением концентрационно-выделительной функции, повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Уровень креатинина в сыворотке крови у здоровых беременных женщин (0,49–0,60 мкмоль/л) ниже, чем у здоровых небеременных лиц (0,70–0,94 мкмоль/л).

Повышение уровня креатинина свидетельствует о снижении функциональных резервов почек.

Уровень креатинина в сыворотке крови

Легкая ХПН 100–120 мкмоль/л,

Умеренная ХПН 120–175 мкмоль/л,

Тяжелая ХПН более 175 мкмоль/л.

В отличие от креатинина мочевина является интегративным показателем функции двух органов — почек и печени. Ее синтез — это результат инактивирования очень токсичного для клеток аммиака, освобождающегося в процессе деградации аминокислот. Так как весь цикл образования мочевины происходит исключительно в печени, любое серьезное ее повреждение приводит к снижению биосинтеза, что необходимо учитывать при оценке показателя у беременных женщин. В представленных наблюдени-

ях уровень мочевины в сыворотке крови исходно находился в пределах нормальных значений (не более 5 ммоль/л).

Назначение канефрона Н у беременных с гестозом и заболеваниями почек, осложненными ХПН, способствовало снижению концентрации креатинина до 47–90 мкмоль/л фактически во всех случаях. Это снижение регистрировали к концу 3–4-й недели приема препарата. На концентрацию мочевины прием канефрона Н не влиял. Достаточно быстро снижалась суточная потеря белка (протеинурия соответственно 30–1630 и 30–660 мг/сут до и через 2–3 недели лечения).

Клиническая эффективность канефрона Н выражалась в постепенном, очень мягком увеличении диуреза, уменьшении отеков, устранении патологических прибавок массы тела. Улучшалось общее состояние пациенток.

Для гестоза характерны изменения в системе гемостаза: гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, образование микротромбов и формирование хронической формы ДВС синдрома. Одновременно снижается фибринолитическая активность. Эти изменения наряду с вазоспазмом способствуют затруднению периферического кровотока, что неблагоприятно отражается на морфологии и функции жизненно важных органов, включая почки. Изучая определенные параметры системы гемостаза и особенно степень активации тромбоцитов, можно получить представление о состоянии микроциркуляции.

У беременных с гестозом определяли агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристомичином, коллагеном и аденозиндифосфатом (АДФ): она была немного выше нормы, свидетельствуя об активации с формированием тромбоцитарных агрегатов на уровне микроциркуляторного русла. К 3–4-й неделям приема канефрона Н агрегационная активность тромбоцитов заметно снижалась (табл. 2). Одновременно наблюдалась тенденция к снижению концентрации фибриногена, повышению фибринолитической активности, что косвенно указывало на облегчение условий микроциркуляции.

Назначение канефрона Н в целях лечения инфекций мочевыводительной системы и профилактики обострений инфекционно-воспалительного процесса, а также в целях защиты функции почек у беременных с гестозом с фоновой патологией почек, сопровождающейся ХПН, способствовало благоприятным исходам беременности и родов.

Беременность закончилась срочными родами у 116 женщин, преждевременными — у 16. Операцией кесарева сечения родоразрешены 83 пациентки, в остальных случаях произошли

Таблица 2

Динамика некоторых параметров гемостаза у беременных женщин на фоне приема канефрона Н

Параметры	Норма	До лечения		Канефрон Н, 3–4 недели лечения	
		М	Отклонения	М	Отклонения
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	250–400	216	65–250	257	170–290
Агрегация тромбоцитов с:					
АДФ, %	<120	159	123–211	136	111–171
ристоминном, %	<120	170	131–254	142	118–177
коллагеном, %	<120	154	111–200	131	105–176
Фибриноген, г/л	3–4	4,6	3,8–5,5	4,2	3,3–5,0
Фибринолитическая активность, %	10–13	1,4	0,9–3,1	2,8	1,0–4,3

роды через естественные родовые пути. Высокий процент оперативного родоразрешения был связан с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, длительным бесплодием и индукцией беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий у большинства пациенток, включенных в настоящее исследование.

Родилось 154 живых ребенка, один плод погиб антенатально. Масса плодов колебалась от 1900 г (роды тройней) до 4300 г. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах после рождения 5/6 баллов была у одного новорожденного, 6/7 баллов — у двух, 7/8 баллов — у 31 и 8/9 баллов у всех остальных детей. Отклонений в течение раннего неонатального периода, а также в течение послеродового периода у родильниц не отмечено.

Таким образом, суммарные эффекты канефрона Н (улучшение периферического преимущественно почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства, стимуляция восстановительных процессов в почечном эпителии) в сочетании с высокой степенью безопасности для матери и плода позволяют рекомендовать его применение у беременных с хроническими и острыми инфекциями мочевыделительной системы, хроническим гломерулонефритом, тубулоинтерстициальными и другими хроническими повреждениями почек, а также у беременных с гестозом — от его начальных до среднетяжелых форм.

Эффективная профилактика и лечение достигаются при длительном (не менее 3–4 месяцев) применении канефрона Н, которое может быть безопасно продолжено вплоть до родоразрешения либо непрерывными курсами, либо по типу пульс-терапии с 2–3-х-недельными перерывами. Канефрон Н хорошо сочетается с другими лекарственными средствами (антибиотики, спазмолитики, гипотензивные препараты, системная энзимотерапия).

Литература

1. Калинина С.Н., Александров В.П., Тиктинский О.Л., Кореньков Д.Г. Канефрон в лечении больных мочекаменной болезнью после оперативных вмешательств. Материалы научных трудов VII Международного конгресса урологов. — Харьков, 1999. — С. 213–214.
2. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Елохина Т.Б., Пустошина О.А. Применение Канефрона в профилактике обострений пиелонефрита у беременных. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М., 2002. — С. 449–450.
3. Печерина Л.В., Мозговая Е.В. Оценка эффективности применения препарата Канефрон Н с целью лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Том XLIX. — Вып. 1. — С. 42–44.
4. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Лечащий врач. — 1999. — №6. — С. 38–39.
5. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике. — М.: Медицина. — 1988.
6. Симантовская Т.П., Соболев Н.М., Степанченко И.П. Опыт применения «Канефрона Н» в реабилитации детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». — М., 2002. — С. 129.
7. Шабалин Е.Л. Опыт применения препарата «Канефрон Н» в амбулаторной практике врача-уролога. Сибирский консилиум. — 2002. — Т. 27, № 3. — С. 69.
8. Barsom S. The treatment of renal diseases with Canephron in the urological practice. From // Z.Allg. Med. — 1979. — N 55. — 997.
9. Berger M. The importance of Canephron in the Treatment of Chronic Urinary Tract Infections // Therapiewoche. — 1977. — N 27. — P. 1739–1742.
10. Kopp H. The treatment of renal disorders with Canephron. Physikal // Medizin. Rehabil. — 1975. — Vol. 16, N 4. — P. 78–80.
11. Pessier G., Wagner W. The treatment of acute and chronic infections of the urinary tract with a phytopharmaceutical agent // Therapiewoche. — 1979. — N 29. — 2406–2410.
12. Schleicher K., Schleicher B. Clinical experiences with Canephron in gynecology, particularly during pregnancy // Therapiewoche. — 1977. — N 27. — 9411–9413.
13. Sterner W., Helsler E., Popp H.O., Fischer H. Studies on the Effectiveness of Canephron in Renal Diseases — Pharmacological Investigations and Practical Experiences. Physikal // Medizin. Rehabil. — 1973. — N 14. — 239–258.
14. Steiner W., Korn W. Teratogenicity Study on «Canephron Dragee» by Oral Application to Wistar Rats and Rabbits (unpublished), 1986.