

Современные аспекты цитратного литолиза: фокус на Блемарен[®]

Мочекаменная болезнь (МКБ) — это болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, нередко носящая наследственный характер и характеризующаяся наличием камней в мочевыводящей системе [1]. Проблема ее лечения остается одной из самых актуальных и сложных в современной урологии. Это связано с широкой распространенностью, склонностью к рецидивированию и длительным снижением трудоспособности пациентов, страдающих данной патологией [2].

Мочекаменная болезнь встречается у 4–5 % взрослого населения планеты, достигая 20 % в районах с высокой урбанизацией [3, 5]. Среди урологической патологии МКБ занимает второе место после неспецифических воспалительных заболеваний и составляет 30–45 % от общего числа урологических заболеваний [4]. Частота рецидивов МКБ в течение первых 3 лет после лечения составляет 53 %, в отдаленном периоде — до 77 % [6, 7]. Частое рецидивирование увеличивает риск развития таких осложнений МКБ, как калькулезный пиелонефрит, папиллярный некроз, пионефроз, паранефрит, острая и хроническая почечная недостаточность, приводящих не только к инвалидизации, но иногда и к смерти больного [2].

Все это диктует необходимость проведения своевременной диагностики и эффективного лечения, направленного не только на растворение или выведение камня, но и на предупреждение рецидива МКБ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, применение цитратных препаратов является единственным патогенетическим способом лечения мочекаменной болезни для растворения уратных и смешанных камней при мочеислом нефролитиазе без проведения литотрипсии или оперативного лечения. Также цитратные препараты должны быть обязательной составляющей метафилактики у пациентов до и после удаления камня оперативным путем, литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента [11, 28].

Среди всех цитратных препаратов центральное место занимает Блемарен[®] («Эспарма ГмбХ», Германия) — стандарт цитратной терапии, обладающий оптимальным составом, высокой эффективностью и безопасностью, доказанной многочисленными клиническими исследованиями [8, 9].

Влияние цитратной терапии на патогенез мочекаменной болезни

МКБ является полиэтиологическим заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие генотипа, эндогенных факторов и факторов внешней среды. К основным эндогенным причинам, предрасполагающим к формированию уратных камней, относятся: резко кислый pH мочи, снижение темпа диуреза, гиперурикозурия.

Главенствующее значение в развитии уратного нефролитиаза принадлежит pH мочи. Это объясняется тем фактом, что мочевая кислота в кетоформе обладает слабокислотными свойствами и растворима только в слабокислой и щелочной среде. При pH выше 6,5 мочевая кислота хорошо диссоциирует и выделяется в растворимой форме. При pH мочи менее 5,5 растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит ее кристаллизация. Кристаллы мочевой кислоты выпадают в осадок и служат остовом для образования камня. Таким образом, стойкий ацидоз мочи способствует образованию уратных конкрементов [4].

Немаловажная роль в образовании камней также принадлежит недостаточному содержанию в моче ингибиторов камнеобразования, важнейшим из которых является цитрат, блокирующий процесс кристаллизации мочевых солей. Гипоцитратурия в сочетании с гиперурикозурией и гипероксалурией являются патологическими состояниями, при которых резко увеличивается риск образования камней в мочевых путях, особенно при низких значениях pH мочи [11].

В условиях метаболического ацидоза содержание просвета нефронов имеет резко кислую реакцию, что сопровождается усилением процессов окисления цитрата в митохондриях эпителия канальцев и снижением его цитозольной фракции. Это приводит к усилению реабсорбции цитрата и уменьшению его количества в моче, т.е. к гипоцитратурии [12]. Гипокалиемия, вызывая интрацеллюлярный ацидоз, тоже ведет к снижению экскреции цитрата [13].

Единственный патогенетический метод лечения и метафилактики мочекаменной болезни — применение цитратной терапии. При этом происходит влияние на

все основные механизмы литогенеза (камнеобразования) уратных, оксалатных и сочетанных конкрементов и достигается растворение уратных и смешанных (кальцийсодержащих).

Как свидетельствуют результаты исследования, профилактическая терапия с применением цитратных препаратов является эффективным инструментом в 100 % случаев предотвращения рецидива мочекаменных, в 96,7 % — комбинированных камней из оксалата и фосфата кальция и в 86,7 % случаев — кальций-оксалатных камней. Цитратная терапия успешно применяется для растворения и метафилактики наиболее часто встречающихся кальцийсодержащих камней, составляющих около 70 % от общего числа конкрементов. Это особенно актуально при гиперкальциемии с гиперурикозурией, а также при наличии в составе камня дигидрата оксалата кальция (ведделлит) и риске рецидивного камнеобразования в единственной почке [15, 29].

По данным исследования В.С. Дзюрак (2001), проведение цитратной терапии для метафилактики после проведенной дистанционной литотрипсии (ДЛТ) позволяет в 7,5 раза снизить частоту рецидивов камнеобразования [16].

Такой успех цитратной терапии объясняется двойным механизмом действия цитратных смесей. Во-первых, они вызывают смещение pH мочи — от кислых до нейтральных и слабощелочных значений, что приводит к повышению уровня цитрата в моче. Во-вторых, цитратные смеси связывают ионы кальция в желудочно-кишечном тракте и в мочевых путях, где этот эффект максимально проявляется в связи с наибольшей концентрацией цитрата.

Таким образом, цитрат влияет на физико-химический состав мочи: повышает растворимость уратов, препятствует образованию кальциатов, оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов, способствует растворению уже сформировавшихся конкрементов, тормозит камнеобразование посредством уменьшения количества литогенных веществ, снижения агрегационной активности мочи и нормализации ее pH [14].

Блемарен® — оптимальная буферная композиция, воздействующая на все звенья патогенеза уролитиаза

Цитратные буферные препараты для лечения и метафилактики мочекаменной болезни с успехом применяются во всем мире более 40 лет. Наиболее эффективным и изученным представителем этой группы является препарат Блемарен® («Эспарма ГмБХ», Германия) — специально разработанная цитратная композиция, содержащая безводную лимонную кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат, растворение которых в воде или фруктовом соке сопровождается образованием калия/натрия гидроцитрата и углекислого газа. Отличительной чертой препарата является оптимальное соотношение в нем лимонной кислоты и ее солей и низкое содержание натрия, бла-

годаря чему при минимальном влиянии на кислотно-щелочное равновесие достигается высокая скорость растворения мочекаменных камней [23].

Блемарен® является буферной системой на основе цитратов, которая восстанавливает и стимулирует естественную буферную систему почек, помогая им функционировать в режиме, максимально приближенном к нормальному, а также устраняет последствия метаболических нарушений, приводящих к образованию конкрементов [26].

В подавляющем большинстве случаев у пациентов задолго до возникновения и роста камня наблюдается снижение выделения цитрата. Применение Блемарена® способствует восстановлению нормального уровня цитрата в моче. В свою очередь, цитрат ингибирует кристаллизацию солей и предотвращает процесс камнеобразования [17].

У больных, имеющих камни уратного, оксалатного или смешанного типа, наблюдается изменение pH с развитием ацидоза (pH 4,8–5,5), создающего условия для кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислоты. Блемарен® обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, растворяя уратные и прекращая рост оксалатных конкрементов [17, 18].

Избыточное всасывание кальция в кишечнике и повышенное выделение его с мочой при МКБ способствуют образованию кальцийсодержащих камней. При приеме Блемарена® происходит уменьшение всасывания кальция в кишечнике и снижение его активной секреции почечными канальцами, что препятствует образованию кальциевых камней [17].

Использование Блемарена® до проведения сеансов дистанционной литотрипсии позволяет разрушить кристаллическую структуру камней. Конкременты становятся более рыхлыми, менее плотными, уменьшаются их размеры и объем. Все эти изменения позволяют уменьшить количество сеансов дробления, использовать щадящие режимы при воздействии на почку (уменьшение мощности ударной волны). В случаях предварительного использования Блемарена® камень после дробления разрушается на более мелкие и сглаженные фрагменты, что при отхождении его осколков снижает риск повреждения мочевых путей [19, 28].

Блемарен® выпускается в виде шипучих таблеток в комплекте с индикаторными полосками для определения pH мочи и контрольным календарем, что позволяет пациенту контролировать подбор необходимой дозы препарата.

Для растворения уратно-оксалатных смешанных конкрементов принимать Блемарен® следует в количестве, которое обеспечит значение pH мочи в пределах от 6,8 до 7,4. Суточную дозу равномерно распределяют в течение дня на 2–3 приема. В том случае, если уровень pH ниже необходимого, дозу Блемарена® увеличивают до достижения требуемого значения. Для растворения уратных камней pH мочи следует поддерживать в пределах 7,0–7,2 [24].

Терапия цитратными препаратами проводится длительное время, обычно 1–6 месяцев и дольше, при этом растворение камней чаще всего замечают уже через 2–3 месяца [19].

Цитратный препарат Блемарен®: доказанная эффективность и безопасность терапии

Цитратный препарат Блемарен® успешно применяется в качестве литолитической терапии, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. В одном из них, проведенном Е.В. Шпоть и соавт. (2015) [20], оценивалась эффективность литолитической терапии препаратом Блемарен® у 35 пациентов с уратными камнями почек, среди которых было 18 (51,4 %) женщин и 17 (48,6 %) мужчин.

Отбор больных уратным нефролитиазом осуществлялся на основании комплексного обследования, включавшего ультразвуковое исследование, обзорную рентгенографию и мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с определением плотности конкрементов. Всем пациентам была проведена рН-метрия мочи, определение суточной экскреции электролитов. Размеры камней колебались от 0,4 до 3,7 см. Для литолиза использовался цитратный препарат Блемарен®. Период лечения составил от 2 до 6 мес. Контрольные обследования для оценки эффективности цитратной терапии проводили с интервалом 2 мес.

Анализ клинических показателей свидетельствовал, что в группах пациентов, которым проводилась цитратная терапия нефролитиаза, через 4 мес. наблюдалась значительная динамика растворения камней. У 54,3 % больных уратным нефролитиазом при контрольном обследовании констатируется полное растворение камней. Особенно высокая эффективность цитратной терапии отмечена в группе с резидуальными камнями почек после оперативного лечения. У 34,2 % больных размеры камней уменьшились, что подтверждено результатами ультразвукового исследования, с перспективой их дальнейшего растворения при продолжении сроков литолитической терапии.

Блемарен® хорошо переносился. Лишь у 3 пациентов в начале лечения его прием сопровождался тошнотой и изжогой. После 1–2-дневного перерыва в терапии с последующим ее возобновлением побочные эффекты не возвращались.

В другое исследование — Д.Г. Цариченко (2015) [30] было включено 32 пациента с уратными камнями мочеочка. Средний размер конкрементов в группе составил около 7 мм. У 75 % больных было выявлено нарушение пассажа мочи по верхним мочевым путям с последующим проведением стентирования.

Через 30 дней лечения препаратом Блемарен® полного растворения конкрементов удалось добиться у 17 пациентов, уменьшения размеров камня — у 9 пациентов. У 6 больных эффект от приема препарата не был замечен. 15 пациентам с неполным растворением или его отсутствием было предложено продолжить тера-

пию Блемареном® до 60 суток. При этом полное растворение конкрементов наступило еще у 4 больных, частичное — у 5.

Таким образом, у 66 % пациентов терапия Блемареном® позволила добиться полного растворения камней мочеочка. Анализируя причины частичной неэффективности терапии, автор отметил, что определенную роль при этом играет химический состав камня, несоблюдение пациентами рекомендованной подщелачивающей мочу диеты, а также присоединение инфекции мочевых путей.

В исследовании О.В. Константиновой и соавт. (2015) изучалась эффективность применения Блемарена® в лечении больных мочекишлым и кальций-оксалатным уролитиазом [21]. На протяжении 2–8 лет под амбулаторным наблюдением находились 154 больных мочекаменной болезнью — 76 женщин и 78 мужчин в возрасте 21–66 лет, из них 46 пациентов с мочекишлой формой заболевания и 88 — с кальций-оксалатной. Всем пациентам назначался Блемарен® в дозе от 6 до 18 г (от 2 до 6 шипучих таблеток) в сутки; длительность одного курса лечения составляла 1–6 мес. Критерием правильно подобранной дозы являлась нормализация рН мочи до 6,8–7,2. С целью растворения мочекишлых камней при наличии гиперурикемии и/или гиперурикурии Блемарен® назначали в сочетании с аллопуринолом в дозировке 0,1 г 3–4 раза в сутки и диетотерапией.

Результаты исследования показали, что Блемарен® является высокоэффективным средством для лечения и профилактики кристаллурии мочевой кислоты и оксалата кальция при мочекишлом и кальций-оксалатном уролитиазе. Растворение мочекишлых камней было достигнуто в 99,5 % случаев. Также были отмечены хорошая переносимость и высокий профиль безопасности исследуемого препарата.

В обзоре R. Phillips et al. (2015) [26] анализировалась эффективность и безопасность применения цитратного препарата Блемарен® в качестве литолитической терапии при оксалатных камнях мочеочка. В него были включены 7 исследований и 477 пациентов, страдающих данной патологией.

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность цитратной терапии как в уменьшении размера камня, так и в последующем предотвращении повторного камнеобразования. При этом отмечалась хорошая переносимость терапии: в единичных случаях больных беспокоили диспептические симптомы, не требующие отмены терапии.

Назначение цитратной терапии оправданно и как метод подготовки больного к предстоящей дистанционной литотрипсии. Доказано, что проведение цитратной терапии до дробления как уратных, так и оксалатных камней позволяет снизить их плотность и уменьшить риск травматизации почечной паренхимы как высокочастотными импульсами, так и продуктами разрушения камней.

В исследовании С.Х. Аль-Шукри и соавт. (2016) [22] проводилась оценка применения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) у больных с урат-

ными камнями почек в сочетании с литолитической терапией у 59 больных, страдающих данной патологией. В зависимости от методов лечения пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 30 больных, которым перед выполнением ДУВЛ проводили литолитическую терапию. Группу сравнения составили 29 больных нефролитиазом, которым выполняли ДУВЛ без предварительной литолитической терапии.

Через 4 недели лечения Блемареном® у 60 % больных основной группы отмечено уменьшение размера конкремента, у 83,3 % — снижение плотности конкремента по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У 86,7 % больных основной группы дезинтеграция камня почки была произведена за один сеанс ДУВЛ, тогда как в группе сравнения — только у 65,5 % больных. Это позволило авторам рекомендовать 4-недельный курс Блемарена® больным уратным нефролитиазом при подготовке к выполнению ДУВЛ.

Роль цитратной терапии возрастает после ДЛТ камней чашечек, в частности у больных с рецидивными и резидуальными камнями нижней чашечки. По данным рандомизированного исследования Т. Soyugur et al. [27] (n = 110 пациентов), проведенного у больных с полным отхождением конкрементов после ДЛТ и лечением цитратным препаратом Блемарен®, через 12 месяцев отсутствовали рецидивные камни, а в контрольной группе последние встречались в 28,1 % случаев ($p < 0,05$). Похожие результаты наблюдались в группе больных с резидуальными камнями. При лечении Блемареном® частота ремиссии была значительно выше по сравнению с группой, в которой больные не получали лечения (44,5 и 12,5 % соответственно, $p < 0,05$). Как считают авторы, терапия цитратными препаратами важна в профилактическом лечении кальций-оксалатного уролитиаза после ДЛТ, что подтверждено статистической достоверностью полученных результатов.

Выводы

В структуре урологической патологии мочекаменная болезнь занимает до 45 % от общего числа урологических больных. Частота рецидивов МКБ составляет 53 % в течение первых 3 лет после лечения, в отдаленном периоде — до 77 %.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, применение цитратных препаратов является единственным патогенетическим способом лечения мочекаменной болезни для растворения уратных камней при мочекишечном нефролитиазе без проведения литотрипсии или оперативного лечения. Также цитратные смеси должны быть обязательной составляющей метафилактики у пациентов после удаления камня оперативным путем, литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента.

Наиболее эффективным и изученным представителем этой группы является Блемарен® («Эспарма ГбхХ», Германия) — специально разработанный цитратный препарат, содержащий тщательно подобранную буферную композицию: безводную лимонную

кислоту, безводный тринатрия цитрат и калия гидрокарбонат.

В комплексном лечении мочекаменной болезни назначение цитратного препарата Блемарен® показано всем пациентам с нарушением обмена мочевой кислоты, гипероксалурией и гиперкальциурией. Применение Блемарена® в этой группе пациентов позволяет достичь 99,5% эффективности как в растворении конкрементов, так и в предупреждении их повторного образования.

У больных с МКБ Блемарен® может использоваться в сочетании с другими методами лечения (дистанционная литотрипсия, контактная уретеролитотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия) или в режиме монотерапии.

Назначение препарата Блемарен® за 1 месяц до проведения ДУВЛ обеспечивает уменьшение плотности конкремента в 83,3 % случаев.

Терапия цитратными препаратами важна в профилактическом лечении кальций-оксалатного уролитиаза после ДЛТ. Применение препарата Блемарен® после ДЛТ камней чашечек в 100 % случаев предотвращает рецидив камня на протяжении как минимум 12 месяцев.

Список литературы

1. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема. *Consilium medicum: приложение. Урология*. 2003. С. 18-22.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 379 с.
3. Кулигина Ю. Мочекаменная болезнь: акцент на цитратную терапию. *Библиотека врача*. 2016. № 2.
4. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Фролова Е.А. Уратный нефролитиаз. *Справочник поликлинического врача*. 2016. 02. 52-56.
5. Donsimoni R., Hennequin C., Fellahi S. et al. News Aspects of Urolithiasis in France. *Eur. Urol.* 1997. V. 31. P. 17-23.
6. Дзюрак В.С. Мочекаменная болезнь: патогенез, диагностика, лечение. *Журнал практикующего врача*. 1998. № 2. С. 2-4.
7. Дзюрак В.С., Крикун А.С., Козут В.В., Бойко А.И. Патолофізіологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах. *Здоров'я чоловіка*. 2006. № 3. С. 98-107.
8. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Васильев П.В. Показания к цитратной терапии с целью подготовки к дистанционной литотрипсии. *Материалы пленума правления Российского общества урологов*. М., 2003. С. 59-60.
9. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. *Актуальные вопросы диагностики и лечения. Врачебное сословие*. 2004. № 2. С. 4-9.
10. Türk C. et al. Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology*. 2015.
11. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. К вопросу применения консервативной терапии у больных уратным нефролитиазом. *Мат-лы 4-й литовской конф. урологов*. Каунас, 1987. С. 66-68.
12. Pak C.Y.C. Citrate and renal calculi. *Miner. Electrolite Metab.* 1987. Vol. 13. P. 257-266.
13. Hamm L.L., Simon E.E. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 253. P. 595-605.

14. Цитратная терапия мочекаменной болезни. http://www.smartclinica.ru/bad/field/detail.php?ID=51207&PAGEN_1=2.
15. Радучич О. Камень преткновения. Как предотвратить рецидив мочекаменной болезни. *Здоровье Украины*. 2014. № 20. С. 35.
16. Дзюрак В.С., Савчук В.И., Желтовская Н.И., Черненко В.В., Козарин Е.И. Использование цитратной смеси Блемарен в лечении и профилактике кальций-оксалатного нефролитиаза. *Урологія*. 2001. 3. 65-70.
17. Блемарен в профилактике и лечении мочекаменной болезни. *Рецепт*. 2008. № 4 (60).
18. II научно-практическая конференция «Фундаментальная и практическая урология»: современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2015. № 2 (16).
19. Дзеранов Н.К., Бешилев Д.А., Багиров Р.И., Байбарин К.А. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза. *Лечащий врач*. 2005. № 10.
20. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. *Медицинские аспекты здоровья мужчины*. 2015. № 3 (18).
21. Константинова О.В., Яненко Э.К. Опыт применения Блемарена® в лечении больных мочекаменной и кальций-оксалатным уролитиазом. *Урология*. 2015. № 5.
22. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза. *Урология*. 2016. № 2.
23. Сергиенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза. *Урология и нефрология*. 1999. № 2. С. 34-6.
24. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Блемарен®.
25. Дутов В.В. Растворение камней почек: Кому? Когда? Как? *Медицинский совет*. 2016. № 9.
26. Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S. Citrate salts for preventing and treating calcium-containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439475>.
27. Soygur T., Akbay A., Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J. Endourol*. 2002. 16 (3). 149-5.
28. Люлько А.В., Стусь В.П., Днірова О.А., Молчанов Р.Н. Вплив Блемарена на результати дистанційної литотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз. *Науково-практичний журнал урологів, нефрологів та андрологів України*. 1999. № 4.
29. Ёин Хуэй Ли, Ван Цю Хуан, Ён Ю Цай, Ёон Хин Хуан. Эффективность цитрата калия для медикаментозной профилактики камней в верхних мочевыводящих путях: среднесрочное динамическое исследование. *Международный медицинский журнал*. 2000. 4. 330-36.
30. II Научно-практическая конференция «Фундаментальная и практическая урология»: Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни. Сателлитный симпозиум компании «Эспарма ГмбХ». Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2016. № 2 (16).

Підготувела **Татьяна Чистик** ■