

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОМОЩИ ЦИТРАТНОЙ ТЕРАПИИ

Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, — заболевание, морфологическим субстратом которого является образование конкрементов в мочевыводящих путях и сопутствующие этому изменения мочевого тракта. Данное заболевание характеризуется повсеместной распространенностью и множеством этиологических и патогенетических факторов. Также оно является одним из самых часто встречающихся заболеваний почек, наблюдается приблизительно у 3–4 % всего населения земного шара, у 2 % населения Европы. В нашей стране самая высокая ежегодная заболеваемость наблюдается в Донецкой области и составляет 5,3 на 10 000 населения. Заболевание относится к группе дисметаболических нефропатий.

Причинами дисметаболических нефропатий являются: застой мочи, инфекции мочеполовой системы, приобретенные и унаследованные нарушения обмена веществ (мочевой кислоты, щавелевой кислоты, кальция, цистина и др.), эндокринные заболевания, онкологические заболевания, лучевая терапия, прием некоторых лекарственных препаратов (фторхинолонов, возможна реакция на блокаторы рецепторов к ангиотензину).

При этом ведущими причинами наиболее часто встречаемых оксалатурии и уратурии являются либо наследственные дефекты, либо нарушения диеты (повышенное потребление мяса и др.), хронические воспалительные поражения кишечника. Другими эндогенными факторами могут быть эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет, гиперфункция паращитовидных желез, гипер- или гиповитаминоз. Существуют данные о комбинации наследственных ферментопатий и выявленного нарушения эмбриогенеза у взрослых пациентов с дисметаболической нефропатией.

К экзогенным (и потенциально модифицируемым) факторам можно отнести особенности питьевого и пищевого режима, прием лекарственных препаратов, климатические особенности региона проживания и др.

Согласно одному из проведенных исследований, опубликованному в журнале *European Urology*, МКБ ассоциирована с физическими и психическими нарушениями, приводящими к клинически значимому ухудшению качества жизни. В рамках этого исследования было отобрано 115 человек, обращавшихся к врачу по поводу МКБ на протяжении 5 лет, каждый из которых

заполнил специализированные опросники, такие как SF-36® (анкета из 36 вопросов касательно качества жизни и медицинской помощи). Авторы пришли к выводу, что существует множество влияний уролитиаза на качество жизни пациентов, которые стоит учитывать при выборе тактики лечения при различных типах МКБ [1].

Конкременты можно разделить на те, которые образовались вследствие инфекции (инфекционные), и те, которые не были вызваны инфекцией (неинфекционные), а также конкременты, возникшие вследствие генетических нарушений, и конкременты, образовавшиеся как побочное явление при приеме лекарств (лекарственные). Выделяют оксалатную, уратную, цистиновую, фосфатную, карбонатную дисметаболическую нефропатии. Эти же нефропатии могут встречаться в различных комбинациях, что осложняет течение заболевания.

Чаще болеют мужчины (соотношение мужчины/женщины составляет 3 : 1), за исключением конкрементов инфекционной этиологии — струвитных камней, которые чаще встречаются у женщин.

Ниже представлены различные виды конкрементов, встречающихся при уролитиазе, и их химический состав (табл. 1).

Чаще всего в клинической практике встречаются кальциевые, представленные солями фосфорной и щавелевой кислоты (фосфаты и оксалаты), и уратные конкременты (соли мочевой кислоты).

У большинства пациентов наблюдается мочево-синдром с лейкоцитурией и/или эритроцитурией. Также в моче можно выявить белок и цилиндры, что является показателем повреждения гломерулярного фильтра.

Прогрессирование заболевания проявляется в виде развития интерстициального нефрита, что в дальнейшем приводит к склерозу и атрофии паренхимы почки. Это, в свою очередь, усугубляет течение заболевания и способствует прогрессивному ухудшению функции почек с развитием хронической почечной недостаточности.

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2013), первым диагностическим методом исследования при подозрении на МКБ должно быть ультразвуковое исследование (УЗИ) ввиду его безопасности и дешевизны [2]. Этот метод позволяет выявить, кро-

ме наличия конкрементов, степень расширения верхних мочевыводящих путей. Этот метод также наиболее чувствителен и специфичен при размере конкрементов более 5 мм и их почечной локализации (96 и 100 % соответственно).

Обзорная рентгенография обладает меньшими чувствительностью и специфичностью (44–77 и 80–88 %), однако с ее помощью можно определить рентгеноконтрастность конкрементов. Напомним, что уратные конкременты нерентгеноконтрастны.

Существует множество методов лечения, профилактики и метафилактики (комплекс мероприятий по предупреждению рецидива уролитиаза после проведенного первичного лечения) МКБ. Огромную долю терапии МКБ составляет медикаментозная терапия, которая остается весьма эффективной [3].

Первым правилом является рекомендация пить много воды, увеличивая количество мочи. Людям с риск-фактором МКБ или имевшей место МКБ предлагается больше пить при занятиях спортом или любой деятельности, которая вызывает повышенное потоотделение. Критерием достаточного количества потребления жидкости является диурез 1,5–2 л.

Следующее правило — изменение пищевого рациона. Например, при уратной нефропатии важным является придерживаться диеты с ограниченным содержанием белка (пуринов — мясные субпродукты, такие как печень, язык и сладкое мясо, анчоусы, сардины, бекон, говядина, цветная капуста, треска, ветчина, телятина и оленина). При оксалатной нефропатии необходимо потре-

блять богатые оксалатами и кальцием продукты одновременно. При этом оксалаты и кальций будут связываться друг с другом в желудке и кишечнике до попадания в почки, что сделает менее вероятным образование камней в почках. Изолированное снижение оксалатов в продуктах питания малоэффективно.

Далее обязательными являются постоянный контроль и, при необходимости, коррекция уровня рН мочи. Последнее осуществляется при помощи диеты и лекарственных препаратов, представляющих собой буферные системы для поддержания рН на оптимальном уровне 6,5–7, таких как цитратные препараты. Натуральные цитраты содержатся в лимонаде (смешивание сока лайма или лимона с водой и заменителем сахара). Цитратные препараты входят в обязательный курс лечения пациентов с МКБ, согласно последним рекомендациям ЕАУ (2013) [3]. Препараты с комбинацией цитрата натрия и цитрата калия являются универсальными для лизиса уратных конкрементов и метафилактики кальциевых, так как снижают выведение кальция и улучшают растворимость оксалата кальция.

Кроме того, ввиду рентгеногегативности уратных конкрементов проведение дистанционной литотрипсии (ДЛТ) возможно только под контролем УЗИ и ограничено только возможностью дробления конкрементов, локализованных в почке. Поэтому нередко единственным способом избежать контактной уретеролитотрипсии является применение цитратной терапии.

В норме суточная экскреция цитратов должна быть более 1,9 ммоль/1,73 м²/сут (365 мг/1,73 м²/сут) у мужчин и более 1,6 ммоль/1,73 м²/сут (310 мг/

Таблица 1. Классификация конкрементов мочевыводящих путей по их химическому составу

Название	Наименование химическое
Оксалатные	Оксалат кальция моногидрат
	Оксалат кальция дигидрат
Фосфатные	Гидроксофосфат кальция
	Карбонат-фосфат кальция
	Фосфат кальция-водорода
	Фосфат кальция
	Гидрогенфосфат кальция дигидрат
	Фосфат магния-аммония гексагидрат
	Гидрогенфосфат магния тригидрат
Уратные	Мочевая кислота дигидрат
	Мочевая кислота
	Урат аммония
	Урат натрия
Карбонатные	Карбонат кальция
Цистиновые	Цистин
Ксантиновые	Ксантин
	Гипоксантин
Другие	Сульфат кальция

1,73 м²/сут) у жінок. При МКБ нерідко розвивається виражена гіпоцитратурия, вимагаюча постійного восполнення ізвне. В зв'язі з цим ЕАУ (2013) формулює наступні рекомендації (табл. 2).

При ліченні уратного уролітиаза цитратам відіграє ключова роль, так як з їх допомогою легше всього коректувати і контролювати рівень рН. Основним фактором в патогенезі уратного уролітиаза являється зниження рН мочи менше 6,5. При значенні рН вище цієї межі утворення солей мочної кислоти не відбувається.

Механізми утворення уратних конкрементів, як і вплив на них цитратних препаратів, достатньо повно вивчені спеціалістами. Разом з тим великий інтерес представляють дослідження ефективності цитратів в комплексній терапії пацієнтів з кальцієвими конкрементами, так як вони зустрічаються частіше всього і не піддаються прямому медикаментозному ліченню.

Доказателна база існуючих рекомендацій формувалась на основі численних досліджень. В одному з них оцінювалась ефективність цитратів як в профілактиці появи нових, так і в зниженні швидкості росту існуючих кальцієвих конкрементів у пацієнтів після ударно-хвильової литотрипсії (УВЛ) або чрескожної нефролітотомії (ЧНЛ).

В межах дослідження було задіяно 76 пацієнтів з кальцієвими конкрементами в анамнезі, які на момент дослідження були видалені або мали розмір менше 4 мм після проведених УВЛ або ЧНЛ. Всі пацієнти незалежно розподілені на дві групи. В одній групі (n = 39) застосовувався комбінований препарат цитрату калію і цитрату натрію в дозі 81 мЕкв. Друга група (n = 37) виступила в якості контролю. Результати аналізів крові, добової діурезу і обзорної урографії були оцінені через 12 місяців порівняно з початковими значеннями.

В початку дослідження гіпоцитратурия спостерігалась у 20 з 39 пацієнтів (46,05 %) з групи 1 і у 15 з 37 пацієнтів (40,5 %) групи 2. Через 12 місяців гіпоцитратурия спостерігалась у 3 з 39 (7,69 %) і у 14 з 37 (37,83 %) пацієнтів з груп 1 і 2 відповідно (p = 0,007). Серед пацієнтів, у яких конкременти спочатку відсутні, у 92,3 % пацієнтів, які приймали препарат, вони відсутні і через 12 місяців. В контрольній групі частка пацієнтів без рецидиву становила 57,7 %. Збільшення конкрементів за розміром спостерігалось у 7,7 % лічених пацієнтів і у 54,5 % пацієнтів з контрольної групи. Авторі дійшли висновку, що комбінація цитрату калію і цитрату натрію надає сприятливий ефект у пацієнтів з кальцієвими конкрементами, сприяючи розвитку рецидивів і збільшенню конкрементів за розміром [4].

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювалось профілактичне і терапевтичне вплив препаратів цитрату натрію. В дослідженні брали участь чотири групи: контрольна група здорових чоловіків, контрольна група здорових жінок, група чоловіків і група жінок з оксалатними конкрементами. В кожній групі було по 30 осіб. В кожній групі 20 осіб приймали препарат, який містить цитрат натрію, 10 осіб — плацебо впродовж 7 днів. Було проаналізовано добовий діурез за трьома контрольними точками: в початку дослідження, через 7 днів прийому препарату і 10 днів (через 3 дні після скасування). Аналізувались біо- і фізико-хімічні фактори ризику. Також проводилось тестування їх інгібуючих властивостей в експериментах на кристалізацію. Дані статистично проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Результати показали, що в групі пацієнтів, які приймали препарат, знизилась кислотність мочи, концентрація в ній оксалату кальцію і мочної кислоти, кристалізація оксалату кальцію. Та-

Таблиця 2. Рекомендації по медикаментозному ліченню пацієнтів з специфічними порушеннями складу мочи

Показатели мочи	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A
Гипероксалурия	Ограничение потребления оксалата	2b	A
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3–4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Гипоцитратурия	Цитрат калия	1b	A
Высокое содержание натрия	Ограниченное потребление соли	1b	A
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A
Содержание мочевины, свидетельствующее о высоком потреблении животных белков	Ограничение потребления животных белков	1b	A
Нарушений не обнаружено	Употребление большого количества жидкости	2b	B

ким образом, результаты исследования показывают, что препарат с цитратом натрия значительно снижает риск образования кальциевых конкрементов, в частности оксалатов [5].

В схожем исследовании показана эффективность комбинированного введения цитрата натрия и оксида магния в качестве ингибитора образования конкрементов из солей кальция. В результате концентрация оксалатов в моче снизилась на 66,5 % [6].

Также представляют интерес публикации на тему благоприятного эффекта цитрата натрия при уролитиазе, ассоциированном с нефротоксичным влиянием меламина и циануровой кислоты, которые повсеместно встречаются в бытовых товарах и напрямую воздействуют на организм человека. Результаты этого исследования показывают, что цитрат натрия может препятствовать развитию уролитиаза, возникшего вследствие воздействия меламина и циануровой кислоты [7].

Таким образом, сегодня достоверно известно, что цитратная терапия при МКБ демонстрирует высокую эффективность при самых распространенных видах конкрементов и различной их этиологии. Использование препаратов цитрата калия и цитрата натрия оказывает наиболее выраженное благоприятное воздействие в их комбинации друг с другом или в рамках комплексной терапии с другими лекарственными средствами и хирургическим лечением. Согласно рекомендациям ЕАУ (2013), показаниями для лечения цитратными препаратами являются гипоцитратурия, развивающаяся на фоне первичной гипероксалурии (ПГ), кристаллизации оксалата кальция при кишечной гипероксалурии, почечно-тубулярный ацидоз (ПТА), нефрокальциноз на фоне гипероксалурии, цистинурии.

К медикаментозным способам предотвращения кристаллизации оксалата кальция при первичной гипероксалурии относятся диуретики, щелочные цитраты и магний. Тем не менее при терминаль-

ной стадии почечной недостаточности для лечения ПГ необходима одновременная трансплантация печени и почки.

Схемы лечения согласно рекомендациям ЕАУ (2013) включают:

- пиридоксин при ПГ 1-го типа: 5–20 мг/кг/сутки в зависимости от выведения оксалата с мочой и переносимости лечения пациентом;
- щелочной цитрат: 9–12 г/сутки для взрослых, 0,1–0,15 мЭкв/кг/сутки для детей;
- магний 200–400 мг/сутки (терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности).

При кишечной гипероксалурии показана терапия щелочными цитратами для повышения рН мочи и содержания цитратов (табл. 3).

В терапии почечно-тубулярного ацидоза главная терапевтическая задача заключается в восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на высокий уровень рН мочи при ПТА, подщелачивание с помощью щелочных цитратов или бикарбоната натрия представляется основным способом нормализации метаболических процессов (внутриклеточного ацидоза), связанных с камнеобразованием (ЕАУ, 2013). Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что, в свою очередь, приводит к нормализации выведения цитрата и в то же время к снижению обмена кальция. В случае полного ПТА эффективность лечения можно контролировать с помощью определения газов венозной крови (избыток оснований $\pm 2,0$ ммоль/л). Если после восстановления кислотно-щелочного равновесия выведение кальция остается повышенным (> 8 ммоль/сутки), снижения выведения кальция с мочой можно добиться назначением тиазидов (табл. 4, 5).

Цистиновые конкременты, согласно рекомендациям ЕАУ (2013), также требуют лечения цитратом калия (табл. 6).

В Украине уже много лет цитратная терапия проводится широко известным препаратом Блемарен, представленным на фармрынке компанией

Таблица 3. Терапия щелочными цитратами для повышения рН мочи и содержания цитратов

Риск-фактор (моча)	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3–4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Небольшой объем мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A

Таблица 4. Медикаментозное лечение почечно-тубулярного ацидоза

Биохимический фактор риска	Показание к медикаментозному лечению	Схема лечения
Гиперкальциурия	Экскреция кальция > 8 ммоль/сутки	Гидрохлортиазид: — у взрослых в начальной дозе 25 мг/сутки с повышением до 50 мг/сутки; — у детей 0,5–1 мг/кг/сутки
Неадекватная реакция (рН) мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефроне	Щелочной цитрат 9–12 г/сутки в 3 приема или натрия бикарбонат 1,5 г 3 раза в день

Таблица 5

Риск-фактор (моча)	Предлагаемое лечение	LE	GR
Дистальный ПТА	Цитрат калия	2b	B
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A

Таблица 6. Рекомендации по лечению цистиновых конкрементов

Методы лечения	LE	GR
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез был не менее 3 л. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	3	B
Подщелачивание При экскреции цистина < 3 ммоль/сутки следует назначать цитрат калия 3–10 ммоль 2–3 раза в день для получения pH > 7,5	3	B
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина > 3 ммоль/сутки или неэффективности других методов — тиапро-нин 250–2000 мг/сутки. Каптоприл 75–100 мг/сутки	3	B

«Эспарма». Это комбинированный препарат цитрата натрия и калия гидрокарбоната, эффективность которого подтверждена многочисленными исследованиями [8]. Блемарен дозируется индивидуально, средняя суточная доза может составлять 6–18 г действующего вещества (2–6 шипучих таблеток в сутки). Шипучие таблетки растворяются в воде или фруктовом соке. Суточная доза распределяется на 3 равные части, которые принимают в течение дня (например, в 8:00, 14:00, 21:00). Контроль за эффективностью Блемарена осуществляют путем определения pH свежей мочи 3 раза в сутки перед очередным приемом препарата. Для этого используют стандартные индикаторные полоски, вложенные в каждую упаковку. Длительность лечения не ограничена.

Список литературы

1. *European Urology*. — 2012, August 62(2).
2. Türk C. (chair), Knoll T. (vice-chair), Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. *European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis*. — 2013.
3. *Руководство Европейской ассоциации урологов 2013 по уролитуазу (сокращенное изложение)* // *Почки*. — 2013. — № 4. — С. 44–54.
4. Lojanapiwat B., Tanthanuch M., Pripathanont C., Ratchanon S., Srinualnad S., Taweemonkongsap T., Kanyok S., Lammongkolkul S. *Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy* // *Int. Braz. J. Urol.* — 2011 Sep–Oct. — 37(5). — 611–6.
5. Allie-Hamdulay S., Rodgers A.L. *Prophylactic and therapeutic properties of a sodium citrate preparation in the management of calcium oxalate urolithiasis: randomized, placebo-controlled trial* // *Urol. Res.* — 2005 May. — 33(2). — 116–24. *Epub 2005 May 4.*
6. Kato Y., Yamaguchi S., Yachiku S., Nakazono S., Hori J., Wada N., Hou K. *Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis* // *Urology*. — 2004 Jan. — 63(1). — 7–11; discussion 11–2.
7. Chen Y.T., Hsuan S.L., Jiann B.P., Chou C.C., Chang S.C., Lee Y.F., Chien M.S., Lee W.C., Tsai F.J., Liao J.W. *Effects of sodium citrate on melamine-cyanuric acid mixture-induced urolithiasis*

in rats // *Clin. Chim. Acta.* — 2013 Sep 23. — 424. — 76–82. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.016. *Epub 2013 May 28.*

8. Шнонь Е.В., Султанова Е.А. *Цитратная терапия мочекаменной болезни* // *Фарматека*. — 2012. — № 4. — С. 10–13.

9. Fink H.A., Akornor J.W., Garimella P.S. et al. *Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials* // *Eur. Urol.* — 2009. — 56(1). — 72–80.

10. Siener R., Ebert D., Nicolay C. et al. *Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers* // *Kidney Int.* — 2003. — 63(3). — 1037–1043.

11. Siener R., Glatz S., Nicolay C. et al. *The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation* // *Obes. Res.* — 2004. — 12(1). — 106–113.

12. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W. et al. *Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline* // *World J. Urol.* — 2005. — 23(5). — 309–323.

13. Wabner C.L., Pak C.Y. *Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors* // *J. Urol.* — 1993. — 149(6). — 1405–1408.

14. Gettman M.T., Segura J.W. *Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts* // *J. Endourol.* — 1999 Nov. — 13(9). — 653–8.

15. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W. et al. *Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline* // *World J. Urol.* — 2005 Nov. — 23(5). — 309–23.

16. Coe F.L., Evan A., Worcester E. *Kidney stone disease* // *J. Clin. Invest.* — 2005 Oct. — 115(10). — 2598–608.

17. Wagner C.A., Mohebbi N. *Urinary pH and stone formation* // *J. Nephrol.* — 2010 Nov–Dec. — 23(Suppl. 16). — S165–9.

18. Takei K., Ito H., Masai M. et al. *Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria* // *Urol. Int.* — 1998. — 61(3). — 192–5.

19. Ettinger B., Citron J.T., Livermore B., Dolman L.I. *Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not* // *J. Urol.* — 1988 Apr. — 139(4). — 679–84.

20. Ohkawa M., Tokunaga S., Nakashima T. et al. *Thiazide treatment for calciopathichypercalciuria* // *Br. J. Urol.* — 1992 Jun. — 69(6). — 571–6.

21. Wilson D.R., Strauss A.L., Manuel M.A. *Comparison of calcium nephrolithiasis* // *Urol. Res.* — 1984. — 12. — 39–40.

Підготував: Домбровський Я.А.,
Київська городська лікарня № 18
Получено 20.01.14 □