

# Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью

Д.м.н. А.И. Неймарк, д.м.н. Б.А. Неймарк, к.м.н. Н.А. Ноздрачев, д.м.н. А.В. Давыдов, к.м.н. И.В. Каблова

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения комплексного цитратсодержащего препарата у больных с мочекаменной болезнью (МКБ).

**Материал и методы:** в исследование включены пациенты с МКБ с конкрементами в верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточниковом сегменте. Им было выполнено стентирование мочеточника на стороне поражения и проведен курс противовоспалительной терапии. Основную группу (1-ю) составили 30 человек, группу сравнения (2-ю) — 27 человек. Пациенты 1-й группы дополнительно получали комплексный цитратсодержащий препарат (калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат) изначальное по 3 г/сут (в дальнейшем дозировку меняли в зависимости от pH мочи) в течение 4 нед. Через 28 дней после установки катетера-стенда пациентам проводили дистанционную литотрипсию (ДЛТ), после чего дренаж удаляли.

**Результаты исследования:** у пациентов 1-й группы на фоне приема комплексного цитратсодержащего препарата отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови, у пациентов 2-й группы в ходе наблюдения значимого изменения данного параметра не произошло. В ходе исследования у пациентов 1-й группы ко второму визиту отмечалось значимое уменьшение конкремента в размерах (с 1,7 до 0,7 см в d), причем у 5 пациентов ко второму визиту конкременты были полностью растворены, что позволило избежать ДЛТ. У пациентов 2-й группы на фоне общепринятой терапии уменьшения размеров камня ко второму визиту не отмечено, и, соответственно, размеры камня после литотрипсии были достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы. За время исследования аллергических реакций у пациентов всех групп не отмечено.

**Заключение:** комплексный цитратсодержащий препарат можно применять в качестве литолитической терапии как с целью полного растворения камней, так и в качестве подготовки к ДЛТ. Препарат характеризуется высокой степенью безопасности, что очень важно при проведении литолитической терапии.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, дистанционная литотрипсия, цитратная терапия, комплексный цитратсодержащий препарат.

**Для цитирования:** Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. и др. Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью. РМЖ. 2019;11:8–11.

## ABSTRACT

Therapeutic modalities for litholysis using citrate drugs in patients with urolithiasis

A.I. Neymark, B.A. Neymark, N.A. Nozdrachev, A.V. Davydov, I.V. Kablova

Altai State Medical University, Barnaul

**Aim:** to assess the efficacy and safety of complex citrate-containing drug in patients with urolithiasis.

**Patients and Methods:** patients with the stones in the upper third of the ureter or ureteropelvic junction stones were enrolled in the study. All patients underwent ureteric stenting and received anti-inflammatory treatment course. 30 patients were included in the study group while 27 patients comprised the control group. Study group patients additionally received citrate-containing drug (potassium bicarbonate + citric acid + sodium citrate) for 4 weeks, initial dosage was 3 g daily (this dosage was adjusted based on the urinary pH). 28 days after ureteric stenting, all patients underwent extracorporeal shock wave lithotripsy, and the drainage was removed.

**Results:** in the study group, blood levels of uric acid significantly reduced while no significant changes in this parameter were revealed in the control group. Significant decrease in the sizes of the stones (from 1.7 cm to 0.7 cm) was demonstrated in the study group by the second visit. Moreover, in 5 patients, the stones were completely dissolved by the second visit. As a result, we managed to avoid extracorporeal shock wave lithotripsy. In the control group, standard treatment did not result in the decrease in the sizes of the stones by the second visit. Therefore, the sizes of the stones were significantly greater after extracorporeal shock wave lithotripsy as compared with the study group. No allergic reactions in both groups were reported.

**Conclusions:** complex citrate-containing drug can be used for kidney-stone therapy both to dissolve the stones completely as well as to prepare for extracorporeal shock wave lithotripsy. This drug is characterized by high safety which is important for kidney-stone therapy.

**Keywords:** urolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, citrate therapy, complex citrate-containing drug.

**For citation:** Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A. et al. Therapeutic modalities for litholysis using citrate drugs in patients with urolithiasis. RMJ. 2019;11:8–11.

## ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) — заболевание, связанное с нарушением обмена веществ в организме, при котором образуются камни в почках и мочевыводящих путях.

В последнее время в связи с изменением питания, малоподвижным образом жизни, воздействием разнообразных неблагоприятных экологических факторов МКБ встречается все чаще [1]. Проблема лечения МКБ оста-

ся одной из самых актуальных и сложных в современной урологии [2–4]. Терапия должна быть направлена на удаление камней из мочевыводящих путей, а также на профилактику их повторного образования. Чтобы выбрать наиболее подходящий метод лечения, необходимо понимать патогенез развития МКБ. Цельная моча является перенасыщенным соевым раствором. Согласно «ингибиторной» теории камнеобразования присутствие в моче ингибиторов блокирует процесс кристаллизации мочевых солей. Цитрат является одним из важнейших природных ингибиторов, содержащихся в моче [1, 2, 5]. 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 [4–6]. В связи с этим в настоящее время начинают активно применяться препараты, содержащие в своем составе цитрат натрия и калия [4, 7, 8]. Исследования показали, что цитрат мочи является важнейшим физиологическим ингибитором процессов кристаллизации в моче. Гипоцитратурия, встречающаяся у 63% больных с МКБ, считается наиболее значимым фактором образования камней, независимо от их типа. Кроме того, цитрат связывает ионы кальция в пищеварительном тракте, снижая его всасывание и уменьшая количество активного кальция в моче. При этом прекращается рост кальцийсодержащих камней. Комплексное влияние цитрата на физико-химические свойства мочи приводит к повышению растворимости уратов, оксалатов, магний-аммониевых фосфатов и других солей. Прекращается образование камней в почках, происходит растворение уже сформировавшихся камней [9–13]. К таким препаратам относится алкализующая цитратная смесь, содержащая калия гидрокарбонат, лимонную кислоту и натрия цитрат. Цитратная смесь вызывает ощелачивание мочи путем гидролиза с образованием ионов сильного основания и слабой кислоты. Преимуществом данного препарата перед аналогами является преобладание в нем лимонной кислоты над ее солью. Низкий уровень натрия в препарате ускоряет растворение мочевой кислоты в канальцах и предотвращает ее дальнейшую кристаллизацию. Также цитрат препятствует кристаллизации мочи. Препарат препятствует аккумуляции частиц вокруг ядра камня, что предотвращает его дальнейшее увеличение. Основным показателем правильно происходящего литолиза является динамика pH мочи. Необходимо добиваться уровня pH мочи в диапазоне 6,2–6,8. В пределах данных значений растворение камня наиболее эффективно [14, 15].

Основной целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности комплексного цитратсодержащего препарата в лечении больных МКБ.

#### Цели исследования:

Первичные: оценка влияния комплексного цитратсодержащего препарата на клиничко-функциональное состояние почек, размеры и плотность конкремента у больных с МКБ; влияние цитратной терапии на эффективность диспансионной литотрипсии (ДЛТ) у больных МКБ.

Вторичная — оценка переносимости комплексного цитратсодержащего препарата на основе анализа зарегистрированных нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей клинического, биохимического анализа крови и клинического анализа мочи.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты, соответствующие критериям включения и включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы: основная (1-я) — 30 человек и группа сравнения (2-я) — 27 человек. У всех пациентов были выявлены конкременты с локализацией камня в верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточниковом сегменте. Все больные были госпитализированы с классической картиной почечной колики, после необходимых обследований им было выполнено стентирование мочеточника на стороне поражения и проведен курс консервативной терапии. Пациенты обеих групп после стентирования получали терапию: дротаверин 40 мг 1 таблетка 3 р./сут 5 дней; ципрофлоксацин 500 мг 1 таблетка 2 р./сут 10 дней; обильное питье (1,5–2 л/сут). Пациенты 1-й группы дополнительно получали комплексный цитратсодержащий препарат Блемарен® (калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат) изначально по 3 г/сут, в дальнейшем дозировка менялась в зависимости от pH мочи, который поддерживался в диапазоне 6,2–6,8 в течение 4 нед. Через 28 дней после установки катетера-стента пациентам проводили ДЛТ, после чего дренаж удаляли.

Критерии включения в исследование: наличие конкремента размером до 2 см в d с локализацией в верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточниковом сегменте; pH мочи менее 6,2; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: нефролитиаз при наличии конкрементов более 2 см в d, требующих другого вида оперативного лечения; все другие урологические заболевания в острой стадии; выраженные нарушения функции печени, и/или почек, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций; неспособность адекватно отвечать на вопросы исследователя, заполнять необходимые документы и применять исследуемые препараты; участие в исследовании какого-либо другого лекарственного препарата и/или метода лечения.

По протоколу исследование проводилось в ходе 5 визитов. Во время визита 1 пациент подписывал письменное согласие на участие в исследовании, проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, регистрация сопутствующих заболеваний и применяемых пациентом лекарственных препаратов, предшествующего медикаментозного и немедикаментозного лечения нефролитиаза, исходной симптоматики; УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография, МСКТ почек. Проводился забор биологических материалов для клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи. При соответствии пациента критериям включения/исключения выполняли стентирование почки со стороны поражения и назначали консервативное лечение.

Визит 2 проходил через 7 дней от начала консервативного лечения. В ходе визита исследователь регистрировал нежелательные явления, возникшие во время исследования, отслеживал динамику симптоматики заболевания. Проводился забор мочи для проведения анализа на pH.

Визит 3 проводился на 28-й день после стентирования. В ходе визита исследователь регистрировал нежелательные явления, возникшие во время исследования, отслеживал динамику симптоматики заболевания. Проводилось УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография, МСКТ почек, забор биологических материалов для проведения клинического и биохимического анализа крови, общего ана-

лиза мочи. После этого проводили сеанс ДЛТ со стороны поражения — 3000 ударов.

Визит 4 через 7 дней после сеанса ДЛТ. Проводилось УЗИ почек с последующим удалением стента.

Визит 5 через 10 дней после удаления стента. В ходе визита регистрировалась симптоматика заболевания, оценивалась частота отхождения фрагментов конкремента. Проводилось УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография, забор биологических материалов для проведения клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

Пациент мог быть исключен из исследования по следующим причинам: возникновение серьезных нежелательных эффектов (приведших к временной потере трудоспособности); нарушение протокола пациентом или исследователем; по усмотрению исследователя, если он считал, что продолжение исследования наносит вред здоровью пациента; по желанию самого пациента.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [16]. Для оценки формы распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Значения непрерывных величин представлены в виде  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , где  $\bar{X}$  — выборочное среднее и  $S_{\bar{X}}$  — стандартная ошибка среднего. Значения качественных величин представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрические U-критерий Манна — Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. Для сравнения основной группы с контрольной группой использовали q-критерий Даннета. В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2003.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В состав 1-й группы вошли 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил  $45,7 \pm 14,8$  года. 2-я группа была представлена 12 мужчинами и 15 женщинами, средний возраст испытуемых пациентов составил  $44,6 \pm 13,5$  года. 16 пациентов 1-й (основной) группы и 12 пациентов 2-й группы (группа сравнения) наблюдались ранее по поводу МКБ и сопутствующей патологии. Многим пациентам обеих групп ранее уже проводилось медикаментозное лечение по поводу МКБ. Наиболее часто при этом применялись фитопрепараты и спазмолитики. Цитратные смеси ранее ни у одного из па-

циентов не применялись. Кроме этого, некоторые пациенты были подвергнуты ранее оперативным вмешательствам по поводу МКБ: уретеролитотомии — 2 человека в 1-й группе и 1 человек во 2-й группе, контактной литотрипсии (КЛТ) — 4 человека в 1-й группе и 2 человека во 2-й группе, ДЛТ — 4 человека в 1-й группе и 3 человека во 2-й группе. У пациентов с двухсторонним нефролитиазом оценивалось состояние конкремента только на стороне стентирования.

По данным проведенного динамического исследования клинических, а также общего и биохимического анализов крови, достоверные параметры для всех рассматриваемых групп в ходе исследования колебались в пределах физиологических нормативов либо не имели клинического значения.

При оценке общего анализа мочи (сравнивались изменения таких параметров, как уровень белка, удельный вес, содержание бактерий в поле зрения) не выявлено достоверных различий в группах. При этом колебания значений определялись в пределах нормы; рН мочи у всех пациентов до включения в исследование был ниже 6,0. На момент обращения у всех пациентов на фоне почечной колики выявлялась гематурия различной степени, после сеанса ДЛТ в течение нескольких дней все пациенты отмечали примесь крови в моче. У 8 пациентов 1-й группы и 5 пациентов 2-й группы на момент включения в исследование выявлялись признаки воспаления в общем анализе мочи, которые в ходе наблюдения были купированы у пациентов обеих групп (табл. 1).

При оценке рН мочи (табл. 2) у всех пациентов обеих групп выявлена кислотность ниже 5,5. В процессе наблюдения у пациентов 1-й группы отмечено смещение показателя в сторону щелочной среды мочи, у пациентов 2-й группы значимого изменения кислотности мочи на фоне лечения отмечено не было.

При оценке уровня мочевой кислоты в крови (табл. 2) у пациентов 1-й группы на фоне приема комплексного цитратсодержащего препарата отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови, у пациентов 2-й группы в ходе наблюдения значимого изменения данного параметра не произошло. По данным УЗИ на момент включения у пациентов обеих групп выявлялся конкремент в лоханочно-мочеточниковом сегменте или верхней трети мочеточника размером до 2 см в d, осложненный гидронефрозом. В ходе исследования у пациентов основной группы к визиту 2 на фоне приема комплексного цитратсодержащего препарата отмечалось значимое уменьшение конкремента в размерах (с 1,7 до 0,7 см в d), причем у 5 пациентов к визиту 2 конкременты были полностью растворены, что позволило избежать ДЛТ. У пациентов контрольной группы на фоне общепринятой терапии уменьшения размеров камня к визиту 2 не отмечено, и, соответственно, размеры камня после литотрипсии были достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы (табл. 3).

По результатам МСКТ почек при оценке и сопоставлении размеров и плотности конкремента у пациентов 1-й группы было отмечено уменьшение размеров конкремента с одновременным умеренным увеличением его плотности (что нами было расценено как растворение поверхностных, более мягких слоев конкремента) и наличием более плотного ядра конкремента. В группе сравнения изменений размеров и плотности конкрементов в ходе наблюдения отмечено не было (табл. 4). При сравнении размеров и количества конкрементов у пациентов в группах их параметры на УЗИ, рентгенограммах и МСКТ были сопоставимы. Результаты литотрипсии у пациентов различных групп значимо раз-

**Таблица 1.** Частота встречаемости пациентов с клинически значимым повышением содержания лейкоцитов (более 6 в п/з) и эритроцитов (более 4 в п/з) в моче

Показатель	Количество пациентов (n)							
	1-я группа (n=30)				2-я группа (n=27)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Лейкоциты	8	0	0	0	5	1	0	0
Эритроциты	30	6	21	1	27	6	25	7

**Таблица 2.** Динамика показателей pH мочи и мочевой кислоты в крови

Показатель	1-я группа (n=30)					2-я группа (n=27)				
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
pH мочи	5,3±0,6	6,5±1,2 <sup>1,2</sup>	6,6±1,1 <sup>1,2</sup>	6,1±1,1 <sup>1,2</sup>	6,0±1,1 <sup>1,2</sup>	5,6±0,8	5,7±1,0	5,5±1,4	7,4±1,4	7,4±1,4
Уровень мочевой кислоты (мкмоль/л)	440±14	357±14 <sup>1,2</sup>	270±16 <sup>1,2</sup>	285±17 <sup>1,2</sup>	294±16 <sup>1,2</sup>	336±15	326±14	335±17	347±16	337±16

**Примечание.** <sup>1</sup>Статистически значимая разница с параметром визита 1 ( $p<0,05$ ). <sup>2</sup>Статистически значимая разница между группами ( $p<0,05$ ).

**Таблица 3.** Динамика параметров почки и конкремента при УЗИ почек

Показатель	1-я группа (n=30)				2-я группа (n=27)			
	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Размеры лоханки (см)	27±3,2	9±3,2 <sup>1</sup>	14±2,7 <sup>1</sup>	5±1,4 <sup>1</sup>	26±2,6	10±3,0 <sup>1</sup>	14±1,8 <sup>1</sup>	9±2,4 <sup>1</sup>
Наличие конкремента (n)	30	25	7 <sup>1</sup>	3 <sup>1</sup>	27	27	9 <sup>1</sup>	6 <sup>1</sup>
Размер конкремента (диаметр, см)	1,7±0,08	0,9±1,1 <sup>1</sup>	0,5±0,6 <sup>1</sup>	0,3±0,3 <sup>1</sup>	1,6±0,9	1,5±1,1	0,9±0,8 <sup>1,2</sup>	0,7±0,9 <sup>1,2</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>Статистически значимая разница с параметром визита 1 ( $p<0,05$ ). <sup>2</sup>Статистически значимая разница между группами ( $p<0,05$ ).

**Таблица 4.** Динамика параметров конкремента при МСКТ

Показатель	1-я группа (n=30)				2-я группа (n=27)			
	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Наличие	30	30	7 <sup>1</sup>	3 <sup>1</sup>	27	27	9 <sup>1</sup>	6 <sup>1</sup>
Размеры	1,4±1,5	0,9±1,0 <sup>1,2</sup>	0,5±0,7 <sup>1,2</sup>	0,3±0,4 <sup>1,2</sup>	1,5±1,2	1,5±1,5	0,9±0,6 <sup>1</sup>	0,7±0,6 <sup>1</sup>
Плотность (НУ)	850,8±13,6	945,5±15,3 <sup>1,2</sup>	—	—	836,7±13,5	845,7±13,3	—	—

**Примечание.** <sup>1</sup>Статистически значимая разница с параметром визита 1 ( $p<0,05$ ). <sup>2</sup>Статистически значимая разница между группами ( $p<0,05$ ).

личались. При анализе данных УЗИ почек, рентгенограмм и МСКТ (табл. 3, 4) видно, что полная дезинтеграция камня происходила гораздо чаще, размеры фрагментов конкремента были меньше, и, соответственно, полное отхождение фрагментов конкремента отмечалось чаще, что позволило избежать повторных сеансов литотрипсии. В 1-й группе повторные сеансы ДЛТ были вынуждены проводить у 6 пациентов, во 2-й группе — у 12 пациентов, а 3 пациентам для полной фрагментации конкремента потребовалось 3 сеанса ДЛТ. Данный факт подтверждает предположение о повышении эффективности ДЛТ и улучшении результатов лечения при включении в схему терапии комплексного цитратсодержащего препарата. У 2 пациентов основной группы и 5 пациентов контрольной группы после удаления стента отмечена обтурация мочеточника фрагментами конкремента, в связи с чем была выполнена уретероскопия с литоэкстракцией.

**Переносимость препарата и нежелательные явления.** За время исследования аллергических реакций у пациентов всех групп не отмечено. Негативных изменений общего состояния пациентов, возникновения новых жалоб, патологических отклонений лабораторных показателей (клинического и биохимического исследования крови и клинического исследования мочи) в ходе исследования не зафиксировано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплексного цитратсодержащего препарата в некоторых случаях приводит к полному растворению конкрементов (предположительно — в случае уратного состава камня) и позволяет избежать проведения ДЛТ либо приводит к значимому уменьшению размеров конкрементов, что улучшает прогноз ДЛТ. На основании полученных данных мы пришли к заключению, что комплексный цитратсодержащий препарат можно применять в качестве литолитической терапии как с целью полного растворения камней, так и в качестве подготовки к ДЛТ. Препарат характеризуется высокой степенью безопасности, что очень важно при проведении литолитической терапии.

### Благодарность

Компания «Эспарма ГмбХ» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

### Литература

- Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Urology. National leadership. Ed. O.N. Lopatkin. M.: GEOTAR-Media, 2013 (in Russ.).]
- Дзюрак В.С. Мочекаменная болезнь: патогенез, диагностика, лечение. Журнал практикующего врача. 1998;2:2–4. [Dziurak V.S. Urolithiasis: pathogenesis, diagnosis, treatment. Journal of the practitioner. 1998;2:2–4 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>