

Використання цитратної суміші Блемарен у лікуванні та профілактиці кальцій оксалатного нефролітіазу

Блемарен. Состав:

В 200 г гранулята содергється: Лимонная кислота, обезвоженная	79,8 г
Калия бикарбонат	64,5 г
Натрия цитрат, обезвоженный	55,7 г

ПОКАЗАНИЯ

- Литолиз мочекислых и смешанных уратно-оксалатных конкрементов
- Противорецидивная профилактика и метафилактика при мочекислом и кальций-оксалатном нефролитиазе
- Поддержание лечения гиперурикемии аллопуринолом
- Ощелачивание мочи при цистиновой болезни и цистинурии;
а также:
 - Ощелачивание мочи во время лечения некоторыми препаратами (урикозурики, цитостатики, антибиотики),
 - Симптоматическое лечение (подагра, поздняя порфирия кожи и пр.);

ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТРАТОТЕРАПИИ

1. Литолитическое действие препарата основано на последовательной нейтрализации реакции мочи, т.е. на установлении ее pH в диапазоне, идеальном для растворения конкремента. Удерживая необходимый уровень на протяжении длительного времени, удается достичь растворения имеющихся конкрементов.

Для растворения мочекислых камней дозирование считается правильным, если pH мочи находится в пределах 6,2-7,0. Необходимо избегать ощелачивания мочи. Средняя суточная доза зависит от индивидуальных особенностей организма (обычно 6 -18 г в сутки). В случае, если суточный профиль значений pH находится ниже 6,2, следует соответственно повысить дозу, а при pH выше уровня 7,0 - уменьшить.

Для растворения смешанных камней мочевой кислоты и оксалата кальция уровень pH свежей мочи нужно регулировать в пределах 6,8 - 7,4.

Для растворения цистиновых камней уровень pH свежей мочи должен быть в пределах 7,5 - 8,5. Для этого доза препарата должна быть выше.

2. Противорецидивная терапия

Профилактическое противорецидивное действие препарата обусловлено достигаемым при лечении повышением уровня ингибитора кристаллизации цитрата в моче, увеличением антиагрегационной способности мочи. Достигается также уменьшение уровня ионизированного кальция мочи и уменьшение концентрации мочевой кислоты, что также снижает риск повторного камнеобразования.

При проведении профилактики рецидива камней оксалата кальция уровень pH также должен стремиться к диапазону 6,2-7,0. В отличие от литолитической терапии, профилактическое противорецидивное лечение зачастую не требует жесткого контроля кислотности мочи. Чаще всего метафилактика проводится путем приема подобранной фиксированной дозы препарата (обычно - 3 г) трижды в день. Для профилактики рецидивов нефролитиаза БЛЕМАРЕН назначают курсами, длительность и частоту которых врач подбирает с учетом индивидуальных особенностей больного.

3. Урикозурическую терапию следует проводить при поддержании уровня pH мочи в пределах 6,2-6,8.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Острая и хроническая почечная недостаточность в стадии декомпенсации
- Острые нарушения кислотно-основного равновесия (метаболический алкалоз)
- Хронические заболевания мочевых путей, вызванные бактериями, расщепляющими мочевину
 - Тяжелые формы гипертонии;
 - Диета, ограничивающая прием натрия
 - Периодический гиперкалиевый паралич (adynamia episodica hereditaria).

Медикаментозне лікування, про- та метафілактика сечокам'яної хвороби залишається на сьогоднішній день актуальною проблемою. Це, перш за все, пов'язано з неповним вивченням етіології та формального патогенезу цього захворювання.

Не дивлячись на широке застосування різних методів видалення конкрементів, у тому числі і ЕУХЛ, є гостра необхідність у профілактичній терапії, чого вимагають і економічні міркування.

Без профілактичного лікування частота рецидивів сечокам'яної хвороби сягає 50-60%, а хворі становлять 25% усіх урологічних пацієнтів.

На сьогодні відомо багато факторів ризику нефролітіазу. Це - рівень концентрації водневих іонів, який зумовлює не тільки седиментацію сечових солей, а й визначає їх вид, а в подальшому і мінеральний склад ниркового конкременту та вид нефролітіазу, концентрації каменеутворюючих солей, наявність інфекції, порушення пасажу сечі, рівень діурезу та інше.

Таким чином, головними факторами, що зумовлюють фізико-хімічний стан сечі, і зміни яких ведуть до формування конкрементів, є: концентрація стабілізаторів сечі, рівень pH сечі (концентрація водневих іонів), концентрація літогенних з'єднань та іонів, співвідношення концентрацій її інгредієнтів, ступінь концентрованості сечі.

Щонайперше, нефролітіаз обумовлений процесами кристалізації в сечі при надмірному насиченні її літогенними іонами [3, 26, 44, 50].

У зв'язку з цим, до останнього часу основною метою протирецидивної терапії нефролітіазу було зменшення екскреції літогенних іонів з сечею для того, щоб знизити рівень насичення ними сечі та її розведення.

У випадку кальцій-щавлевокислих каменів, усі зусилля були направлені на зниження концентрації кальцію в сечі, оскільки не було достовірної можливості знизити екскрецію оксалатів за допомогою медикаментів.

Крім розведення, вплив на літогенні якості оксалату кальцію в сечі можливо проводити шляхом процесів комплексоутворення, що приводить до зменшення концентрації оксалату кальцію, та пуску інгібуючих механізмів на фазі кристалізації оксалату кальцію.

Найважливішими фізіологічними інгібіторами кристалізації в сечі є цитрати, магній та профосфат.

так, гіпоцитратурія вважається частим кофактором при утворенні

кальцієвих каменів [4,5,9,10,26,33,40,42,45,50,51,55-57]. R. Caudarella та співавт. у своїх дослідженнях встановили, що гіпоцитратурія зустрічається майже у 63% хворих на сечокам'яну хворобу, незалежно від типу нефролітіазу [17].

Доведено, що, крім здатності до комплексоутворення, іон цитрату грає найважливішу роль як інгібітор процесів каменеутворення [1-3,28, 37,38]. У здорових осіб, не склонних до каменеутворення, супернасичення сечі приводить до масивної кристалурії без формування каменів. Висока активність інгібіторів кристалізації, особливо цитрату, в цьому випадку грає важливу роль.

У відповідності з константою дисоціації оксалінової кислоти, оксалат кальцію розчинний тільки за умови надзвичайно високих концентрацій іонів водню, тобто при pH від 1,0 до 4,0. Тому розчинність оксалату кальцію в межах фізіологічного рівня pH<4,8-7,6 неможлива. Однак pH-залежнє розчинення оксалату кальцію може бути досягнуте шляхом створення балансу між зв'язуючою активністю цитрату для кальцію та магнію - для оксалату. Тоді розчинність оксалату кальцію може бути збільшена шляхом підвищення pH сечі. При зниженні кількості іонізованих похідних оксалату кальцію у більшому ступені, ніж продуктів розчинення, ризик кристалізації оксалату кальцію зводиться до мінімуму. Розчинність оксалату кальцію покращується і ризик утворення каменів практично дорівнює нулю. Цей ефект може бути досягнутий шляхом вживання суміші з лимонної кислоти та її калієвої і натрієвої солей (препарatu Блемарен), дозу якого легко підібрати [6,7,9,10,22].

Щодо високої ефективності цитрату як інгібітора кристалізації свідчить рандомізоване, подвійно сліpe дослідження впливу цитрату калю на ідіопатичний гіпоцитратурійний нефролітіаз, що було виконане R. Barcelo у 1993 році [5]. Досліджено 57 пацієнтів з активним літіазом (2 та більше конкрементів за останні два роки, що складалися з оксалату кальцію або оксалату та фосфату кальцію), з низьким (менше 2 ммоль/ добу) та зниженим (менш ніж 3,4 ммоль/добу) виділенням цитрату. У відібраних пацієнтів не відмічалося інших метаболічних порушень, таких як гіперкальціурія, гіперурикозурія, гіпероксалурія, як головних причин нефролітіазу, також були відсутні ниркова недостатність, гіперкаліємія, діабет (*diabetes mellitus*), інфекції сечових шляхів, шлунково-кишкові захворювання.

Результатами лікування була ремісія захворювання у 72% досліджених пацієнтів після 3-річного курсу лікування, у інших 28%

досліджуваних відмічене індивідуальне зниження рівня каменеутворення. До початку лікування у трьох пацієнтів було відмічене збільшення каменів, в той час як протягом цитратної терапії у жодного із пацієнтів зростання каменів не відмічалося. Під час дослідження у хворих збільшився цитрат сечі до рівня, що наближається до нормального (3,6 ммол/добу), або перевищував його. Екскреція калію збільшилася до 34 ± 16 цекв/добу, pH сечі збільшився із 5,4 до 6,0 протягом лікування. У групі плацебо жодних змін по вищевказаних показниках відмічено не було.

При пероральному прийомі цитратних сумішей (Блемарен) досягається дозовано-залеж-не зміщення pH сечі від кислого до нейтрального, або лужного [6,9,22,25]. Існує лінійна залежність між дозою лужного цитрату та його ефектом на екскрецію кислот. Так, 22 ммол лугу призводять до зростання pH сечі на 0,35 одиниці. Відповідно, загальна екскреція кислот зменшується на 22 ммол [22,23,25]. Цей ефект проявляється протягом 24 годин. Цитратні іони швидко окислюються та метаболізуються до CO_2 та H_2O . Із іонів натрію та калію, що залишилися, утворюються основні надлишки, які екскретуються нирками без зміни кислотно-лужного балансу крові [21,49].

Нирковий транспорт кальцію також знаходиться під впливом залуження сечі: при цьому екскреція кальцію знижується [6,9,10,22, 25,27,31,51]. Цей ефект головним чином пов'язаний зі збільшенням канальцевої реабсорбції кальцію [21,39,41].

З іншого боку, екскреція загального кальцію знижується на 30-50% [6,7,9,10-12,14,23,31]. Концентрація іонізованого кальцію знижується в більшій мірі (60 %), ніж загального [8,14,24]. Це означає значне покращення розчинності оксалату кальцію та інгібування процесу утворення кристалів, оскільки стабільні комплекси цитрату кальцію утворюються в нейтральному або лужному середовищі [17,34,46].

Метabolічний ефект зменшення загальної екскреції кальцію посилюється за рахунок зниження кількості вільних іонів кальцію [8]. Це пояснюється тим, що стабільне зв'язування кальцію сечі - єдина можливість послідовного зміщення рівня pH сечі від нейтрального до лужного [17,32,46]. Розчинність кальційоксалату-моногідрату в сечі при pH 6,0 (2,8 ммол/л) в чотири рази вища, а при pH 8,0 розчинність у 9 разів вища, ніж у воді [17,34]. У нормальній сечі при температурі 37°C нараховується 1 = 1×10^7 ммол/л

родуктів гідролізу кальцію

моногідрату. Якщо їх кількість зростатиме при збільшенні екскреції кальцію, знижені pH або зменшенні кількості цитрату, ризик утворення каменів стає значним.

Зниження надходження до організму кальцію і, тим самим, зменшення його виведення із сечею, досягається за рахунок абсорбції кальцію в кишечнику, що викликає зв'язуванням кальцію іонами цитрату [47]. Зв'язування кальцію в кишечнику є дуже важливим фактором, тому що майже у 30% хворих на сечокам'яну хворобу має місце гіперабсорбція цього іону [54], внаслідок чого виникає гіперкальціурія, що є важливим фактором кальцієвого нефролітазу.

Як було зауважено вище, цитрат має в однаковій мірі якості як комплексоутворювача, так і інгібітора.

Активність цитрату як інгібітора утворення кристалів дуже важлива і відзначена багатьма авторами [1,2,3,35-37,53,55].

Приймання цитратних сумішей викликає підвищення рівня цитрату сечі. D.J. Kok та співавт. [35-38] описали зниження агрегації кристалів на 94% під дією калій-натрій-цитрату, якщо екскреція цитрату збільшувалася із 1,63 ммол/л до 3,07 ммол/л.

У здорових осіб при прийомі лужного цитрату досягається залежне від дози збільшення (40-100 %) екскреції цитрату із сечею [6,9,13,31]. У здорових осіб після прийому лугу в кількості 22 ммол та 44 ммол рівень цитрату плазми значно збільшується протягом 45 хв. на 32% та 65% відповідно. Інші параметри, що вивчалися, такі як вміст іонізованого кальцію, парагормону, кальцитоніну та цАМФ, залишалися в межах фізіологічних норм [51,52]. У пацієнтів, схильних до утворення оксалатних каменів, досягається ще значніше збільшення кількості цитратів у сечі (40-250 %), яке залежить від індивідуального ступеня гіпоцитрату [10,13-15].

Крім залуження сечі, екскреція цитрату збільшує його секрецію нирковими каналіцями [6,11,25,53,56]. Цей ефект був описаний Естбергом в 1931 році. Ниркова секреція цитрату залежить від pH, тобто від концентрації водневих іонів вмісту каналіців. У лужному середовищі переважає тривалентний цитрат, який, на відміну від двовалентного, не реабсорбується в каналіцях [20]. Ні сама лимонна кислота чи її солі, ні натрію бікарбонат не збільшували рівень цитрату у плазмі. Таким чином, цитрат сечі частково бере початок із клітин каналіців. Можливість регуляції ниркової екскреції цитрату при зміні кислотно-лужного балансу в крові доведена у багатьох експериментальних

дослідженнях [19,39,48].

Рівень бікарбонатів у крові грає провідну роль у визначенні ступеня ниркової екскреції цитратів. Збільшення виведення цитрату із сечею є реакцією нирок на лужне навантаження. Різні лужні солі, такі як бікарбонат натрію, натрію ацетат, викликають аналогічне підвищення цитрату в сечі [27,33,43], однак вони менш прийнятні.

Іншим додатковим та бажаним ефектом при терапії цитратами є підвищення розчинності сечової кислоти при зміні pH та збільшенні екскреції калію, особливо у випадку гіперури-козурі у осіб, у яких утворюються оксалатні камені, бо вдається запобігти гетерогенної кристалізації [45]. Екскреція амонію знижується приблизно на 50%, таким чином покращується розчинність солей магній-амоній-фосфату [23,25].

Результати контролюваних та неконтрольованих досліджень різних авторів продемонстрували, що терапія лужним цитратом значно знижує частоту утворення нових каменів у осіб, склонних до рецидиву кальцій-оксалатного нефролітазу [5,7,10,12,29,31,56,57]. Під час терапії не спостерігалося серйозних побічних ефектів, що є переконливою перевагою в порівнянні з іншими профілактичними препаратами, наприклад, тіазидами [5,14,16,57].

Таким чином, раціональне використання цитратної суміші Блемарен для покращення розчинності оксалату кальцію в сечі попереджує повторне утворення оксалатних каменів. Терапія цитратом є більш доступною та прийнятною, ніж альтернативна терапія бікарбонатом [43].

Встановлені також відносні та абсолютні протипоказання до застосування препарату Блемарен:

- абсолютні - гостра та хронічна ниркова недостатність, хронічна інфекція сечових шляхів з утворенням "інфекційних каменів" через метаболізацію цитратів сечі бактеріями та наступним надмірним утворенням амонію;
- відносні - інтермітуюча інфекція, навіть при достовірній (гострій) бактеріурії, по мірна лілертонія з наявністю незначних набряків, скільки кількість вживаного натрію (1,5г) відносно невелика в порівнянні з дозволеним рівнем натрію в дієті (7-15 г/добу).

Ефективність цитрату може знижуватись тільки у випадку сечової інфекції, тому що бактерії здатні метаболізувати цитрат сечі (бактеріальна гіпоцитратурія), при цьому утворюється надлишкова кількість NH_4 . Зниження ризику кристалізації фосфату

кальцію та магній-амоній-фосфату забезпечується цитратом, сульфатом, бікарбонатом та кислотністю середовища, яка визначає константи дисоціації вищезгаданих аніонів [25].

При терапії лужним цитратом існує ризик утворення гетерогенного ядра оксалату кальцію під дією гідроксиапатитів (але не уратів). Розчинність фосфорно-кальцієвих солей знаходиться в залежності від pH у відповідності з константою дисоціації фосфатного іону. Малорозчинний фосфат кальцію утворюють тільки $(\text{PO}_4)_3^-$ іони. Вторинні фосфати мають більшу розчинність. Солі кальцію та H_2PO_4^- іону мають ще країцу розчинність у воді. Третинні фосфати $(\text{PO}_3)_3^-$, які утворюють малорозчинні солі кальцію, бувають тільки у середовищі, pH якого вище фізіологічного рівня (pH 9,0-10,0). Активність гідроксиапатитів, насамперед, залежить від рівня pH та збільшується при залужнюючій терапії. При pH 7,0 підвищене утворення натрію внаслідок збільшення дисоціації сечової кислоти не перевищує меж значень розчинності.

Незначне збільшення фосфатної криста-лурії не корелює зі ступенем насичення сечі гідроксиапатитами. З іншого боку, ця кореляція зменшується при збільшенні pH сечі. У розведений сечі (неконцентрований, об'єм - близько 2,0 л) з pH нижче 7,5 ніколи не спостерігалося кристалізації гідроксиапатитів. Це може бути частково пов'язано з утворенням комплексних сполук кальцію з цитратом. Утворення кальцію-гідроген-фосфату можливе тільки при pH середовища, яке забезпечує достатню концентрацію іонізованого кальцію. Однак цього не спостерігається у випадку нейтрального pH сечі, яка містить велику кількість цитрату.

Таким чином, збільшення концентрації цитрату на 40-50% приводить до зменшення утворення кристалів фосфату кальцію на 42% [28].

За даними Dulce та співавт. [25], розчинність сечової кислоти, оксалату кальцію, фосфату кальцію та магнію фосфату на фоні достатнього насичення сечі цитратами значно покращується навіть при таких значеннях pH, що теоретично відповідають високому ризику кристалізації. Для сечової кислоти ризик утворення каменів знижується через збільшення pH, а у випадку магнію амонію фосфату кристалізація не відбувається через зменшення екскреції NH_4 .

Це означає, що терапія лужним цитратом може успішно застосовуватись для профілактики як уратних, - так і оксалатних каменів. Показовими є результати дослідження профілактичної активності Блемарену, що були проведені професором М. Бутцем (м. Фюрт, Німеччина) на

замовлення фірми Epsarma на 68 пацієнтах із рецидивуючим ідіопатичним утворенням кальцій-щавлевокислих конкрементів нирки у 8 урологічних центрах. Серед хворих -48 чоловіків, 20 жінок, вік - від 18 до 70 років. Для оцінки результатів обстеження, кількість епізодів, пов'язаних з проявом каменя, протягом 12 міс. до лікування порівнювалась із кількістю аналогічних епізодів протягом 12 міс. на фоні терапії Блемареном. Пацієнти, що включалися в дослідження, могли мати до 2 каменів в одній нирці. Склад каменів - чистий оксалат (веевелліт, ведделліт) та не менше 50% чистого оксалату у випадку конкремента змішаного складу. Кінцева оцінка була можлива у 65 пацієнтів. Цитратну суміш Блемарен приймали по 1 дозі (1 мірна ложка) 3 рази на день, при розчиненні її в 0,2 л мінеральної води з низьким вмістом натрію. Доза відповідала добовому лужному навантаженню близько 60 ммоль. Хімічний склад крові та сечі контролювався до терапії та через 4 тижні, 3, 6, 12 міс. під час терапії. У зразку першого ранкового сечовиділення визначали параметри: pH, креа-тинін, кальцій, калій, натрій та сечову кислоту. В крові визначали креатинін, кальцій, натрій, калій та сечову кислоту. Рентгенологічне обстеження черевної порожнини проводили на початку та в кінці дослідження для візуалізації конкрементів.

Статистика пов'язаних з проявом каменя епізодів за 12 міс. до та протягом 12 міс. на фоні терапії Блемареном свідчить, що у 33 пацієнтів, схильних до утворення оксалатних каменів і які мали означені епізоди за 12 міс. до дослідження, під час терапії Блемареном таких епізодів не спостерігалося. У 5 пацієнтів, навпаки, епізоди, пов'язані з каменем, були тільки на фоні терапії Блемареном, що визначає значиму різницю між групами хворих ($p>0,01$). 42 (64,6%) із 65 пацієнтів, не мали рецидивів проявів сечокам'яної хвороби протягом 12 міс. терапії, тобто частота рецидивів каменеутворення знижилась майже удвічі (з 50,7% - за рік до лікування до 27,6% - на фоні терапії Блемареном). Добова кількість вживаної рідини до терапії становила 1,775 л, а наприкінці курсу терапії 2,2 л, що становить значиму величину ($p>0,21$). При цьому рівень креатиніну, сечової кислоти, кальцію, калію та натрію у плазмі крові

не змінився. В сечі середнє значення співвідношення цитрат/креатинін збільшилося з 0,217 початкових до 0,476 наприкінці лікування. Середнє співвідношення кальцій/креатинін в сечі знижалося відповідно з 0,868 до 0,364. Ці результати співвідношень значимі ($p > 0,5$). Сmak цитратної суміші Блемарен як "хороший" оцінили 52 (78,8%) пацієнти, 12 (18,2%) - як "задовільний" і тільки 2 (3,0%) пацієнти - як "неприємний". У 59 пацієнтів (89,4 %) побічних ефектів не спостерігали, у інших (10,6%) були зареєстровані помірно виражені скарги: біль у шлунку, печія в ділянці серця, тремтіння. Підсумок

Експериментальні дані та клінічні дослідження, включаючи і вищезгадане мультицентрое дослідження Бутца, переконливо довели профілактичну ефективність Блемарену у випадках кальцій-оксалатних конкрементів.

Було виявлено значне зниження рівня рецидивів каменеутворення на фоні терапії Блемареном - з 50,7% до 27,6%. Через необхідність розчинення препарату зросла кількість вживаної протягом доби рідини - з 1775 мл до 2190 мл, що є важливим фактором профілактики нефролітіазу.

Такі результати дають підстави для розширення показань щодо застосування Блемарену: крім ефективного використання для попередження утворення сечокислих конкрементів та їх розчинення, доведена його висока профілактична активність при лікуванні рецидивів кальцій-окса-латного нефролітіазу і все це - при мінімальному ризику утворення фосфатних конкрементів.

Це дає можливість призначати Блемарен більшості хворих на сечокам'яну хворобу з різними проявами захворювання, як препарат для підготовки до ДЛТ та після неї, а також як профілактичне лікування після оперативного видалення каменя чи самостійного відходження конкремента.

- Achilles W., Shulze D., Schalk Ch., Ulshofer B., Rodeck G. Die wirkung vonn alkalizitat auf das bildungsrisiko wichtiger kristallphasen im menschlichen harn // 39 Verhandlungsbericht der Dtsch. Ges. Urol., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1988. - S. 510-511.
- Achilles W., Schalk Ch., Shulze D. Untersuchungen zum kinetischen und thermodynamischen Einflub vom Zitrat auf das Krisstallwachstum von Kalziumoxalat im Harn // Fortsch. Urol. Nephro. - 1988. - V. 26. - P. 141.
- Achilles W., Shulze D., Schalk Ch., Rodeck G. The in-vivo effect of sodium-potassium citrate on the crystal growth rate of calcium oxalate and other parameters in human urine // Urol. Res. - 1990. - V. 18. - P. 12.
- Bach D., Hesse A., Vahlensieck W. Zitratausscheidung bei Harnsteinpatienten und Gesungen unter Nor mal und Standardkost // Urologe A - 1980. - V. 19. - P. 220.
- Barcelo P., Wuhl O., Serytige E., Rousand A., Pak C.Y.C. Randomised double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis // J. Urol. - 1993. - V. 150. - P. 1761-1764.
- Butz M., Dulce H.-J. Enhancement of urinary citrate in oxalate stone formers by the intake of alkaline salts.-In: L.H Smith, W.G. Robertson, B. Finlinlayson (Eds.) // Urolithiasis - Clinical and Basic Research. - Plenum Press New York, London, 1981. - P. 881
- Schwill P.O., Scholz D., Schwill K., Leutschaft R., Goldberg I., Sigel A. Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. Results from an outpatient clinic // Nephron. - 1982. - V. 31. - P. 194.
- Schwill P.O., Weippert J.H., Bausch W., Rumenapf G. Acute oral alcali citrate load in healthy humans -Response of blood and urinary citrate, mineral metabolism and factors related to stone formation // Urol. Res. 1985. - V. 13. - P. 161
7. Butz M., Fiedler U., Dulce H. J. Rezidivprophylaxe dei Oxalatsteinbildern Mit Uralyt-U. // 32 Verhandlungsbericht der Dtscho Urol. - Springer Verlag Berlin, New-York, 1981. - S. 326.
8. Butz M., Fitzner R. Calciumionisation und Kristallparameter im Harn beiGesunden und Ssteinkranken// Fortschr. Urol. Nephrol. - 1981. - V. 17. - S. 155.
9. Butz M. Oxalatsteinprophylaxe durch Alcalitherapie // Urology A. - 1982. - V. 21. - P. 142.
10. Butz M. Zur Bedeutung von Zitrat fur die Entstehung und Prophylaxe von Kalciumharnsteinen // Extracta urologica. - 1985. - V. 8 (1. Suppl.). - P. 61.
11. Butz M. Rational prevention of calcium urolithiasis // Urol. Int. - 1986. - V. 41. - P. 387.
12. Butz M., Klan R., Kardzic G. Erste Langzeitergebnisse der Kalziumoxalatsteinprophylaxe mit Alkalizitat // Fortschr. Urol. Nephrol. - 1987. - V. 25. - P. 297.
13. Butz M. Alkalizitat-Therapie bei rezidiverender Kalzium-Urolithiasis // Urologe (B). - 1987.V. 27. - P. 95.
14. Butz M., Knisrel H., Dulce H.-G. Seven years' experience with citrate therapy in recurrent oxalate stone formers. In: Martelli A., Buli P., Marchesini B. (Eds.) : Inhibitors of crystallization in renal lithiasis and their clinical application. - Acta Medica, Roma, 1988. - P. 159-164.
15. Butz M. Zitrat und Kalziumurolithiasis, perimed Fachbuch Verl.-Ges., Erlangen, 1989.
16. Campi E., Ostacoli G., Meironi M., Sani G. Stability of the complexes of tricarballylic and citric acids with bivalent metal ions in aqueous solutons // J. Inorg. Nucl. Chem. - 1964. - V. 26. - P. 553.
17. Caudarella R., Fabris T., Bernich P., Novarini A., Borghi I., Meschi T., Malavolta N., Rizzoli E., Lucenti T., Maschio G. Effect of potassium citrate therapy on some urinary risk factors promoting renal risk formation // Ital. J. Electrolyte. Metab. - 1994. - V. 8, N 31. - P. 5.
18. Crawford M.A., Milner M.D., Scribner B.H. The effect of changes in acid-balance on urinary citrate in the rat. // J. Physiol. - 1959. - V. 149. - P. 413.
19. Deetjen P. / The renal handling of citrate. In: Shhwille P.O., Smith L.N., Robertson W.J., Vahlensieck W. (Eds.) // Urolithiasis and related clinical research. - Plenum Press, New-York, 1985. - P. 181-188.
20. Dubb J., Goldberg M., Aguss Z.S. Tubular effects of acute metabolic acidosis in the rat // J. Lab. Clin. Med. - 1977. - V. 90. - P. 318.
22. Dulce H.-G. Stoffwechselalkalisierung als Therapieprinzip // Therapiewoche. - 1976. - V. 26. - P. 5518.
23. Dulce H.-G. Der Einflus von Uralyt-U fuf den Saure-Basen und Mineralhaushalt und die Loslichkeit von harnsteinbildenden Salzen // Therapiewoche. - 1981. - V. 31. - P. 1277.
24. Dulce H.-G., Fitzner R. Einflus von Harnsteinbestandteilen auf die Calciumionisation // Fortschr. Urol. Nephrol. - 1981. - V. 17. - P. 152.
25. Dulce H.-G., Dulce M., Butz M. Einflus von Saure- und Basenbelastung auf die Harnzusammensetzung und Loslichkeitsverhaltnisse // Fortschr. Urol. Nephrol. - 1985. - V. 23. - P. 381.
26. Eeliot J.R., Ribero B.E. The urinary excretion of citrate, hyppuric and lactic acid in normal adult and in patients with renal calculus // Invest. Urol. - 1972. - V. 10. - P. 102.
27. Gregory J.G., Hoy M.M., Pak K., Fiegl A The effect of urinary pH on the saturation of calcium and on urinary crystal fiormentation. In: Smith L.H., Robertson W.G., Finlayson B. (Eds.) // Urolithiasis - Clinical and Basic Research. - Plenum Press, New York, London, 1981. - P. 489.
28. Hallson P.C., Rose G.A., Sulaiman S. Raising urinary citrate lowers calcium phosphate crystal formation in whole urine // Urol. Int. - 1983. - V. 38. - P. 179.
29. Hauser W., Kunit G., Frick J. Oxalyt-C in der Prophylaxe bei Patienten mit rezidivierender Kalziumoxalatsteinbildung. Fortschhr // Urol. - 1987. - V. 25. - P. 293.
30. Hauser W., Kunit G., Frick J. Alkali citrate for preventing recurrence of calcium oxalate stones // Eur. Urol. - 1989.
31. Hesse A., Bohmer I., Classen A., Vahlensieck W. Harnstein-prophylaxe mit einen Kalium-Natrium-Zitratgemisch // Munch. med. Wschr. - 1986. - V. 128. - P. 90.
32. Jacobsom A., Singhal P.C., Mandin H., Hyne J.B. Variability of ionized calcium with pH of normal urine // Boichem. Medicine. - 1979. - V. 22. - P. 383.
33. Kissin B., Locks M Urinary citrates in calcium urolithiasis // Proc. Soc. Exp. Biol. - 1941. - V. 46. - P. 216.
34. Knappwost A., Matouschek E. Experimentelle Untersuchungen zur Loslichkeitsbeeinflussung mineralischer Harnkonkremente // Urol. Int. - 1983. - V. 28. - P. 9.
35. Kok D.J., Pappoulos S.E., Bijvoet O.L.M. A physicochemical explanation for the role of citrate in reccurent stone disease // Fortschr. Urol. Nephrol. - 1987. - V. 25. - P. 284.
36. Kok D.J., Pappoulos S.E., Bijvoet O.L.M. Defective or absent inhibition of agglomeration in the presence of normal inhibition of crystal growth in stone-former with a high recurrence rate // Fortschr. Urol. Nephrol. - 1985. - V. 23. - P. 119.
37. Kok D.J., Pappoulos S.E., Bijvoet O.L.M. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in reccurent calcium oxalate stone formers // Lancet. - 1986. - V.I. - P. 1056.
38. Kok D.J., Pappoulos S.E., Bijvoet O.L.M Low ingibition of crystal agglomeration and citrate excretion in reccurent calcium oxalate stone former // Contr. Nephrol. - 1987. - V. 58. - P. 73.
39. Lennon J., Lennon E.J., Goodman D., Litzow J., Relman A. The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alcali // J. Clin. Invest. - 1965. - V. 44. - P. 507.
40. Lescovar P.: CA++ -bindende Anionen im Harn von Rezidivsteinbildnern und gesunden vergleichspersonen // Z. Nephrol. Urol. - 1982. - V. 75. - P. 635.
41. Marone C.C., Ong N.L.M., Sutton R.A.L., Dirks J.H. Acidosis and renal calcium excretion in experimental chronic renal failure // Nephron. - 1981. - V. 28. - P. 294.
42. Nicar M.J., Skurla C., Sakhaei K., Pak C.Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis // Urology. - V. 21. - P. 8.
43. Oestberg O. Studien über die Zitronensaureausscheidung der Mehlschenieren in normalen und pathologischen Zustanden // Scand. Arch. Physiol. - 1931. - V. 62. - P. 81.

44. Pak C.Y.C., Holt K. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone formers // Metabolism. - 1976. - V. 25. - P. 665.
45. Pak C.Y.C., Fuller C Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate // Ann. Intern. Med. - 1986. - V. 104. - P. 33.
46. Raaflaub J. Komplexchemische Grundlagen der Harnsteigenese. Helv // Med. Acta 1963. -V. 30. - P. 724.
47. Rumenapf D., Schwille P.O. The influence of oral alcali citrate on intestinal calcium absorption in healthy man // Clin. Science. - 1987. - V. 73. - P. 117.
48. Runeberg L., Lotspeich W.D. Krebs cycle in acid excretion with isotopic split renal function technique // Am. J. Physiol. - 1966. - V. 211. - P. 467.
49. 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 hyperparathyreoidism // Invest. Urol. - 1979. - V. 16. - P. 457.