

ЦИТРАТНАЯ ТЕРАПИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ: ФОКУС НА БЛЕМАРЕН®

Проблема профилактики и лечения мочекаменной болезни (МКБ) остается одной из самых актуальных и сложных в современной урологии. МКБ в структуре урологической патологии занимает второе место по частоте встречаемости после неспецифических воспалительных заболеваний, составляя 30–45 % от общего числа урологических больных [2].

Согласно современным данным о патогенезе мочекаменной болезни, ее можно определить как **метаболический дефект**, в результате которого происходят кристаллообразование в моче, агрегация отдельных кристаллов с образованием частиц критического размера и ростом конкремента. Поэтому не удивительно, что в 41,4–60,9 % случаев у пациентов с МКБ диагностируются сопутствующие заболевания, связанные с метаболическими нарушениями: сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, подагра [7].

От редакции

Согласно обновленным Рекомендациям по диагностике и лечению уролитиаза Европейской ассоциации урологов (2015) **самый высокий риск формирования конкрементов наблюдается у пациентов:**

- с гастроэнтерологическими заболеваниями;
- метаболическим синдромом;
- гипертиреозом;
- нефрокальцинозом;
- саркоидозом.

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Современная задача лечения мочекаменной болезни заключается не только в элиминации конкремента. Важными становятся предупреждение и устранение причин, приведших к его формированию (в т.ч. метаболических нарушений). Такой подход обеспечивает правильный подбор медикаментозной терапии с учетом типа формирующегося камня и вида нарушений обмена веществ. Отсутствие же комплексного решения по коррекции метаболических нарушений приводит к тому, что у 7–10 % больных после удаления конкремента возникает рецидив в течение года, у 35 % — в течение 5 лет и у 50 % пациентов — в течение 10 лет [6, 7], в то время как назначение медикаментозного лечения с учетом

этих нарушений позволяет снизить на **85 %** уровень рецидивирования [8].

Виды камней и механизмы их образования

В зависимости от состава солей различают уратные (соли мочевой кислоты), оксалатные (соли щавелевой кислоты), смешанные (уратно-оксалатные), фосфатные (соли фосфорной кислоты), цистиновые камни (метаболиты аминокислоты цистеина). Чаще встречаются оксалатные, уратные и смешанные камни, в сумме составляющие до 90 % от всех видов [4].

От редакции

Анализ состава камней должен проводиться всем пациентам, имеющим впервые сформировавшийся конкремент (уровень рекомендаций А).

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Согласно последним данным, уролитиаз обусловлен 3 вариантами нарушений:

- повышением концентрации кристаллообразующих соединений (мочевой и щавелевой кислот, кальция, фосфатов и цистина);
- наличием гидрофобных или незащищенных коллоидов в моче;
- изменением уровня pH мочи до соответствующего точке кристаллизации камнеобразующих солей [3, 5].

Так, необходимым условием образования уратного камня является резкокислая реакция мочи. Мочевая кислота в кетоформе обладает слабокислотными свойствами и растворима только в слабокислой и щелочной средах. 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 кристаллизация. Кристаллы мочевой кислоты выпадают в осадок и служат остовом для образования камня. Таким образом, стойкий ацидоз мочи способствует образованию уратных конкрементов. Постоянное подкисление мочи объясняется повышенной секрецией ионов аммония почечными канальцами. Установлено, что у больных уратным уролитиазом отмечаются высокий уровень мочевой кислоты, уменьшение содержания лимонной кислоты, снижение концентрации глутамина, а

также выделяемых натрия и калия. Содержание аммиака по отношению к натрию и калию увеличено.

Таким образом, важными процессами, влияющими на рН окончательной мочи, являются ацидогенез и аммонιοгенез. Нарушение регуляции этих процессов может привести к изменению рН мочи в резко кислую сторону. Накопление мочевой кислоты возможно, если:

- аммиак быстрее, чем обычно, включается в метаболиты для построения пуринового ядра;
- происходит уменьшение выделения уратов вследствие их усиленной реабсорбции;
- понижается выделение мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумуляирования уратов [9].

Цитратная терапия БЛЕМАРЕНом: патогенетические аспекты

Цитратная терапия представляет собой неинвазивный метод лечения, при котором осуществляется как длительное воздействие на камень с целью его растворения, так и влияние на камнеобразование (литогенез). Таким известным патогенетическим средством, более 40 лет используемым для профилактики и лечения мочекаменной болезни, является БЛЕМАРЕН® («Эспарма ГмбХ», Германия), выпускаемый в виде водорастворимых таблеток.

Он представляет собой комбинацию безводной лимонной кислоты, безводного тринатрия цитрата и калия гидрокарбоната, при растворении которых в воде или фруктовом соке образуются калия-натрия гидроцитрат и углекислый газ. То есть по своей сути БЛЕМАРЕН® — это буферная смесь на основе цитратов, подобная другим буферным системам в организме человека. **БЛЕМАРЕН® восстанавливает и стимулирует естественную буферную систему почек, помогая им функционировать в режиме, максимально приближенном к нормальному.**

От редакции

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по тактике ведения пациентов с мочекаменной болезнью приведены следующие рекомендации:

- цитратные препараты (БЛЕМАРЕН®) — единственный патогенетический способ лечения мочекаменной болезни;
- при установлении диагноза мочекаменной (уратной) нефролитиаза возможно растворение камня с помощью только цитратных смесей (БЛЕМАРЕН®) без проведения литотрипсии или оперативного лечения;
- цитратные смеси (БЛЕМАРЕН®) должны быть обязательной составной частью ведения больных после освобождения от камня оперативным путем, после литотрипсии или самостоятельного отхождения конкремента (метафилактика).

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015
 Россиянин В.В. Мочекаменная болезнь.
 Как справиться с недугом? // Провизор. — 2003. — № 9

Как же БЛЕМАРЕН® предупреждает развитие мочекаменной болезни (4)?

1. У 60–70 % пациентов задолго до возникновения и роста камня наблюдается снижение выделения цитрата (естественного метаболита цикла Кребса) — гипоцитратурия. Цитрат мочи, являясь естественным мощным ингибитором кристаллизации, поддерживает соли в растворенном состоянии. **Прием БЛЕМАРЕНа обеспечивает восстановление нормального содержания цитрата в моче, тем самым предотвращая камнеобразование.**

2. У большинства пациентов, страдающих от уратного или смешанного типа камней, наблюдается изменение рН мочи в кислую сторону, при этом цифры рН составляют в среднем от 4,8 до 5,5 — ацидоз. Именно такая кислая среда способствует созданию условий для кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислот. **БЛЕМАРЕН® обеспечивает дозозависимое смещение рН мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, создавая идеальные условия для растворения или прекращения роста уже имеющихся конкрементов.**

3. Одним из наиболее мощных активаторов кристаллизации является кальций. Он же становится основной составной частью камней мочевыводящей системы. У пациентов с мочекаменной болезнью наблюдается увеличение выделения кальция с мочой — гиперкальциурия. **Прием БЛЕМАРЕНа уменьшает активную секрецию кальция в мочу почечными канальцами, снижая таким образом его концентрацию и предотвращая кристаллизацию.**

4. Прием БЛЕМАРЕНа до проведения сеансов дистанционной литотрипсии (ДЛТ) улучшает общий результат процедуры:

- позволяет в более щадящем режиме воздействовать на почку (уменьшение мощности ударной волны);
- уменьшает количество сеансов дробления;
- снижает количество осложнений в отдаленном периоде.

Продолжительность цитратной терапии перед ДЛТ должна составлять не менее 3 недель. За этот период под действием БЛЕМАРЕНа изменяется кристаллическая структура камня, происходит его разрыхление, уменьшение плотности, веса, размера и объема. Кроме того, камень разрушается на более мелкие и сглаженные фрагменты, предотвращая возможную травматизацию мочеточника отходящими осколками.

Опыт клинического применения препарата БЛЕМАРЕН® в амбулаторном лечении МКБ

Для оценки результатов проведенной цитратной терапии препаратом БЛЕМАРЕН® 1355 человек с диагнозом «мочекаменная болезнь», обратившихся в поликлиническое отделение института урологии, были разделены на две группы. Больным первой группы (n = 923, или 68,1 %) требовалась госпитали-

зация, больные второй ($n = 432$, или 31,9 %) нуждались в амбулаторном лечении (Константинова О.В., Шадеркин В.А., 2015).

Амбулаторное ведение второй группы заключалось в комплексном обследовании и назначении медикаментозной терапии. Обследование пациентов включало ультразвуковое исследование почек, общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови и мочи для изучения обмена камнеобразующих веществ (кальций и мочевая кислота), липидного и углеводного обмена. В случае самостоятельного отхождения камня или при хирургическом лечении выполнялась инфракрасная спектрофотометрия мочевых камней или фрагментов конкрементов для определения их химического состава. При необходимости осуществляли рентгенологическое исследование мочевой системы, компьютерную томографию и микробиологический анализ мочи.

По химическому составу конкрементов больные распределились следующим образом: у 72,5 % пациентов был диагностирован кальциевый уролитиаз (в том числе кальций-оксалатный), 15,6 % пациентов имели магниевое-аммониево-фосфатные камни или смешанные с карбонатапатитом, у 11,9 % человек выявлена уратная форма мочекаменной болезни. У подавляющего большинства больных (75,2 %) были обнаружены сопутствующие нарушения и заболевания: дислипидемия, метаболический синдром, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Анализ данных биохимического обследования пациентов выявил нарушения пуринового обмена, проявляющиеся гиперурикемией и/или гиперурикурией, не только у пациентов с уратной формой, но и у 53,2 % больных с кальциевым уролитиазом и в 58,8 % случаев у больных с магниевое-аммониево-фосфатными конкрементами. Гиперкальциурия была выявлена у 79,7 % пациентов с кальциевым уролитиазом, у 38,5 % больных — с мочекислотной формой заболевания и у 29,4 % — с магниевое-аммониево-фосфатными камнями.

Для лечения пациентов с нарушением пуринового обмена, с уратным и кальций-оксалатным уролитиазом применяли стандарт цитратной терапии — препарат БЛЕМАРЕН®.

Дозировку БЛЕМАРЕНА каждому пациенту подбирали индивидуально, и она соответствовала

Таблица 1. Эффективность лечения БЛЕМАРЕНом больных уратным и кальций-оксалатным уролитиазом

Цель назначения БЛЕМАРЕНА	Эффективность, %
Литоллиз	100
Лечение кристаллурии мочевой кислоты	100
Предупреждение кристаллурии оксалатов	99,5
Профилактика рецидива мочекислых камней	100

диапазону 6–18 г в сутки в 2–3 приема для достижения и поддержания рН мочи в интервале 6,2–6,8. РН мочи определяли с помощью индикаторных полосок и цветовой шкалы, прилагаемых к препарату. Длительность лечения варьировала от 1 до 6 месяцев.

Все пациенты с уратными камнями почек без инфекционно-воспалительного процесса получали БЛЕМАРЕН® в течение 2–3,5 месяца в качестве литолитического средства. Размер конкрементов до лечения варьировал от 0,8 до 2,1 см. **Растворение камней было подтверждено ультразвуковым методом у всех указанных пациентов.**

Для лечения кристаллурии мочевой кислоты и профилактики камнеобразования препарат назначался пациентам с мочекислым уролитиазом и большим кальций-оксалатным уролитиазом в течение 1 месяца. По данным общего клинического анализа мочи, у 99,5 % пациентов по окончании приема препарата кристаллы в моче не выявлены.

От редакции

Применение цитратной терапии в качестве метафилактики позволяет снизить частоту рецидивов камнеобразования в 7,5 раза.

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 // Урология. — 2001. — 3. — 65-70

Для метафилактики камнеобразования больные уратной формой принимали БЛЕМАРЕН® в течение 6 месяцев. При обследовании по окончании лечения показатели общего клинического анализа мочи были в норме. **При ультразвуковом исследовании почек конкрементов не выявлено в 100 % случаев.**

Таким образом, исследование продемонстрировало, что патогенетически обоснованным методом лечения является назначение цитратной смеси БЛЕМАРЕН®. **Общая эффективность БЛЕМАРЕНА в растворении конкрементов и профилактике их повторного образования составила 96,9 %.** Важно, что данная терапия может осуществляться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях, поскольку эффективна, удобна и безопасна в применении.

От редакции

Дозировка цитратных смесей должна корректироваться самими пациентами в соответствии с рН мочи.

Мониторинг рН мочи с помощью индикаторных полосок необходимо проводить три раза в день через равные интервалы (уровень рекомендаций А).

Guidelines on Urolithiasis. C. Türk et al. European Association of Urology, 2015

Шипучие таблетки перед приемом растворяют в 150–200 мл жидкости (воде или разведенном фруктовом соке). Препарат принимается после еды три раза в день через равные промежутки времени, на-

чиная с 1 таблетки на один прием. Важным аспектом контроля эффективности и безопасности приема БЛЕМАРЕНА является наличие индикаторных тест-полосок и цветовой шкалы в каждой упаковке препарата. Это помогает каждому пациенту самостоятельно определять рН мочи перед каждым приемом и при необходимости иметь возможность сразу же корректировать дозу БЛЕМАРЕНА.

Итоги

1. Цитратная терапия является единственным методом, который обладает доказанным патогенетическим действием в лечении мочекаменной болезни или ее метафилактике, что отмечено в Рекомендациях по диагностике и лечению уролитиаза Европейской ассоциации урологов. Причем при установлении диагноза уратного нефролитиаза возможно полное растворение камня с помощью только лишь цитратных смесей (БЛЕМАРЕН®) без проведения литотрипсии или оперативного лечения.

2. 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 99,6% эффективности как в растворении конкрементов, так и в предупреждении их повторного образования.**

3. Неинвазивность цитратной терапии, ее патогенетическая направленность и прекрасные результаты лечения позволяют этому методу стать первоочередным в лечении и метафилактике мочекаменной болезни. Более того, высокая эффективность и безопасность применения позволяют проводить основную терапию не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. Константинова О.В., Шадеркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике // Экспериментальная и клиническая урология. — 2015. — № 1. — С. 11-15.
2. Возіанов О.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С. Епiдеміологія сечокам'яної хвороби як базис до її профілактики та організації медичної допомоги // Праці VIII Пленуму Асоціації урологів України. — Київ, 1998. — С. 3-8.
3. Радучич О. Камень преткновения. Как предотвратить рецидив мочекаменной болезни? // Нефрология. Конспект лектора. — 05.11.2014.
4. Блемарен в профилактике и лечении мочекаменной болезни. Информация для специалиста // Рецепт. — 2008. — № 4(60).
5. Вплив Блемарена на результати дистанційної літотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз / О.В. Люлько, В.П. Стусь, О.А. Дніпрова, Р.Н. Молчанов // Науково-практичний журнал урологів, нефрологів та андрологів України. — 1999. — № 4.
6. Вплив метафілактичного лікування цитратними препаратами на фактори ризику рецидивного нефролітіазу / Ф.З. Гайсенюк, В.В. Козут, А.Ю. Гурженко // Сімейна медицина. — 2008. — № 3.
7. Дзеранов Н.К. Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. — 2011. — № 2.
8. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой и нефролитиазом // Современная ревматология. — 2008. — № 3.
9. Ниткин Д.М. Современная коррекция метаболических нарушений при мочекаменной болезни // Медицина. — 2005. — № 2.
10. Рыбина И.Л., Вошула В.И., Гресь А.А. Когда и как обследовать больного с мочекаменной болезнью // Медицина. — 2005. — № 2.
11. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. Литолитическая терапия при уратных камнях мочеточника // Фарматека для практикующих врачей. — 2011. — № 20.
12. Медикаментозное лечение мочекаменной болезни // Научный медицинский портал Scientificmedicine.ru.

Підготувела Тат'яна ЧИСТИК ■