Роль цитратної суміші “Блемарен” в лікуванні та метафілактиці кальцій-оксалатног нефролітіазу

Дзюрак В.С., Черненко В.В., Савчук В.Й., Желтовська Н.І., Жовтяк В.М.

Інститут урології АМН України, Київ.

(Директор- академік НАН та АМН України О.Ф.Возіанов)

Сечокам”яна хвороба є одним з найбільш поширених урологічних захворювань, яким страждають до 3% дорослого населення планети. Сечокисла гіперкристалурія та гіперок салурія, які супроводжуються нирковими кольками, відмічаються ще в вищому проценті випадків (Тиктинський О.Л., 2000). Хворі на дану патологію складають до 25% в усіх урологічних стаціонарах. Після вивільнення сечових шляхів від конкрементів частота рецидивів сягає 50-60 % (Люлько О.В., 1999).

Вищенаведені дані переконливо свідчать, що лікування сечокам”яної хвороби є однією з найактуальніших проблем сучасної урології.

За даними ВОЗ розподілення за видами нефролітіазу виглядає так: кальцій-оксалатний – 48%, сечокислий – 21% , фосфатний – 11%, змішаний – 20%.

Медикаментозне лікування сечокам”яної хвороби полягає в : 1) патогенетичній терапії; 2) специфічній літолітичній терапії; 3) симптоматичному лікуванні; 4) лікуванні ускладнень (Дзюрак В.С.,1999).

Основними напрямками в патогенетичному лікуванні, про- та метафілактиці каменеутворення є :

1. зменшення в сечі концентрації каменеутворюючих речовин:
   а) розведення сечі за рахунок збільшення кількості вживаємої рідини (до 2,5- 3,5 літрів на добу) та відповідного збільшення добового діурезу;
   б) зниження поступаючих з їжею каменеутворюючих речовин та їх попередників;
   в) пригнічення продукції каменеутворюючих речовин шляхом впливу на обмінні процеси в організмі (прийом алопуринолу та його аналогів, корекція обміну вітамінів Д та В6);
   г) зв”язування та інактивація каменеутворюючих речовин в організмі (цитратотерапія, конкурентна магнієва терапія).
2. зниження агрегаційної здатності каменеутворюючих інградієнтів сечі шляхом збільшення в ній сполук та речовин, що стабілізують розчин (інгібіторів кристалізації).
3. корекція зниженого протеолізу сечі шляхом прийому ферментативних препаратів.
4. оптимізація pH сечі для забезпечення можливо більшої розчинності каменеутворюючих сполук.

Оксалатний нефролітіаз та гіпероксалурія є найпоширенішими серед хворих на сечокам”яну хворобу. Гіпероксалулурія може бути обумовлена генетичними факторами (оксалоз), а також надмірним аліментарним надходженням та всмоктуванням щавелевої кислоти та її попередників в шлунково-кишковому тракті.

Гіперкальціурія, в свою чергу, може бути як симптоматичною, так і ідіопатичною. Симптоматична гіперкальціурія спостерігається при остеомієліті, саркаїдозі, акромегалії, травмах костей, гіподинамії, ендокринологічних порушеннях, первинному гіперпаратіреоідизмі. Ідеопатична гіперкальціурія обумовлена

підвищенною секрецією кальцію в ниркових канальцях та підвищенним його всмоктуванням в кишковику (Тиктинський О.Л., 1999).

Зниження чи підвищення надходження іонів Са в організм неблагоприємно відображається на можливості каменеутворення. Кальцій зв"язує оксалат в кишковику, а недостатність забезпечення кальцієм призводить до гіпероксалурії та можливості гіперкристалізації. При надлишковому надходженні кальцію в організм на фоні гіперабсорбції, що спостерігається більш як у 30% пацієнтів з сечокам"яною хворобою, також буде відмічатися гіперкальціурія (Stark R.,Gesse, 1990). Метаболічний ацидоз призводить до збільшення, а алкалоз – до зниження ренального виділення кальцію.

Одним з найважливіших факторів інгібіторів кристалізації в сечі є цитрат (Barcelo P.,1993). Вперше гіпоцитратурія, як фактор супроводжуючий нефролітіаз була виявлена в 1934 році Boothly W.M., Adams M. і першопочатково була розцінена як результат позаниркового бактеріального живлення внаслідок хронічного бактеріального пієлонефриту. В подальшому декілька авторів (Nikar M.G.,1983; Butz M., 1982; Shwille P.O., 1979) відмітили, що гіпоцитратурія спостерігається, в основному, у пацієнтів з сечокам"яною хворобою. Гіпоцитратурія характеризується зниженням рівня екскреції цитрату нижче 320 мг/добу (1,7 ммоль/л) і у хворих нефролітіазом спостерігається до 63% випадків (Caudarella R.,1994). Зниження екскреції цитрату може сприяти каменеутворенню за рахунок збільшення відносного перенасичення сечі як оксалатом, так і фосфатом кальцію, сповільнюючи процеси гальмування кристалізації.

Цитратні суміші в урологічній практиці мають більш як 30 річний досвід успішного застосування, і , в основному, відомі як препарати для нисхідного літолізу та метафілактики при сечокислому нефролітіазі. За останній час, виходячи з даних досліджень визнаних авторів (Дзюрак В.С. 1999, Люлько О.В.,1999; Butz M.,1993), виявлені можливості застосування цих сумішей для лікування та метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіазу та гіпероксалурії.

Постренальний механізм дії цитратних препаратів проявляється у вигляді двох ефектів: комплексоутворюючого відносно іонів кальцію та інгібіції кристалізації. Необхідно зазначити, що виділяємий з сечею цитрат клітинами ниркових канальців і є продуктом обміну речовин, а не профільтрованим компонентом цитратної суміші (R.Stark, A.Gesse, 1990). Подібний ефект спостерігається під час прийому гідрокарбонату натрію, але при цьому не відбувається зниження екскреції кальцію. Цитрат знижує перенасичення сечі оксалатом та фосфатом кальцію, утворюючи розчинні сполуки з іонами кальцію. Більше того, цитрат прямо впливає на гальмування процесів кристалізації, росту та агрегації кальцієвих солей щавелевої та фосфорної кислот в природніх та експериментальних умовах (Hallson P.C., 1983; Kok D.J., 1988; Nikar M.G., 1987). І на кінець, цитрат перешкоджає процесу виникнення гетерогенної кристалізації оксалату, що викликана уратом (Pak C.Y.C.,1986).Попадаючи в шлунково-кишковий тракт цитрати починають зв"язувати іонізований кальцій. Під час проведення цитратотерапії (Butz M.,1993) виявив у пацієнтів, схильних до утворення кальцій-оксалатних каменів більш значне, порівняно зі здоровими, збільшення концентрації цитрату в сечі, залежне від ступеня індивідуальної гіпоцитратурії, яке сягало 40-250 %.У здорових осіб спостерігалось дозозалежне збільшення .секреції цитрату сечі (до 40-100%).

Таким чином, основними ефектами, отриманими під час проведення цитратотерапії, є:

1. зв"язування іонізованого кальцію в шлунково-кишковому тракті;
2. зниження рівня гіперурікемії та гіперурікурії внаслідок нормалізації циклу трикарбонових кислот;
3. зниження виділення амонію (корекція амоніо- та ацидогенезу);

4. залуження сечі за рахунок підвищення екскреції калію, що призводить до зниження екскреції кальцію з сечею (Butz M.,1993), збільшує можливість зв"язування іонів кальцію лимонною кислотою (при pH 7,0, в 3 рази більше, ніж при pH 6,0), підвищує розчинність уратів та оксалатів за рахунок оптимізації сечі (вище pH 6,6).
5. нормалізація цитратурії за рахунок наявності в цитратній суміші гідрокарбонату сприяє зменшенню в сечі іонізованої фракції кальцію, напряму знижує активність процесів агрегації та кристалізації, в тому числі і гетерогенної.
6. збільшення кількості вживаємої рідини через необхідність прийому цитратних сумішей в розчинному вигляді та відповідне зростання добового діурезу.

В дослідженнях по вивченню впливу цитратної суміші "Блемарен" на ефективність протирецидивного (метафілактичного) лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз прийняло участь 63 пацієнти Інституту урології АМН України. Середній вік хворих складав 42,4+6,3 роки, з них 35 жінок та 28 чоловіків. 49 пацієнтів складали дослідну і 14 хворих - контрольну групи. 12 хворим (19,0 %) конкременти видаляли хірургічним шляхом, 36 (57.1 %) пацієнтам виконано дистанційну ударно-хвильову літотріпсію, 7 (11,1 %) хворим була проведена уретеролітоекстракція. У 8 (12,7 %) пацієнтів камені самостійно відійшли на фоні консервативної терапії. Мінеральний склад видалених каменів, що визначали за допомогою рентгенструктурного аналізу, був таким:

Оксалату моногідрат (вевеліт) – 18
Оксалату дигідрат (веделіт) – 17
Оксалату моногідрат/оксалату дигідрат (вевеліт/ведделіт) –16
Оксалат моногідрат/сечова кислота –8
Оксалат моногідрат/оксалат дигідрат/гідроксил апатит –4

Тривалість захворювання у хворих складала від 1 до 14 років.

Комплекс обстеження включав загальноклінічне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, визначення кліренсів креатиніну та сечовини, посів сечі), оглядову та екскреторну урографії (первинне обстеження), УЗД. Крім цього, визначали концентрацію сечової кислоти та кальцію в сироватці крові, рівень pH, цитратів, кальцію, сечової кислоти та оксалатів в добовій сечі, об"єм добової сечі. Всі пацієнти приймали цитратну суміш "Блемарен" на протязі одного року, намагаючись підтримувати рівень pH сечі в межах 6,5-7,4. Контрольні обстеження проводили перед початком цитратотерапії (що стає можливим зразу після вщухання явищ активного пієлонефриту), через 2, 6 та 12 місяців прийому цитратної суміші. Необхідно зазначити, що препарат "Блемарен" входив, як базисний, в метафілактичний комплекс лікування, що включав в себе дієтичні обмеження, курси фітотерапії, прийом лужних мало мінералізованих вод та медикаментозну терапію за індивідуальними показаннями. Пацієнти контрольної групи приймали цей самий комплекс лікування, але без прийому препарату "Блемарен".

При початковому обстеженні достовірної різниці в аналізах сечі та крові виявлено не було. В загальних аналізах сечі спостерігалась мікролейкоцитурія - у 31 (64,6%) хворих основної групи та у 8 (57,1 %) хворих контрольної групи, мікрогематурія – у 36 (75,0%) пацієнтів основної групи та у 11 хворих (78,5%) контрольної групи, незначна протеїнурія – у 29 (60,4%) основної групи та у 8 пацієнтів (57,1 %) контрольної групи, у 61 хворого виявлена кристалурія різного ступеня. Патологічних змін в загальних аналізах крові виявлено не було. Концентрація кальцію в сечі також була в межах норми (4,94±0,35 ммоль/л в основній групі та 4,85±0,51 ммоль/л в контрольній групі відповідно). Гіпоцитратурія (концентрація цитратів в сечі нижче

2,4ммоль/добу) була виявлена у 40 (81,6%) хворих основної групи та у 10 (71,4%) хворих контрольної групи. Кліренси сечовини та креатиніну були в межах нормальних значень у всіх хворих.

Початкове визначення стану каменеутворюючих солей (сечової та щавелевої кислоти сечі) дозволило виділити 3 типи порушення обміну речовин: 1 – поєднання гіперурукемії з гіперурікурією та гіпероксалурією визначено у 37 (58,7%) пацієнтів, 2 – поєднання гіперурікемії та гіпероксалурії у 5 хворих (7,9%), 3 – гіпероксалурія на фоні нормоурікурії та нормоурікемії присутня у 21 (33,3%) хворого. В контрольній групі було 8 пацієнтів 1 типу та 6 пацієнтів 3 типу порушень обміну. Результати лікування 29 пацієнтів 1 типу та 5 пацієнтів 2 типу порушень з основної групи були об"єднані в підгрупу 1, до складу 2 підгрупи входили 15 хворих з 3 типом порушення обміну речовин. У 34 хворих 1 основної підгрупи до початку метафілактичного лікування середні показники були такими: концентрація сечової кислоти сироватки крові – 0,547±0,34 ммоль/л, концентрація сечової кислоти сечі – 5,18±0,4 ммоль/л, добова екскреція щавелевої кислоти сечі - 63,8±9,5 мг/д, pH сечі – 5,91±0.39, концентрація цитратів сечі – 1,94±0,27 ммоль/д, концентрація кальцію сироватки крові та сечі відповідно 2,24±0,2 ммоль/л та 4,83±0,32 ммоль/л, діурез 1,37±0, 45 л/д. У 15 хворих 2 основної підгрупи на фоні нормальних значень pH сечі, діурезу та інших досліджуваних показників добова екскреція оксалатів становила 69,35±7,1 мг/д на фоні гіпоцитратурії (2,14±0,19 ммоль/д).

Результати обстеження хворих основної та контрольної груп після 2 місяців протирецидивного лікування свідчили, що комплекс лікування сприяв нормалізації об"єктивних показників та стану хворих: у всіх хворих відсутня протеїнурія, у 21 хворого основної (43,7%) та 8 хворих контрольної (57,1%) груп була виявлена кристалурія у вигляді оксалатів чи змішаної форми урати/оксалати. У хворих основної групи вірогідно відносно початкових були підвищені показники діурезу (1,96 ±0,14 л/д проти 1,44±0,28 л/д) та pH сечі (6,36±0,42 проти 6,02±0,38), визначилася тенденція до зменшення концентрацій сечової та щавелевої кислот та підвищення рівня цитратів в сечі.

Як показали результати обстеження через півроку метафілактичного лікування, у хворих основної групи на фоні нормальних загальних аналізів сечі та крові відзначаються стійке підвищення рівня діурезу (1,92±0,14 л/д), концентрації цитратів (2,35±0,19 ммоль/д) та утримання на рівня нормального pH сечі (6,355±0,32), закріплюється виражена тенденція нормалізації концентрацій сечової та щавелевої кислот в сечі відносно результатів контрольної групи. Тривале протирецидивне лікування сприяє також зниженню концентрації сечової кислоти сироватки крові у обстежуваних хворих в середньому з 0,547±0,034 ммоль/л до 0,442±0,045 ммоль/л, за рахунок прийому аллопуринолу та дієтичних обмежень.

Результати обстеження хворих через рік не виявили рецидивного каменеутворення в жодному випадку. При нормальних показниках загальних аналізів сечі та крові, нормальних кліренсах сечовини та креатиніну відзначається стабільно високий рівень діурезу (табл. 1), підтримується оптимальний рівень pH сечі (табл.2), більш виражені для пацієнтів з основної групи, що приймали Блемарен. У цих хворих нормалізується концентрація цитратів в сечі – 2,57±0,14 ммоль/д та 2,45±0,11 ммоль/д для 1 и 2 підгруп на фоні незначного підвищення цього показника в контрольній групі – 2,13±0,23 ммоль/д (табл 3). У хворих 1 основної підгрупи визначено зниження рівня сечової (табл 4) та щавелевої кислот сечі, у пацієнтів в основній підгрупи добова екскреція оксалатів знижена до рівня 44,4±3,45 мг/д (табл 5). Такі ж тенденції, але менш виражені, характерні для показників в контрольній групі хворих.

Таблиця 1

Динаміка зміни показників діурезу (л/д)

Групи	Тип	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1 2	1,37±0,45 1,52±0,22	1,92±0,16 1,99±0,22	1,87±0,12 1,98±0.26	1,97±0,26 2,04±0,23
Контрольна		1,39±0,35	1,76±0,2	1,72±0,26	1,73±0,25
			P>0,05	p>0,05	p>0,01

Таблиця 2

Динаміка зміни pH сечі

групи	тип	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1 2	5,91±0,39 6,17±0,37	6,31±0,42 6,42±0,21	6,27±0,36 6,35±0,47	6,30±0,45 6,39±0,23
Контрольна		5,98±0,63	6,15±0,37	6,08±0,27	6,05±0,32
					P>0,01

Таблиця 3

Динаміка зміни концентрації цитратів в сечі (моль/д)

Групи	тип	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основная	 2	1,94±0,27 2,14±0,19	2,47±0,09 2,33±0,17	2,38±0,16 2,42±0,21	2,57±0,14 2,45±0,11
Контрольна		1,98±0,25	2,12±0,26	2,15±0,17	2,13±0,23
					P> 0,05

Таблиця 4

Динаміка зміни концентрації сечової кислоти сечі (моль/л)

Групи	тип	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1 2	5,18±0,27 3,88±0,27	4,93±0,35 3,86±0,32	4,72±0,29 3,92±0,3	4,41±0,21 3,85±0,28
Контрольна		4,72±0,44	4,59±0,26	4,54±0,32	4,47±0.27
					p>0,05

Таблиця 5

Динаміка зміни добової екскреції оксалатів сечі (мг/д)

Групи	Тип	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1 2	63,8±9,5 69,35±7,1	56,7±7,3 60,8±5,9	48,9±5,3 51,2±8,3	42,3±4,2 44,4±3,45
Контрольна		60,4±10,85	57,4±6,9	54,6±4,25	48,1±5,12
					p>0,05

Одержані результати по вивченню впливу цитратного препарату Блемарен, виробництва фірми „Еспарма”, Німеччина, на ефективність комплексного протирецидивного лікування щавлевокислого нефролітіазу дозволяють заключити, що введення в комплекс метафілактичних заходів препарату Блемарен підвищує ефективність лікування щавлевокислого нефролітіазу за рахунок більш вираженої та прискореної (відносно контрольної групи) оптимізації стану важливих факторів ризику: підвищення діурезу, алкалізація pH сечі, підвищення концентрації цитратів сечі на фоні зниження концентрацій каменеутворюючих сечової та щавелевої кислот. Гіпоцитратурія, виявлена перед початком лікування у 50 хворих, через рік спостерігалася у 6 (12,2%) пацієнтів основної групи, при цьому індивідуальні показники вмісту цитратів у цих хворих підвищувались, та у 7 (50,0%) пацієнтів контрольної групи. Зміни показників кальційурії та кальційемії статистично недостовірні на протязі всього періоду спостережень і обумовлені широким діапазоном нормальних значень. Відзначається нормалізація концентрації сечової кислоти в сечі, яка виступає як промотор кристалізації та агрегації кристалів щавелевої кислоти, та в сироватці крові, що особливо важливо для хворих з виявленою урікемією (1 та 2 типи порушення обміну речовин), нормалізуються показники добової екскреції оксалатів сечі.

Таким чином, базуючись на одержаних результатах, можна зробити висновки, що:

1. Після року комплексного метафілактичного (противорецидивного) лікування щавелевокислого нефролітіазу не виявлено жодного випадку рецидивного каменеутворення.
2. Після комплексного лікування з препаратом Блемарен, спостерігалось стійке підвищення диурезу на 36 % в порівнянні з 22 % в контрольній групі.

3. Проведене лікування з використанням препарату Блемарен призвело до вираженої оптимізації pH сечі - відповідно 6,35 и 6,05 единиц pH в контрольній групі.
4. Цитратний препарат Блемарен сприяє швидкій нормалізації рівня цитратів в сечі: з 1,94±0,27 ммоль/д до 2,57±0,14 ммоль/д для пацієнтів 1 основної підгрупи, з 2,14±0,19 ммоль/д до 2,45±0,11 ммоль/д для 2 основної підгрупи в порівнянні з 1,98±0,25 ммоль/с до 2,13±0,23 ммоль/д в контрольній групі.
5. Під впливом підсилення комплексної метафілактики щавелевокислого нефролітіазу за рахунок цитратного препарату Блемарен у хворих прискорюється нормалізація вмісту каменеутворюючих сечової (з 5,18±0,27 ммоль/л до 4,40±0,21 ммоль/л) для пацієнтів 1 основної підгрупи та щавелевої кислот (з 66,57±8,41 мг/д до 43,4 ±3,75 мг/д).
6. Одержані результати дозволяють рекомендувати цитратний препарат Блемарен, виробництва фірми «Еспарма», Німеччина, гранулят 200 г, для включення до курсу комплексного противорецидивного лікування щавелевокислого нефролітіазу, як базисний препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. *ТИКТИНСЬКИЙ О.Л. Мочекаменная болезнь. – Л., Медицина. 2000. – 400 с*
2. *ЛЮЛЬКО О.В., КОТЛЯРІВ В.С., УДОВИЦЬКИЙ Ю.И. Морфогенез мочекаменной болезни.- Днепропетровск, Пороги, 1999.- 136 с.*
3. *ДЗЮРАК В.С., ВОЗІАНОВ С.О., САВЧУК В.Й.. Застосування цитратної суміші Блемарен у комплексному лікування сечокислого нефролітіазу // Урологія.-1999.-т.3, № 1.- С.29-32.*
4. *BARCELO P.,WUHL O., SERYITGE E., ROUSAND A., PAK C.Y.C.: Randomised double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis, J.Urol., 150,1761 (1993).*
5. *BUTZ M.: Oxalatsteinprophylaxe durch Alcalitherapie. Urology A 21, 142 (1982)/*
6. *BUTZ M.: Rational prevention of calcium urolithiasis. Urol.Int. 41,387 (1986).*
7. *BUTZ M.: Alkalizitrat-Therapie bei rezidiverender Kalzium-Urolithiasis. Urologe (B) 27, 95 (1987).*
8. *BUTZ M.: Zitrat und Kalziumurolithiasis, perimed Fachbuch Verl.-Ges., Erlangen,1989.*
9. *BUTZ M.: Prevention of reccurent calciumurolithiasis by citrate and magnesium. Urol.Int. 1993*
10. *HALLSON P.C., ROSE G.A., SULAIMAN S.: Raising urinary citrate lowers calcium phosphate crystal formation in whole urine. Uriol.Int., 38, 179, (1983).*
11. *KOK D.J., PAPAPOULOS S.E., BIJVOET O.L.M.: Low ingibition of crystal agglomeration and citrate excretion in reccurent calcium oxalate stone former. Contr. Nephrol., 58, 73, (1987).*
12. *NICAR M.J., SKURLA C., SAKHAEE K., PAK C.Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology, 21, 8 (1983).*
13. *PAK C.Y.C., FULLER C.: Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. Ann. Intern. Med. 104, 33 (1986).*
14. *SCHWILLE P.O.,SCHOLZ D., PAULUS M., ENGELHARDT W., SIGEL A.: Citrate in daily and fasting urine. Results of controls, patients with recurrent, idiopathic calcium urolithiasis and primary hyperparathyreoidismus. Invest.Urol. 16,457 (1979).*
15. *STARK R., HESSE F.Harnstein-Nachsorge in der urologischen Praxis// NBP.-1998.-Bd.2.-S.41-44.*
16. *CAUDARELLA R., FABRIS T.,BERNICH P. Effect of potassium citrate therapy on some urinary risk factors promoting renal stone formation// Ital. J. of Mineral Electrolyte Metab.-1994.-V.8, N 1.-P.31-35.*