

# Вторинна специфічна профілактика каменеутворення

Пропонуємо вашій увазі огляд сучасних рекомендацій (2012) з ведення пацієнтів з уролітіазом, розроблених спеціалістами Європейської асоціації урологів.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) характеризується утворенням конкрементів у сечовивідних шляхах під впливом ендогенних або екзогенних факторів та генетичних порушень. До екзогенних факторів належать особливості харчування, екологічно-кліматичні чинники, вживання великої кількості ліків, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), а до ендогенних – ендокринні патології, аномалії сечовивідної системи, хронічна ниркова недостатність, порушення обміну речовин.

Головною передумовою виникнення конкрементів є перенасичення сечі каменеутворюючими субстанціями. За складом виділяють наступні види каменів:

- кальцій-оксалатні;
- кальцій-фосфатні;
- сечокислі;
- уратні;
- цистинові;
- ксантинові;
- 2,8-дигідроксиаденінові;
- медикаментозно-індуковані.

За наявності факторів ризику розвитку СКХ необхідно вживати профілактичні заходи, що подані в таблиці 1.

Основна увага приділяється нормалізації харчування та корекції способу життя. У разі наявності високого ризику каменеутворення слід проводити спеціальну профілактику рецидивів, що, як правило, включає медикаментозну терапію, вибір якої залежить від аналізу складу каменів.

## Споживання рідини

Зворотний зв'язок між споживанням великої кількості рідини й утворенням каменів в нирках було неодноразово продемонстровано в різних дослідженнях. Ефект фруктових соків в основному визначається наявністю цитрату або бікарбонату. Якщо у споживаному напої містяться іони водню, то рН сечі знижується, а якщо калій – підвищується. При цьому рекомендований добовий об'єм сечі становить  $\geq 2$  л.

## Дієта

Під час підбору дієти необхідно керуватися тим, щоб вона була збалансованою і включала всі групи продуктів харчування.

Слід споживати більше *фруктів і овочів*, адже рослинні волокна дуже корисні для організму. Лужний вміст вегетаріанської дієти підвищує рН сечі.

Необхідно обмежити вживання продуктів, багатих на оксалати, для того щоб запобігти оксалатному навантаженню, особливо у пацієнтів з високим рівнем їх екскреції.

Хоча *вітамін С* є попередником оксалату, його роль у розвитку кальцій-оксалатних каменів залишається спірною. У зв'язку із цим слід уникати надмірного його споживання.

Вміст *тваринного білка* у раціоні повинен становити не більше 0,8-1,0 г/кг маси тіла. Надмірне його вживання викликає ряд ефектів, які спричиняють формування каменів, у т.ч. гіпоцитратурію, зниження рівня рН сечі, гіпероксалурію та гіперурикозурію.

Не слід обмежувати споживання *кальцію*, якщо на це немає вагомих підстав. Мінімальна добова

Таблиця 1. Загальні заходи щодо профілактики розвитку СКХ

Профілактичний захід	Рекомендації
Приєм рідини	Кількість рідини – 2,5-3,0 л/доб Вживання рідини протягом усього дня Нейтральний рН напоїв Діурез – 2,0-2,5 л/доб Питома вага сечі < 1010
Нормалізація харчування	Збалансована дієта* Високий вміст рослинних волокон Нормальний вміст кальцію – 1-1,2 г/доб** Обмежений вміст NaCl – 4-5 г/доб та тваринного білка – 0,8-1,0 г/кг/доб
Корекція способу життя	Підтримання належної ваги (індекс маси тіла – 18-25 кг/м <sup>2</sup> ). Заходи щодо обмеження впливу стресу Адекватна фізична активність Поповнення надмірної втрати рідини

\* Уникайте надмірного споживання вітамінних добавок.

\*\* Виняток становлять пацієнти з абсорбтивною гіперкальціурією, у яких екскреція кальцію з сечею становить > 8 ммоль/доб.

потреба в ньому становить 800 мг/доб, а рекомендується вживати 1000 мг/доб. Використання добавок кальцію не рекомендоване, за винятком наявності кишкової гіпероксалурії, коли його слід приймати додатково під час їди для зв'язування оксалатів у кишечнику.

Кількість *натрію*, що надходить з їжею за добу, не повинна перевищувати 3-5 г. Високий рівень його споживання негативно позначається на складі сечі:

- збільшується екскреція кальцію при зниженні каналцевої реабсорбції;
- рівень цитратів сечі знижується через втрату бікарбонату;
- підвищується ризик утворення уратних каменів.

Утворення кальцієвих конкрементів можна попередити, обмеживши вживання натрію та білків тваринного походження. Позитивна кореляція між споживанням натрію і ризиком першого каменеутворення була підтверджена лише у жінок.

Пацієнтам з гіперурикозурією, у яких утворюються конкременти з оксалату кальцію та сечової кислоти, необхідно зменшити вживання їжі, багатой на урати. Їх вміст не повинен перевищувати 500 мг/доб.

### Спосіб життя

Недостатня фізична активність та надмірне харчування, які призводять до ожиріння, можуть підвищувати ризик утворення каменів.

### Медикаментозна профілактика рецидивів СКХ

Призначати ліки необхідно пацієнтам з високим ризиком рецидиву каменеутворення, у яких використання превентивних заходів було неефективним. Ідеально підібраний препарат повинен зупинити утворення каменів, не викликати побічних ефектів і бути зручним у використанні. Кожен із цих аспектів має важливе значення для досягнення хорошої комплаєнтності хворих. Нижче виділено найважливіші характеристики найбільш часто використовуваних препаратів.

#### Тіазидні та тіазидоподібні діуретики

Гідрохлоротіазид, бендрофлюметіазид, трихлортіазид і нетіазидоподібний індапамід використовуються для попередження рецидивів СКХ у пацієнтів із кальцієвими каменями. Терапія тіазидними діуретиками спрямована на зменшення екскреції кальцію у хворих на гіперкальціурію, проте зниження рівня кальцію також спостерігається і в пацієнтів із нормокальціурією. Вважається, що гіпокальціурична дія тіазидів опосередковано викликана підвищенням реабсорбції кальцію в проксимальному і дистальному каналах нефрону.

Результати одного з досліджень показали, що тіазиди є ефективними щодо запобігання повторному утворенню кальцієвих каменів.

Разом із тим тіазидне лікування має ряд побічних ефектів. Демаскування нормокальціємічного гіперпаратиреозу, розвиток цукрового діабету та подагри, а також еректильної дисфункції можуть знижувати загальний рівень комплаєнтності до 50-70%.

Запобігти зниженню концентрації калію при застосуванні тіазидів можна за допомогою одночасного прийому цитрату калію.

#### Цитратні препарати (*Блемарен*)

Зазвичай використовуються наступні лужні агенти: цитрат натрію і калію, цитрат калію, цитрат натрію, цитрат магнію і калію, бікарбонат калію та бікарбонат натрію. Цитратні препарати застосовують для:

- корекції гіпоцитратурії;
- олужнення сечі;
- гальмування росту й агрегації кристалів з оксалату кальцію;
- інгібування агломерації фосфату кальцію.

Існують дані стосовно того, що цитратні препарати є ефективними щодо запобігання повторному утворенню кальцієвмісних каменів.

#### Сполуки магнію

Оксид магнію, гідроксид магнію, цитрат калію і магнію та магнію аспартат підвищують екскрецію магнію з сечею. Біохімічно підвищення рівня магнію в сечі знижує йонну активність оксалату кальцію і перешкоджає росту кристалів фосфату кальцію. Магній відіграє важливу роль у різних фазах перетворення кристалів фосфату кальцію. Вважається, що висока концентрація магнію в сечі знижує ризик утворення каменів, проте поки недостатньо доказів, щоб рекомендувати його як монотерапію для профілактики кальцієвих конкрементів.

#### Алопуринол

Алопуринол є інгібітором ксантиноксидази. Відколи було встановлено зв'язок між гіперурикозурією і утворенням каменів з оксалату кальцію, він використовується для запобігання повторному утворенню таких конкрементів.

Незважаючи на те, що алопуринол переноситься, як правило, добре, відмічаються серйозні побічні ефекти при застосуванні його високими дозами.

Переваги прийому даного препарату наступні:

- зниження ефекту висолювання;
- зменшення впливу сечової кислоти та кристалів уратів на преципітацію оксалату кальцію;
- утворення комплексу між колоїдними уратами і макромолекулярними інгібіторами;
- зниження екскреції оксалатів.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому вивчалася утворення каменів з оксалату кальцію, було виявлено, що 75% пацієнтів, які приймали алопуринол, не мали повторного каменеутворення порівняно з 45% в групі плацебо.

**Піридоксин**

Теоретично піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>) може сприятливо впливати на рівень ендogenous оксалатів. Ймовірно, це зумовлено підвищенням переамінування глікоксилату в результаті дії коферменту піридоксаль фосфату.

Однак у зв'язку з низькою поширеністю і тяжким перебігом первинних гіпероксалурій рандомізованих досліджень щодо ефективності піридоксину немає.

Разом із тим було підтверджено, що деякі пацієнти з гіпероксалурією I типу мали позитивний ефект від прийому високих доз піридоксину. Саме через відсутність інших ефективних методів лікування з метою скорочення екскреції оксалату у пацієнтів з первинною гіпероксалурією I типу варто спробувати застосування піридоксину.

**L-метіонін**

Прийом L-метіоніну дозою 600-1500 мг/доб забезпечує підкислення сечі завдяки донації протонів. Однак стабільного ефекту досягти дуже важко.

**Тіопронін**

Тіопронін може формувати цистеїнові комплекси шляхом поділу дисульфідів та зв'язування цистину. Унаслідок цього насичення сечі цистином зменшується, а його розчинність значно підвищується. Незважаючи на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень, результати лікування свідчать, що тіопронін зменшує утворення цистинових каменів. У зв'язку з високою частотою виникнення побічних ефектів тіопронін (та інші цистеїнзв'язуючі препарати) рекомендується пацієнтам, які не в змозі контролювати утворення каменів, вживаючи велику кількість рідини, дотримуючись дієти і застосовуючи методи олужнення сечі. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом даного препарату, вклю-

чають: нудоту, висип, втому, лихоманку і протеїнурію. У таблиці 2 наведено рекомендації щодо лікування пацієнтів із різними відхиленнями в аналізах сечі.

**Діагностика та специфічне лікування окремих видів каменів****Кальцій-оксалатні камені**

Діагностика кальцій-оксалатних конкрементів передбачає визначення:

- у крові: рівня креатиніну, натрію, калію, хлоридів, іонізованого кальцію та кальцію, зв'язаного з білками, сечової кислоти і паратиреоїдного гормону (ПТГ) у разі підвищення вмісту кальцію;
- в сечі: об'єму, профілю рН сечі, питомої ваги, вмісту кальцію, оксалатів, сечової кислоти, цитратів і магнію.

При підвищеному рівні іонізованого кальцію (або кальцію, зв'язаного з білками) в сироватці крові необхідно визначити рівень ПТГ для підтвердження або виключення гіперпаратиреозу.

«Кислотний арешт» (рН сечі постійно < 6) може спричинити кристалізацію сечової кислоти та оксалату кальцію. Крім того, сприяючим чинником може виступати підвищене виведення сечової кислоти (> 4 ммоль/доб у дорослих і > 12 мг/кг/доб у дітей).

Якщо рН сечі в добовому профілі постійно становить > 5,8, це вказує на ацидоз ниркових каналців (АНК) за умови, що ІСШ було виключено. За допомогою навантажувального тесту з хлоридом амонію можна підтвердити ацидоз і визначити його підтип.

Екскреція оксалатів > 0,5 ммоль/доб у дорослих свідчить про гіпероксалурію. Виділяють наступні її типи:

Таблиця 2. Рекомендації щодо медикаментозного лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку СКХ

Фактори ризику	Передбачуване лікування	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Гіперкальціурія	Тіазид + цитрат кальцію*	1a	A
Гіпероксалурія	Обмеження оксалатів	2b	A
Гіпоцитратурія	Цитрат натрію*	1b	A
Кишкова гіпероксалурія	Цитрат натрію*	3-4	C
	Кальцієві добавки	2	B
	Абсорбція оксалатів	3	B
Високий рівень екскреції натрію з сечею	Обмежене вживання солі	1b	A
Невеликий об'єм сечі	Збільшення споживання рідини	1b	A
Рівень сечовини, який вказує на споживання надмірної кількості тваринних білків	Уникнення надмірного вживання тваринних білків	1b	A
Ацидоз дистальних ниркових каналців	Цитрат натрію*	2b	B
Первинна гіпероксалурія	Піридоксин	3	B
Аномалій не виявлено	Збільшення прийому рідини	2b	B

\* Міститься у складі цитратного препарату *Блемарен*.

- первинна (виділення оксалатів в основному  $> 1$  ммоль/доб) – з'являється в трьох генетично визначених формах;
- вторинна (екскреція оксалатів  $> 0,5$  ммоль/доб, як правило  $< 1$  ммоль/доб) – відбувається за рахунок кишкової гіперабсорбції оксалатів або при надмірному їх надходженні з їжею;
- м'яка (виведення оксалатів становить  $0,45-0,85$  ммоль/доб) – часто зустрічається при ідіопатичному утворенні оксалатних каменів.

При гіпероксалурії необхідно споживати їжу з низьким вмістом оксалатів, а при гіперурикозурії – пуринів. У таблиці 3 подано схему медикаментозного лікування пацієнтів із каменями з оксалату кальцію.

#### Кальцій-фосфатні камені

Фосфат кальцію представлений головним чином двома різними мінералами: апатитом і брушитом. Кристалізація апатиту відбувається при  $\text{pH} > 6,8$  і може бути пов'язана з ІСШ. Брушит кристалізується при оптимальному рівні  $\text{pH}$  ( $6,5-6,8$ ), при високій концентрації кальцію ( $> 8$  ммоль/доб) та фосфатів ( $> 35$  ммоль/доб) в сечі. Його поява не пов'язана з ІСШ.

Причинами утворення кальцій-фосфатних каменів можуть бути гіперпаратиреозидизм, АНК та ІСШ, кожна з яких вимагає різної терапії.

Діагностика такого виду конкрементів передбачає визначення вмісту креатиніну, натрію, калію, хлоридів, іонізованого кальцію (або загального кальцію і альбуміну) і ПТГ (у разі підвищення рівня кальцію) в крові. Аналіз сечі включає дослідження об'єму сечі, її профілю  $\text{pH}$ , питомої ваги, рівня кальцію, фосфатів і цитратів.

Для профілактики рекомендується споживання великої кількості рідини і дотримання дієти.

Гіперпаратиреозидизм і АНК є поширеними причинами утворення фосфатних каменів. У той час як для більшості пацієнтів з первинним гіперпаратиреозидизмом необхідне застосування хірургічного втручання, АНК може бути усунений медикаментозно. Якщо вищезгадані захворювання були виключені, фармакотерапія з використанням тіазидів може ефективно знизити рівень кальцію в сечі. У випадку, коли  $\text{pH}$  сечі постійно залишається на рівні  $> 6,2$ , слід застосовувати підкислення сечі за допомогою L-метіоніну. При фосфатних каменях, пов'язаних з ІСШ, важливо дотримуватись рекомендацій щодо лікування конкрементів при даному захворюванні (табл. 4).

Далі ми більш детально розглянемо захворювання, що пов'язані з утворенням саме кальцієвих каменів.

Таблиця 3. Медикаментозне лікування хворих із кальцій-оксалатними каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію: 5-8 ммоль/доб	<b>Цитратні препарати (Блемарен):</b> 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день
	$> 8$ ммоль/доб	Гідрохлортіазид: початкова доза 25 мг/доб, максимальна – 50 мг/доб
Гіпоцитратурія	Виведення цитратів $< 2,5$ ммоль/доб	<b>Цитратні препарати (Блемарен):</b> 9-12 г/доб
Гіпероксалурія	Екскреція оксалатів $> 0,5$ ммоль/доб	Кальцій: $\geq 500$ мг/доб <i>NB! Необхідно остерігатись надмірного виведення кальцію</i> Магній: 200-400 мг/доб <i>NB! Не слід призначати магній пацієнтам з нирковою недостатністю</i>
Гіперурикозурія	Виділення сечової кислоти $> 4,0$ ммоль/л	<b>Цитратні препарати (Блемарен):</b> 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день + алопуринол: 100 мг/доб
	Гіперурикозурія та гіперурикемія $> 380$ мкмоль	<b>Цитратні препарати (Блемарен):</b> 9-12 г/доб + алопуринол: 100-300 мг/доб (залежно від стану нирок)
Гіпомагніурія	Екскреція магнію $< 3,0$ ммоль/л	Магній: 200-400 мг/доб <i>NB! Не слід призначати магній пацієнтам з нирковою недостатністю</i>

Таблиця 4. Медикаментозне лікування пацієнтів із кальцій-фосфатними каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію $> 8$ ммоль/доб	Гідрохлортіазид: 25 мг/доб з подальшим підвищенням дози до 50 мг/доб
Неадекватний рівень $\text{pH}$ сечі	$\text{pH}$ постійно $> 6,2$	L-метіонін: 200-500 мг 3 рази на день з метою зниження $\text{pH}$ сечі до рівня 5,8-6,2
ІСШ	Ерадикація збудника	Антибіотики

### Гіперпаратиреоз

Клінічні прояви гіперпаратиреозу зазвичай включають втрату кісткової маси, виразкову хворобу шлунка і СКХ. Високий рівень ПТГ значно підвищує обмін кальцію, що в свою чергу призводить до гіперкальціємії та гіперкальціурії. За підозри на гіперпаратиреоз необхідно виконати УЗД парашитовидних залоз, щоб підтвердити діагноз. Первинний гіперпаратиреоз можна вилікувати лише хірургічним шляхом.

### Первинна гіпероксалурія

Пацієнти з первинною гіпероксалурією повинні бути направлені в спеціалізовані центри, оскільки успішне лікування вимагає участі досвідченої міждисциплінарної команди лікарів. Основна мета терапії – зниження рівня ендогенного оксалату, що є підвищеним у пацієнтів з даним захворюванням.

Приблизно у третини хворих на первинну гіпероксалурію I типу терапія піридоксином нормалізує або істотно знижує екскрецію оксалатів. Адекватне розведення сечі досягається шляхом регулювання споживання рідини до 3,5-4,0 л/доб у дорослих (у дітей 1,5 л/м<sup>2</sup> поверхні тіла). Терапевтичні методи запобігання кристалізації оксалату кальцію включають гіпердіурез, застосування цитратних препаратів і магнію. Однак в термінальній стадії ниркової недостатності пацієнти з первинною гіпероксалурією потребують одночасної трансплантації печінки і нирки.

Лікування даного захворювання передбачає прийом:

- цитратних сумішей: 9-12 г/доб для дорослих, 0,1-0,15 мг-екв/кг/доб для дітей;
- піридоксину (при первинній гіпероксалурії I типу): 5-20 мг/кг/доб залежно від екскреції оксалату і переносимості препарату пацієнтом;
- магнію: 200-400 мг/доб (унікати застосування у разі ниркової недостатності).

### Кишкова гіпероксалурія

Кишкова гіпероксалурія – це особливо небезпечний стан у хворих на кишкову мальабсорбцію жирів. Дана аномалія пов'язана з високим ризиком утворення каменів і виникає після резекції частини кишечника, накладання єноілеального анастомозу, при хворобі Крона та недостатності підшлункової залози. Зменшене надходження жирних кислот поєднується з втратою кальцію. На додаток до гіпероксалурії у цих пацієнтів зазвичай відмічається гіпоцитратурія через втрату

лугів. При цьому рівень рН сечі, кальцію та об'єм сечі, як правило, низькі. Усі ці порушення призводять до підвищення рівня оксалату кальцію в сечі, виникнення кристалурії та каменеутворення.

Спеціальні профілактичні заходи включають:

- обмеження споживання продуктів, багатих на оксалати;
- зменшення вживання жирів;
- прийом кальцієвих добавок під час їди для утворення оксалату кальцію в кишечнику;
- вживання достатньої кількості рідини для компенсації втрати води, викликаної діареєю;
- використання цитратних препаратів для підвищення рН та рівня цитратів сечі.

### Ацидоз ниркових каналців

АНК зумовлений порушенням секреції водневих іонів дистальними каналцями або реабсорбції бікарбонатів проксимальними каналцями нефрона.

Формування каменів у нирках зазвичай має місце у пацієнтів із дистальним типом АНК.

Основним у лікуванні даної патології є відновлення кислотно-лужної рівноваги. Незважаючи на лужний рН сечі при АНК, її олушення з використанням цитратних препаратів або бікарбонату натрію усуває внутрішньоклітинний ацидоз, що зумовлює утворення каменів (табл. 5). Лужне навантаження знижує каналцеву реабсорбцію цитратів, що в свою чергу нормалізує виділення цитратів і одночасно зменшує обмін кальцію. Результат лікування можна контролювати за допомогою аналізу газового складу венозної крові. Якщо надмірне (> 8 ммоль/доб) виділення кальцію з сечею зберігається після відновлення кислотно-лужного балансу, тоді за допомогою застосування тiazидів можна знизити екскрецію кальцію.

### Нефрокальциноз

Нефрокальциноз – це відкладання нерозчинних солей кальцію у корковій або мозковій речовині нирок, що відбувається окремо чи в поєднанні з утворенням каменів у нирках. Основними патологічними станами, що призводять до розвитку даного захворювання, є: гіперпаратиреозидизм, первинна гіпероксалурія, АНК, порушення метаболізму вітаміну D, ідіопатична гіперкальціурія і гіпоцитратурія, генетичні порушення, зокрема синдром Бартера. Оскільки нефрокальциноз – це поліетіологічне захворювання, сьогодні не існує єдиного стандарту його лікування. У зв'язку з цим

Таблиця 5. Лікування хворих на АНК

Фактори ризику	Показання	Призначення
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію > 8 ммоль/доб	Гідрохлортiazид: • дорослі: 25 мг/доб з подальшим підвищенням дози до 50 мг/доб • діти: 0,5-1 мг/кг/доб
Неадекватний рівень рН сечі	Внутрішньоклітинний ацидоз у нефроні	<b>Цитратні препарати (Блемарен):</b> 9-12 г/доб /бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день

необхідно зосередити увагу на терапії основних метаболічних або генетичних порушень, що спричиняють його розвиток, зводячи до мінімуму біохімічні фактори ризику.

Діагностика даного захворювання передбачає проведення таких досліджень:

- аналізу крові – визначення концентрації ПТГ (в разі підвищення рівня кальцію), вітаміну D і метаболітів вітаміну А, натрію, калію, магнію, хлору та аналіз газового складу крові;
- аналізу сечі – визначення профілю рН сечі (мінімум 4 рази на день), добового об'єму та питомої ваги сечі, вмісту кальцію, сечової кислоти, магнію і цитрату.

#### Сечокислі та уратні камені

Гіперурикозурия виникає в результаті надлишкового ендogenous утворення сечової кислоти (дефекти ферментів), синдрому лізису пухлини, підвищення катаболізму, при мієлопроліферативних захворюваннях та подагрі. Утворення кристалів з урату амонію спричинене ІСШ, мальабсорбцією та недоїданням.

Діагностика даної хвороби передбачає проведення дослідження крові з визначенням рівня креатиніну і сечової кислоти; сечі – при якому визначається її об'єм, профіль рН, питома вага та вміст сечової кислоти.

Камені із сечової кислоти і уратів амонію утворюються за абсолютно різних біохімічних умов:

кристалізація сечової кислоти відбувається при рН сечі < 6, а уратів амонію – при рН > 6,5, високій концентрації сечової кислоти і за наявності катіонів.

Лікування пацієнтів із сечокислими та уратними каменями представлено в таблиці 6. Базисною терапією на сьогоднішній день залишається прийом цитратних препаратів.

Загальні профілактичні заходи включають вживання рідини і дотримання дієти. Гіперурикозурия коригується зниженням вмісту пуринів у щоденному раціоні.

#### Камені, що виникають при ІСШ

Під час проведення діагностики визначають рівень креатиніну, профіль рН сечі та проводять культуральне дослідження сечі. При інфекціях камені містять струвіти, апатити чи урати амонію. У посіві сечі зазвичай виявляють бактерії, які продукують уреазу (табл. 7).

Пацієнтам із даним видом каменів рекомендується вживати велику кількість рідини і дотримуватися дієти. До лікувальних заходів належать повне хірургічне видалення каменя, коротко- або довгостроковий курс лікування антибіотиками, підкислення сечі з використанням метіоніну або хлориду амонію та інгібування уреазу (табл. 8). При інфекціях з тяжким перебігом слід використовувати ацетогідроксамову кислоту (лі-тостат).

Таблиця 6. Медикаментозна терапія пацієнтів із сечокислими та уратними каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Невідповідний рівень рН сечі	рН сечі постійно < 6,0 – при каменях із сечової кислоти	<b>Цитратні препарати (Блемарен):</b> 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день <i>NB! Доза залежить від цільового рівня рН сечі (при профілактиці він становить 6,2-6,8; при гемолітолізі – 7,0-7,2)</i>
	рН сечі постійно > 6,5 – при каменях з урату амонію	За необхідності антибіотикотерапія. L-метіонін 200-500 мг 3 рази на добу. Цільовий рівень рН 5,8-6,2.
Гіперурикозурия	Екскреція сечової кислоти > 4,0 ммоль/доб	Алопуринол 100 мг/доб
	Гіперурикозурия і гіперурикемія > 380 мкмоль/л	Алопуринол 100-300 мг/доб, залежно від функції нирок

Таблиця 7. Основні види бактерій, що продукують уреазу

Облігатні бактерії (> 98%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Proteus spp.</i></li> <li>• <i>Providencia rettgeri</i></li> <li>• <i>Morganella morganii</i></li> <li>• <i>Corynebacterium urealyticum</i></li> <li>• <i>Ureaplasma urealyticum</i></li> </ul>
Факультативні бактерії
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacter gergoviae</i></li> <li>• <i>Klebsiella spp.</i></li> <li>• <i>Providencia stuartii</i></li> <li>• <i>Serratia marcescens</i></li> <li>• <i>Staphylococcus spp.</i></li> </ul>

Таблиця 8. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з каменями при ІСШ

Терапевтичні заходи	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Хірургічне видалення каменя	-	-
Короткостроковий курс антибіотиків	3	B
Довгостроковий курс антибіотиків	3	B
Підкислення сечі: хлорид амонію 1 г 2-3 рази на день	3	B
Метіонін: 200-500 мг 1-3 рази на день	3	B
Інгібування уреаз	1b	A

### Цистинові камені

Діагностика даного виду каменів включає визначення концентрації креатиніну в крові, об'єму, питомої ваги сечі та вмісту в ній цистину, дослідження рН-профілю сечі. Слід зауважити, що цистин погано розчиняється в сечі та спонтанно кристалізується при фізіологічному діапазоні її рН. Його розчинність залежить від рН сечі: при рН 6,0 її межа становить 1,33 ммоль/л. Рутинне визначення рівня цистину не підходить для терапевтичного моніторингу.

Профілактичні заходи включають споживання рідини та дотримання відповідної дієти. Незважаючи на те, що теоретично дієта з низьким вмістом метіоніну може зменшити екскрецію цистину, пацієнти відмовляються від неї. Крім того, обмежити споживання натрію легше і воно більш ефективно щодо зниження концентрації цистину в сечі. Хворим, як правило, не рекомендується вживати > 2 г/доб натрію.

Високий діурез має принципове значення: об'єм сечі повинен становити > 3 л/доб. Так, пацієнтам необхідно протягом дня споживати велику кількість рідини, рівномірно розподіляючи порції.

Основними терапевтичними заходами щодо запобігання кристалізації цистину є підтримання рН сечі > 7,5 з метою поліпшення його розчинності та забезпечення належної гідратації з мінімальним діурезом – 3,5 л/доб для дорослих, 1,5 л/м<sup>2</sup> поверхні тіла для дітей (табл. 9, 10).

Концентрацію вільного цистину можна знизити, застосовуючи відновлювальні речовини, що сприяють розщепленню його дисульфідних зв'язків.

На сьогодні тіопронін є препаратом вибору для зниження вмісту цистину. Однак часто доводиться припинити лікування через виникнення побічних ефектів (наприклад нефротичного синдрому) або погану комплаєнтність, особливо при тривалому прийомі. Зважаючи на це, препарат

Таблиця 9. Медикаментозна терапія хворих із цистиновими каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Цистинурія	Екскреція цистину > 3,0-3,5 ммоль/доб	Тіопронін: 250 мг/доб на початковому етапі, максимальна добова доза – 2 г <i>NB! Можливе виникнення тахіфілаксії</i>
Неадекватний рівень рН сечі	Покращання розчинності цистину Оптимальний рівень рН сечі 7,5-8,5	<b>Цитратні препарати (Блемарен) /</b> бікарбонат натрію: доза залежить від рН сечі

Таблиця 10. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із цистиновими каменями

Терапевтичні заходи	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Розведення сечі Вживання великої кількості рідини, так щоб добовий об'єм сечі становив > 3 л Споживання рідини повинно становити > 150 мл/год	3	B
Олужнення сечі При екскреції цистину < 3 ммоль/доб слід приймати цитрат калію дозою 3-10 ммоль 2 або 3 рази на день до досягнення рН > 7,5	3	B
Зв'язування цистину При екскреції цистину > 3 ммоль/доб або коли інших заходів недостатньо рекомендується приймати: • тіопронін: 250-2000 мг/доб; • каптоприл: 75-150 мг (препарат другого ряду в разі, коли застосування тіопроніну неможливе або безуспішне)	3	B

Таблиця 8. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з каменями при ІСШ

Терапевтичні заходи	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Хірургічне видалення каменя	-	-
Короткостроковий курс антибіотиків	3	B
Довгостроковий курс антибіотиків	3	B
Підкислення сечі: хлорид амонію 1 г 2-3 рази на день	3	B
Метіонін: 200-500 мг 1-3 рази на день	3	B
Інгібування уреаз	1b	A

**Цистинові камені**

Діагностика даного виду каменів включає визначення концентрації креатиніну в крові, об'єму, питомої ваги сечі та вмісту в ній цистину, дослідження рН-профілю сечі. Слід зауважити, що цистин погано розчиняється в сечі та спонтанно кристалізується при фізіологічному діапазоні її рН. Його розчинність залежить від рН сечі: при рН 6,0 її межа становить 1,33 ммоль/л. Рутинне визначення рівня цистину не підходить для терапевтичного моніторингу.

Профілактичні заходи включають споживання рідини та дотримання відповідної дієти. Незважаючи на те, що теоретично дієта з низьким вмістом метіоніну може зменшити екскрецію цистину, пацієнти відмовляються від неї. Крім того, обмежити споживання натрію легше і воно більш ефективне щодо зниження концентрації цистину в сечі. Хворим, як правило, не рекомендується вживати > 2 г/доб натрію.

Високий діурез має принципове значення: об'єм сечі повинен становити > 3 л/доб. Так, пацієнтам необхідно протягом дня споживати велику кількість рідини, рівномірно розподіляючи порції.

Основними терапевтичними заходами щодо запобігання кристалізації цистину є підтримання рН сечі > 7,5 з метою поліпшення його розчинності та забезпечення належної гідратації з мінімальним діурезом – 3,5 л/доб для дорослих, 1,5 л/м<sup>2</sup> поверхні тіла для дітей (табл. 9, 10).

Концентрацію вільного цистину можна знизити, застосовуючи відновлювальні речовини, що сприяють розщепленню його дисульфідних зв'язків.

На сьогодні тіопронін є препаратом вибору для зниження вмісту цистину. Однак часто доводиться припиняти лікування через виникнення побічних ефектів (наприклад нефротичного синдрому) або погану комплаєнтність, особливо при тривалому прийомі. Зважаючи на це, препарат

Таблиця 9. Медикаментозна терапія хворих із цистиновими каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Цистинурія	Екскреція цистину > 3,0-3,5 ммоль/доб	Тіопронін: 250 мг/доб на початковому етапі, максимальна добова доза – 2 г <i>NB! Можливе виникнення тахіфілаксії</i>
Неадекватний рівень рН сечі	Покращання розчинності цистину Оптимальний рівень рН сечі 7,5-8,5	<b>Цитратні препарати (Блемарен) /</b> бікарбонат натрію: доза залежить від рН сечі

Таблиця 10. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із цистиновими каменями

Терапевтичні заходи	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Розведення сечі Вживання великої кількості рідини, так щоб добовий об'єм сечі становив > 3 л Споживання рідини повинно становити > 150 мл/год	3	B
Олужнення сечі При екскреції цистину < 3 ммоль/доб слід приймати цитрат калію дозою 3-10 ммоль 2 або 3 рази на день до досягнення рН > 7,5	3	B
Зв'язування цистину При екскреції цистину > 3 ммоль/доб або коли інших заходів недостатньо рекомендується приймати: • тіопронін: 250-2000 мг/доб; • каптоприл: 75-150 мг (препарат другого ряду в разі, коли застосування тіопроніну неможливе або безуспішне)	3	B

Таблиця 11. Дослідження пацієнтів з каменями невідомого складу

Обстеження	Дії
Дослідження історії хвороби	Вивчення анамнезу уролітіазу, харчових звичок, прийому ліків
Діагностичні методи візуалізації	Проведення УЗД в разі підозри на конкремент та спіральної комп'ютерної томографії (визначення одиниць Хаунсфілда, що дає відомості про можливий склад каменю)
Аналіз крові	Визначення рівня креатиніну, кальцію (іонізованого або зв'язаного з білком), сечової кислоти
Аналіз сечі	Дослідження профілю рН сечі (вимірювання після кожного сечовипускання мінімум 4 рази на день) Визначення кількості лейкоцитів, еритроцитів, білка, рН та питомої ваги сечі Виконання бактеріального посіву сечі Мікроскопія осаду сечі (ранкова порція сечі)

рекомендується застосовувати при рівні цистину в сечі  $> 3,0$  ммоль/доб або при тяжкому перебігу захворювання.

Аскорбінову кислоту необхідно використовувати, коли екскреція цистину становить  $< 3,0$  ммоль/доб. Однак вона має обмежену дію щодо зниження рівня цистину в сечі (приблизно на 20%). У зв'язку з цим застосування аскорбінової кислоти як стандарту лікування залишається спірним.

Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприл залишається препаратом другого ряду. Його використовують, коли застосування тіопроїну неможливе або було невдалим, проте його дія до кінця не вивчена.

#### Камені з 2,8-дигідроксиаденіну

Генетично детерміновані дефекти аденінфосфорибозилтрансферази призводять до високої екскреції з сечею малорозчинного 2,8-дигідроксиаденіну, внаслідок чого з нього формуються конкременти. Їх діагностика та профілактика аналогічні для каменів із сечової кислоти. Рекомендується застосування алопуринолу високими дозами, але під регулярним моніторингом.

#### Ксантинові камені

Пацієнти, у яких утворюються ксантинові камені, зазвичай мають знижений рівень сечової кислоти в сироватці крові.

Підвищене споживання рідини забезпечує оптимальний рівень питомої ваги сечі  $< 1010$ . Дієта з виключенням пуринів знижує ризик спонтанної кристалізації ксантину в сечі. Однак не існує доступного медикаментозного лікування даного захворювання.

#### Медикаментозно-індуковані камені

Виникають при застосуванні певних лікарських препаратів. Виділяють два типи таких конкрементів:

- камені, сформовані при кристалізації сполук ліків (алопуринол/оксипуринол, амоксицилін/ампіцилін, цефтриаксон, ципрофлокса-

цин, ефедрин, індинавір, магнію трисилікат, сульфаніламід, триамтерен);

- камені, що утворюються в результаті погіршення складу сечі, зумовленого застосуванням деяких речовин (ацетазоламід, алопуринол, алюмінію і магнію гідроксиду, аскорбінової кислоти, кальцію, фуросеміду, проносних засобів, метоксифлурану, вітаміну D).

#### Камені невідомого складу

Діагностична візуалізація починається з проведення УЗД обох нирок для встановлення наявності каменів. У дорослих необхідно виконати УЗД не лише нирок, а й сечоводів і сечового міхура та спіральну комп'ютерну томографію, щоб розрізнити кальцієві та некальцієві камені.

Результати аналізу крові можуть свідчити про тяжкі метаболічні та органічні розлади, такі як ниркова недостатність, гіперпаратиреоїдизм, гіперкаліємія і гіперурикемія. У дітей додатково проводять обстеження на гіпероксалемію. Посів сечі необхідно виконувати, якщо є ознаки інфекції.

Постійний рН сечі  $> 6$  в добовому профілі може спричинити кристалізацію сечової кислоти, а рН сечі  $> 5,8$  вказує на АНК, якщо ІСШ виключено.

За допомогою мікроскопії сечового осаду можна виявити рідкісні види каменю, такі як 2,8-дигідроксиаденінові, цистинові та ксантинові.

Проведення діагностичних заходів (табл. 11) дає змогу визначити найбільш імовірний тип каменю і рекомендувати пацієнту конкретну схему лікування.

Таким чином, сьогодні спостерігається подальший ріст захворюваності на СКХ. Корекція водного режиму та способу життя певною мірою сприяє покращанню стану хворих. Однак основою патогенетичного лікування продовжує залишатися застосування цитратних препаратів.

Підготував Олександр Шмерхльов

# БЛЕМАРЕН

Інструкція (скорочена) для медичного застосування препарату

## Загальна характеристика

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі таблетки із запахом лимона.

**Склад:** 1 шипуча таблетка містить лимонної кислоти безводної — 1197,0 мг, тринатрію цитрату безводного — 835,5 мг, калію гідрокарбонату — 967,5 мг.

**Допоміжні речовини:** лактози моногідрат, маніт, ароматизатор лимонний, сахарин натрію, кислота адипінова, поліетиленгліколь.

## Фармакологічні властивості

За допомогою встановлення оптимального значення рН сечі препарат створює сприятливі умови для припинення росту й розчинення сечокислих і змішаних конкрементів. Знижує секрецію активного кальцію нирковими канальцями за допомогою стимулювання екскреції ендогенного цитрату, тим самим усуваючи умови для утворення конкрементів, які містять кальцій і становлять більшу частину всіх конкрементів при сечокам'яній хворобі.

## Показання для застосування

Літоліз сечокислих конкрементів у сечовивідних шляхах і профілактика їх утворення; літоліз змішаних уратно-оксалатних конкрементів; метафілактика кальцій-оксалатних конкрементів (запобігання повторному утворенню нових і росту залишкових каменів); олужнення сечі при проведенні цитостатичної терапії під час застосування урикозуричних препаратів, при лікуванні пацієнтів із цистиновими конкрементами, а також при нирковому канальцевому ацидозі з фосфатним літіазом; як допоміжний засіб при лікуванні гіперурикемії інгібіторами ксантиноксидази (наприклад при подагрі); як ад'ювант у складі комбінованої симптоматичної терапії пізньої порфірії шкіри.

## Спосіб застосування та дози

Середня добова доза становить 6–8 г діючої речовини (2–6 шипучих таблеток) на добу в 3 прийоми (наприклад о 8:00, 14:00, 21:00). Контролюють ефективність препарату за допомогою визначення рН свіжої сечі перед черговим прийомом препарату. Для розчинення *сечокислих (уратних) конкрементів* рівень рН сечі повинен становити 6,2–6,8. Для розчинення *уратно-оксалатних змішаних каменів* і метафілактики утворення кальцій-оксалатних каменів рН сечі повинен становити 6,8–7,4. Для олужнення сечі у пацієнтів із *цистиновими каменями* рН сечі має становити 7,5–8,5. Під час проведення *цитостатичної терапії* рН сечі повинен бути не нижче 7,0, а під час лікування пізньої порфірії шкіри — 7,2–7,5. *Урикозуричну терапію*, як і лікування уратних каменів, необхідно проводити при рН сечі — 6,2–6,8. Значення рН, які можливо визначити за допомогою стандартних індикаторних смужок, перебувають у діапазоні 5,4–7,4. За необхідності застосовують спеціальні індикаторні смужки для визначення рН у діапазоні 7,2–9,7. Для розчинення конкрементів курс лікування становить від 4 тижнів до 6 міс.

## Побічна дія

Можливі шлунково-кишкові розлади, відрижка, печія, біль у животі, метеоризм, діарея.

## Протипоказання

Обмежена екскреторна функція нирок, гостра та хронічна ниркова недостатність у стадії декомпенсації; гострі порушення кислотно-лужної рівноваги (метаболічний алкалоз); інфекції сечових шляхів, спричинені бактеріями, які розщеплюють сечовину, суворя безсольова дієта, періодичний гіперкалієвий параліч.

## Передозування

При нормальній функції нирок небажаний вплив препарату на зміну фізіологічних параметрів обміну речовин не спостерігається ні при звичайній дозі, ні при дозі, вищій за рекомендовану. Можливе передозування можна коригувати зменшенням дози препарату. За необхідності можна провести лікування метаболічного алкалозу.

## Особливості застосування

При розчиненні сечокислих каменів не слід допускати багатоденного надмірного олужнення сечі (рН вище 7,8). Препарат можна застосовувати при компенсованій нирковій недостатності, яка не супроводжується затримкою калію в організмі. Пацієнтам із серцевою недостатністю слід враховувати вплив калію на збудливість міокарда: одна шипуча таблетка препарату Блемарен містить 380 мг іонів калію, або 9,7 ммоль калію. Пацієнтам із порушенням обміну сечової кислоти прийом шипучих таблеток препарату Блемарен рекомендується поєднувати з алопуринолом.

Особам, які дотримуються дієти, що обмежує прийом натрію, необхідно враховувати, що одна шипуча таблетка містить 220 мг іонів (або 9,7 ммоль) натрію. Під час терапії препаратом слід дотримуватися низькобілкової дієти. Під час застосування у рекомендованих дозах негативного впливу під час вагітності та в період годування груддю не спостерігалось. Отримані клінічні дані щодо застосування препарату для лікування дітей недостатні. Препарат не впливає на швидкість реакції, здатність працювати з пристроями і керувати транспортними засобами.

## Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Однчасний прийом речовин, які містять цитрат і алюміній, може спричинити підвищення резорбції алюмінію, тому рекомендується дотримуватися двогодинної паузи між прийомами таких препаратів.

Препарат підсилює терапевтичну дію алопуринолу. Антагоністи альдостерону, сечогінні засоби з низьким вмістом калію, інгібітори АКФ, а також НПЗЗ і периферичні анальгетики можуть знижувати екскрецію калію. При довготривалому застосуванні Блемарену можливе накопичення в організмі хінідину, а також зниження ефективності нітрофурантоїну, саліцилатів і препаратів літію.

## Упаковка

80 шипучих таблеток у чотирьох контейнерах у картонній коробці разом з індикаторним папером і контрольним календарем.

## Постачальник

Еспарма ГмбХ, Німеччина (*Esparma GmbH, Germany*).