

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТРАТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ю.Г. Аляев*, Г.М. Кузьмичева**, Л.М. Рапопорт*, В.И. Руденко*

*Урологическая клиника Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова**
Государственная академия тонкой химической технологии
*им. М.В. Ломоносова***

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, цитратная терапия
Key words: disiasis urolithiasis, citrate therapy

Внедрение в 80-х гг. XX столетия дистанционной литотрипсии изменило подход к лечению больных мочекаменной болезнью. Однако в последнее время обсуждаемыми являются не столько показания и противопоказания, сколько оценка эффективности литотрипсии с учетом прогностических факторов дезинтеграции (размер камня, структурная плотность, локализация, длительность пребывания в мочеточнике и т. д.). Клинический анализ данных параметров влияет на эффективность литотрипсии, выбор эффек-

тивных и безопасных режимов дезинтеграции камня и т. д.

Клиническая эффективность дистанционной литотрипсии связана с физико-химическими характеристиками камня (Дзеранов Н.К. и соавт., 1994; Кадыров З.А., 1994; Аляев Ю.Г. и соавт., 2000; Michaels E.K., Fowler J.E., 1991). Одним из значимых прогностических факторов является структурная плотность камня, определяемая рентгеновской компьютерной томографией (КТ-плотность) (Аляев Ю.Г. и соавт.,

2001; Roschin Y.V., Resnikov D.B., Momot N.V. et al., 2001). Исследования, проведенные нами ранее с целью выявить зависимость кратности литотрипсии от структурной плотности, показали, что при структурной плотности более 800–1000 Hounsfield (HU) повышается частота (2–3) повторных сеансов и возникает необходимость использовать высокоэнергетические режимы дезинтеграции (Аляев Ю.Г. и соавт., 2001). Ввиду этого при предоперационной медикаментозной подготовке необходимо применять препараты, изменяющие структуру, плотность и размеры (объем) камня (Аляев Ю.Г. и соавт., 2001). Достичь данного клинического результата возможно при цитратной терапии: калий-, натрий-цитратными препаратами (блемарен), цитратом калия и калий-магниевым цитратом.

Значение цитратной терапии возрастает после дистанционной литотрипсии камней чашечек, особенно у больных с рецидивными и резидуальными камнями нижней чашечки. По данным рандомизированного исследования (110 пациентов), проведенного Soygun T., Akbay A., Kupeli S. (2002), у больных с полным отхождением конкрементов после этой процедуры и лечением цитратом калия через 12 мес они отсутствовали, а в контрольной группе рецидивные камни встречались в 28,1% случаев. Сходные результаты были и в группе с резидуальными камнями. При лечении цитратом калия период ремиссии был значительно дольше по сравнению с группой, в которой больные не получали лечение (44,5 и 12,5% соответственно). Авторы считают, что цитрат калия важнее в профилактическом лечении кальций-оксалатного уролитиаза после литотрипсии камней нижней чашечки. Высокую эффективность цитратной терапии в профилактике рецидивного кальций-оксалатного камнеобразования отмечают ряд авторов (Дзюрак В.С., Савчук В.И. и соавт., 2001; Ёин Хуэй Ли, Ван Цю Хуан и соавт., 2000; Butz M., 1987, 1989; Tiselius H.-G., Ackermann D. et al., 2002). По данным Ettinger B., Par C.Y.C. et al. (1997), эффективность профилактической цитратной терапии (калий-магниевый цитрат) при кальций-оксалатных камнях составляет 85%. Как отмечают Ёин Хуэй Ли, Ван Цю Хуан и соавт. (2000), наиболее эффективна профилактика цитратными препаратами при камнях из мочевой кислоты (100%), комбинированных из кальция оксалата и фосфата (96,7%) и ок-

салата кальция (86,7%). Авторы подчеркивают актуальность профилактики кальций-оксалатного камнеобразования с использованием цитрата при гиперкальциурии с гиперурикозурией, при наличии в составе камня дигидрата оксалата кальция (ведделлита) и риска рецидивного камнеобразования в единственной почке. Кроме того, цитратная терапия после литотрипсии уменьшает рецидивное и резидуальное кальций-оксалатное камнеобразование в 2 раза (Cicerello E., Merlo F., Gambaro G. et al., 1994).

Принципиальное преимущество препарата блемарен (Espargma GmbH, Германия) перед другими цитратными препаратами заключается в преобладании в нем лимонной кислоты над ее солью, значительную же часть буферной функции выполняет гидрокарбонат калия. Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает их дальнейшую кристаллизацию. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению в случаях, когда содержание калия в организме имеет клиническое значение (Сергисенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Кучин С.Ф., 1999). Пероральный прием блемарена обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислого до нейтрального или щелочного, не изменяя кислотно-основного баланса крови; суточная доза калий-натрий цитрата в 66–110 ммоль не оказывает влияния на уровень калия, натрия, кислорода, углекислоты и гидрокарбоната в крови. Цитрат связывает ионы кальция на всем своем пути — от желудочно-кишечного тракта, где он снижает всасывание кальция, до мочевых путей, где этот эффект наиболее активен в связи с наибольшей концентрацией цитрата. Кроме того, стабилизируя растворы, цитрат препятствует кристаллизации в моче. Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи повышает растворимость уратов, кальциатов и в первую очередь оксалатов, комплексных магниевых-аммониевых фосфатов и некоторых других солей, способствуя торможению камнеобразования и растворению уже сформировавшихся конкрементов, повышая тем самым ингибирующую активность мочи (Дзюрак В.С. и соавт., 2001; Dulce H.-G., Dulce M., Butz M., 1985; Butz M., 1987, 1989; Maisonneuve N., Horrent S., Azar R., Odou, 2001; Poulsen P.B., Osther P.J., Hansen B.J.,

Smerud K.T., 2001). Доза препарата устанавливается индивидуально в зависимости от достигнутой кислотности мочи, которая должна поддерживаться на оптимальном для каждого вида камней уровне. Контроль pH мочи проводят при помощи индикаторной бумаги перед каждым приемом препарата. При уратных, кальций-оксалатных или смешанных уратно-оксалатных камнях pH в течение суток следует поддерживать в пределах 6,2–6,8. Средние суточные дозы составляют 6–18 г и равномерно распределяются в течение дня на 2–3 приема.

На основании полученных экспериментальных данных мы считаем, что действие блемарена *in vitro* приводит к уменьшению твердости кальций-оксалатных камней (от 1400 до 900Н), возможно, за счет увеличения их «пористости». Во всех случаях на дифрактограммах фрагментов дезинтегрированных камней дифракционное отражение было явно мало интенсивным, но их расширения и сдвига не установлено. Вероятно, это можно объяснить тем, что уменьшилась степень кристалличности мочевых камней при воздействии блемарена (Букин В.И., Кузьмичева Г.М. и соавт., 2000). Экспериментальные данные по воздействию (убыль массы) калий-, натрий цитрата на камни различного фазового состава представлены в табл. 1–2. Исследования выполнены в Государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова.

Таким образом, по данным табл. 1, эффективность калий-натрий цитрата (блемарена) отмечена при однофазных кальций-оксалатных камнях (вевеллит, веделлит) и многофазных (смешанные) камнях из кальций-оксалата (вевеллит) и кальций-фосфата (брушит). При многофазных камнях из кальций-фосфата (карбонатапатита) и магний-фосфата (струвит) литолитический эффект препарата не отмечен.

Из табл. 2 видно, что увеличение содержания в камне веделлита (дигидрат оксалата кальция) и уменьшение вевеллита (моногидрат оксалата кальция) повышает эффективность литолитической цитратной терапии при кальций-оксалатном камнеобразовании.

Нами проанализировано результаты клинического применения блемарена в виде водорастворимой шипучей таблетки у 30 пациентов в возрасте от 33 до 62 лет с целью подготовки к литотрипсии. При динамическом контроле тера-

пии препаратом (*in vivo*) методом спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СТ/1, General Electric) с денситометрией в течение 3–6 недель для выявления качественных и количественных характеристик камня (размер в различной плоскости, объем, контурность, структурность, плотность) мы также отметили уменьшение характеристик смешанных камней (размер, объем, структурность, плотность). Данные представлены в табл. 3–4.

Таблица 1

Убыль массы смешанных камней *in vitro* в течение 14 суток

Показатель	Химический состав камней		
	Вевеллит (ядро) + + веделлит	Вевеллит (ядро) + + брушит	Карбонатапатит (ядро) + + струвит
Убыль массы, вес. %	1,18	20,34	Отсутствует

Таблица 2

Убыль массы кальций-оксалатных камней *in vitro* в течение 14 суток

Состав кальций-оксалатных камней	Убыль массы, %
100% вевеллит	—
95% вевеллит + 5% веделлит	—
70% вевеллит + 30% веделлит	—
50% вевеллит + 50% веделлит	~0,3
14 вевеллит + 86% веделлит	~1,18

Таблица 3

Распределение пациентов по КТ-плотности камней

КТ-плотность камней (средняя, НУ)	Число пациентов (n=30)	
	до назначения блемарена (n/%)	после назначения блемарена (n/%)
700–1000	13 (43,3)	26 (86,7)
1000–1500	17 (56,7)	4 (13,3)

Таблица 4

Результат	Число пациентов (n=30)	
	n	%
Уменьшение средней плотности	14	46,7
Уменьшение средней плотности и объема камня	3	10
Уменьшение средней плотности и увеличение объема камня	6	20
Увеличение средней плотности и объема камня	7	23,3
Всего	30	100

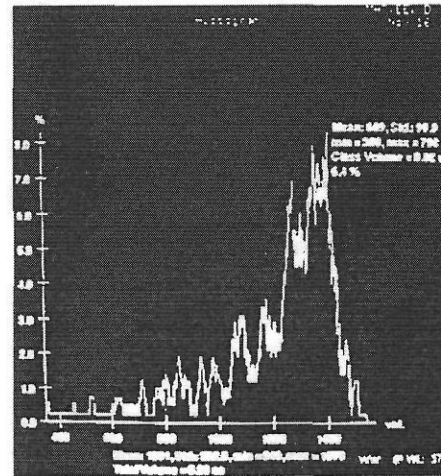
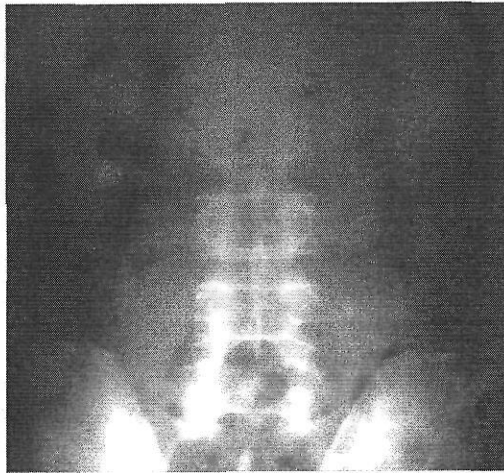


Рис. 1. Обзорный снимок и денситометрическая гистограмма камня правой почки до применения блемарена (средняя плотность камня 1201HU) больной М., 43 лет.

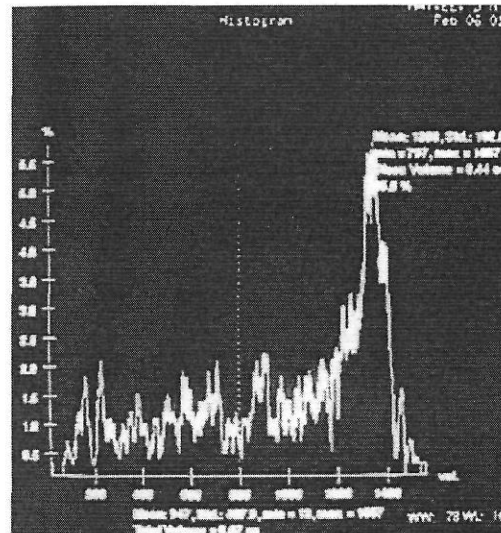


Рис. 2. Обзорный снимок и денситометрическая гистограмма камня правой почки через 6 недель приема блемарена (средняя плотность камня 947 HU) больной М., 43 лет.

Таким образом, литолитическая цитратная терапия позволила уменьшить среднюю плотность камней у 23 пациентов (в пределах 100–400 HU). Однако у 7 пациентов отмечено увеличение как средней плотности, так и объема камня. Анализ показал, что причины отрицательного результата (увеличение объема и плотности камня) цитратной терапии у 7 (23,3%) пациентов заключаются в следующем:

1) использование препарата при преобладающем в составе камня фаз (более 50%) с плотностью более 800 HU,

2) невозможность стабилизировать рН мочи в пределах 6,2–6,8.

Изменения характеристик камня на фоне цитратной терапии представлены на обзорных рентгенограммах и денситометрических гистограммах (рис. 1, 2).

В данном клиническом наблюдении цитратная терапия позволила снизить среднюю структурную плотность камня почки на 254 HU, фрагментировать камень за один сеанс литотрипсии.

Дистанционная нефролитотрипсия выполнена на аппарате «Lithostar-Plus. Siemens». Повторные сеансы (2) были выполнены у 4 (13,3%) пациентов при средней плотности камней более 1100 HU ввиду частичной дезинтеграции камня

или формирования протяженной «каменной дорожки».

Таким образом цитратная терапия препаратом блемарен перед дистанционной литотрипсией позволяет:

- Изменить (уменьшить) структурную плотность камня.
- Изменить его макро- и микроструктуру.
- Изменить кристаллизационные процессы в моче за счет стабилизации ее pH.

Клиническая оценка результатов цитратной терапии позволила нам детализировать показания к применению цитратных препаратов перед дистанционной литотрипсией:

- Уратные камни.
- Смешанные камни (рентген-неоднородные, pH < 6).
- Средняя КТ-плотность более 800–1000 НУ.
- Объем структур (вокселей) камня с плотностью до 800 НУ более 45–50%.

Однако обязательным условием цитратной терапии при подготовке к дистанционной литотрипсии должна быть комплексная противовоспалительная и антибактериальная терапия, так как возможен эффект бактериальной гипоцитратурии в связи со способностью бактерий метаболизировать цитрат мочи (Butz M., 1987, 1989).

Таким образом, цитратная терапия препаратом блемарен при смешанных (рентген-неоднородных) камнях перед литотрипсией повышает эффективность дистанционной нефролитотрипсии и снижает кратность повторных сеансов. Длительность цитратной терапии с целью подготовки к литотрипсии должна составлять не менее 3 недель.

ВЫВОДЫ

1. Данные экспериментального литолиза и клинические результаты использования препарата блемарен показали, что цитратная терапия позволяет изменить (уменьшить) структурную плотность камня и его макро- и микроструктуру, ввиду стабилизации pH мочи изменить кристаллизационные процессы.

2. Клиническая эффективность калий-натрий цитрата (блемарена) отмечена при однофазных кальций-оксалатных камнях (вевеллит, веделлит) и многофазных (смешанных) камнях из кальций-оксалата (вевеллит) и кальций-фосфата (брушит).

3. При многофазных камнях из кальций-фосфата (карбонатапатит) и магний-фосфата (струвит) литолитический эффект блемарена не отмечен.

4. Увеличение содержания в камне веделлита (дигидрат оксалата кальция) и уменьшение вевеллита (моногидрат оксалата кальция) повышает эффективность цитратной терапии при кальций-оксалатном камнеобразовании.

5. Детализированы показания к применению цитратных препаратов перед дистанционной литотрипсией:

- Уратные камни.
- Смешанные камни (рентген-неоднородные, pH < 6).
- Средняя КТ-плотность более 800–1000 НУ.
- Объем структур (вокселей) камня с плотностью до 800 НУ более 45–50%.

Поступила 20. 10.04

