



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Московский
технологический
университет

Современные аспекты цитратного литолиза

В.И. Руденко¹, Л.М. Рапопорт¹, Г.М. Кузьмичева²

Адрес для переписки: Вадим Игоревич Руденко, rudenko-vadim@rambler.ru

Клиническая оценка результатов цитратного литолиза с использованием препарата Блемарен (Blemaren, Esparta GmbH, Германия) показала, что проведение цитратной терапии позволяет уменьшить структурную плотность камня и благодаря стабилизации рН мочи изменить кристаллизационные процессы у больных мочекаменной болезнью. В проведенной работе детализированы показания к назначению цитратных препаратов перед дистанционной литотрипсией при смешанных камнях, что позволит повысить эффективность и снизить кратность повторных сеансов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, дистанционная литотрипсия, плотность мочевого камня, цитратный литолиз, уратный нефролитиаз, Блемарен

Введение

Клиническая эффективность дистанционной литотрипсии (ДЛТ) определяется физико-химическими характеристиками камня. Один из значимых прогностических факторов – структурная плотность камня, определяемая компьютерной томографией (КТ-плотность). Изучалась зависимость кратности ДЛТ от структурной плотности мочевого камня. Было установлено, что при структурной плотности более 800–1000 НУ повышается частота (два-три) повторных сеансов ДЛТ и возникает необходимость в высокоэнергетических режимах дезинтеграции [1–10]. В этой

связи предоперационная медикаментозная подготовка к ДЛТ должна включать препараты, изменяющие структуру, плотность и размеры (объем) мочевого камня. Достижение данного клинического результата возможно при проведении цитратной терапии препаратами калия/цитрата натрия (Блемарен), цитрата калия и калия/цитрата магния. Значение цитратной терапии возрастает после ДЛТ камней чашечек, особенно у больных с рецидивными и резидуальными камнями нижней чашечки. В рандомизированном исследовании Т. Soygur и соавт. (2002) через четыре недели после дистанционной ударно-

волновой литотрипсии пациенты с полным отхождением конкрементов (n = 56) и пациенты с резидуальными камнями (n = 34) были разделены на две группы: получение цитрата калия 60 мг/сут и плацебо. Через 12 месяцев на фоне цитратной терапии у пациентов с полным отхождением конкрементов отсутствовали рецидивные камни по сравнению с 28,1% в контрольной группе. Похожие результаты наблюдались у пациентов с резидуальными камнями (44,5 и 12,5% соответственно). Как считают авторы, цитрат калия целесообразно использовать для профилактики кальций-оксалатного уролитиаза после ДЛТ, особенно при камнях нижней чашечки [11].

Ряд авторов отмечают высокую эффективность цитратной терапии в профилактике рецидивного кальций-оксалатного камнеобразования [12–15]. Проведение цитратной терапии после ДЛТ способствует уменьшению частоты рецидивного и резидуального кальций-оксалатного камнеобразования в два раза [16]. По данным В. Ettinger и соавт. (1997), эффективность профилактической цитратной терапии (калий/цитрат магния) при кальций-оксалатных камнях составляет 85% [17]. Как отмечают Й.Х. Ли и соавт. (2000), наиболее эффективна профилактика цитратными



ми препаратами при камнях из мочевой кислоты (100%), смешанных камнях из кальция оксалата и фосфата (96,7%) и оксалата кальция (86,7%). Авторы подчеркивают актуальность профилактики кальций-оксалатного камнеобразования с использованием цитрата при гиперкальциурии с гиперурикозурией, наличии в составе камня дигидрата оксалата кальция (ведделлита) и риска рецидивного камнеобразования в единственной почке [13].

Цитратная терапия препаратом Блемарен

Препарат Блемарен (Blemaren, Esparna GmbH, Германия) имеет принципиальное преимущество перед другими цитратными препаратами: в его составе лимонная кислота преобладает над соответствующей солью, значительную часть буферной функции выполняет гидрогенокарбонат калия. Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает их дальнейшую кристаллизацию. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению и назначать препарат в случаях, когда содержание калия в организме имеет клиническое значение [18].

Пероральный прием Блемарена обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислого до нейтрального или щелочного, без изменения кислотно-основного баланса крови. Суточная доза калия/цитрата натрия в 66–110 ммоль не оказывает влияния на уровень калия, натрия, кислорода, углекислоты и гидрогенокарбоната в крови. Цитрат связывает ионы кальция на всем пути – от желудочно-кишечного тракта, где он снижает всасывание кальция, до мочевых путей, где наблюдается самый сильный эффект ввиду наивысшей концентрации цитрата. Кроме того, стабилизируя растворы, цитрат препятствует про-

Таблица 1. Убыль веса смешанных камней *in vitro* в течение 14 суток

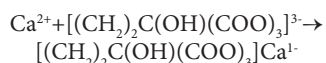
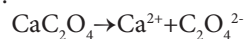
Состав камней	Убыль веса, вес.%
Вевеллит (ядро) + ведделлит	1,18
Вевеллит (ядро) + брушит	20
Карбонатапатит (ядро) + струвит	Не отмечена

Таблица 2. Убыль веса кальций-оксалатных камней *in vitro* в течение 14 суток

Состав камней	Убыль веса, вес.%
Ведделлит (периферия) + вевеллит (ядро)	1,18
Ведделлит (30%) + вевеллит (70%)	11,9
Вевеллит	12,4

цессам кристаллизации в моче. Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи повышает растворимость уратов, кальциатов и в первую очередь оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов и некоторых других солей, замедляет камнеобразование и способствует растворению (разрушению) уже сформировавшихся конкрементов. Лечение препаратами цитрата ведет к формированию высокорастворимых комплексов с кальцием, увеличивая тем самым ингибирующую активность мочи [14, 15, 19–21]. Доза Блемарена устанавливается индивидуально, в зависимости от достигнутой кислотности мочи. При уратных, кальций-оксалатных или смешанных уратно-оксалатных камнях значение pH мочи в течение суток следует поддерживать в пределах 6,2–6,8. Средние суточные дозы препарата колеблются в пределах 6–18 г, равномерно распределенные на два-три приема.

Растворение (разрушение) кальций-оксалатных камней с помощью калия/цитрата натрия основано на связывании иона кальция Ca^{2+} цитрат-ионом $[(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OH})(\text{COO})_3]^{3-}$ ($\lg K_{\text{уст}}=4,68$) в растворимое соединение с анионом $[(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OH})(\text{COO})_3]\text{Ca}^-$ согласно схеме¹:



На основании экспериментальных данных (совместные исследования проведены в Московском технологическом университете на кафедре материаловедения и технологии функциональных материалов и структур под руководством профессора Г.М. Кузьмичевой) можно сделать вывод о том, что действие Блемарена *in vitro* приводит к уменьшению твердости кальций-оксалатных камней (от 1400 до 900 НУ), возможно, за счет увеличения их «пористости». Во всех случаях на дифрактограммах фрагментов дезинтегрированных камней дифракционные отражения были явно малой интенсивности, но их расширение и сдвиг не выявлялись. Вероятно, это объясняется уменьшением степени кристалличности мочевых камней при обработке Блемареном [22]. Результаты по воздействию (убыль веса) калия/цитрата натрия (Блемарена) на камни различного фазового состава *in vitro* представлены в табл. 1 и 2.

Согласно данным табл. 1, эффективность калия/цитрата натрия (Блемарена) *in vitro* отмечена при однофазных кальций-оксалатных камнях (вевеллит, ведделлит) и многофазных (смешанных) кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камнях (вевеллит + брушит). При многофазных (смешанных) кальций-фосфатных и магний-фосфатных камнях (карбонатапатит + струвит) эф-

Урология

¹ Растворимое соединение, содержащее кальций, выводится из организма.



Таблица 3. Распределение пациентов по КТ-плотности камней (n = 30)

Средняя КТ-плотность камней, НУ	Количество пациентов, абс. (%)	
	до приема Блемарена	после приема Блемарена
700–1000	13 (43,3)	26 (86,7)
1000–1500	17 (56,7)	4 (13,3)

Таблица 4. Результаты цитратного литолиза препаратом Блемарен (n = 30)

Результат цитратного литолиза	Количество пациентов, абс. (%)
Уменьшение средней плотности	14 (46,7)
Уменьшение средней плотности, уменьшение объема камня	3 (10)
Уменьшение средней плотности, увеличение объема камня	6 (20)
Увеличение средней плотности, увеличение объема камня	7 (23,3)
Всего	30 (100)

эффективность Блемарена *in vitro* не установлена.

Из табл. 2 видно, что растворимость *in vitro* кальций-оксалатных камней повышается с увеличением содержания вевеллита в составе мочевого камня. Однако рентгенометрические данные мочевых камней до и после обработки препаратом Блемарен *in vitro* практически не изменились. Это может свидетельствовать о процессе растворения мочевых камней указанного состава без заметного химического взаимодействия или растворения рентген-аморфной части образца (либо химического взаимодействия с ней). Растворение (разрушение) затрудняется в случае твердого, компактного камня, рыхлые или «пористые» мочевые камни растворяются легче.

Клиническое применение препарата Блемарен

Нами проанализированы результаты клинического применения препарата Блемарен в виде водорастворимой шипучей таблетки у 30 пациентов с мочекаменной болезнью в возрасте от 33 до 62 лет. Распределение пациентов по структурной плотности мочевых камней представлено в табл. 3. Осуществлялся динамический контроль (размер, объем, структурность и плотность мочевых

камней) цитратной терапии Блемареном (*in vivo*) методом мультиспиральной компьютерной томографии с денситометрией в течение трех – шести недель (табл. 4). Проведение литолитической цитратной терапии позволило уменьшить среднюю плотность камня у 23 пациентов (уменьшение средней плотности отмечено в пределах 100–400 НУ). Однако у семи пациентов отмечено увеличение как средней плотности, так и объема камня.

Проведенный клинический анализ показал, что причины отрицательного результата (увеличение объема и плотности камня) цитратной терапии у семи пациентов заключались в следующем:

- использование препарата при преобладании в составе камня фаз (более 50%) с плотностью более 800 НУ;
 - невозможность стабилизации рН мочи в пределах 6,2–6,8.
- Таким образом, проведение цитратной терапии препаратом Блемарен перед ДЛТ позволяет:
- уменьшить структурную плотность камня;
 - изменить макро- и микроструктуру камня;
 - изменить кристаллизационные процессы за счет стабилизации рН мочи.

Клиническая оценка результатов цитратной терапии позво-

лила детализировать показания к назначению цитратных препаратов перед ДЛТ:

- смешанные камни (рентгеннеоднородные, рН < 6);
- средняя КТ-плотность более 800–1000 НУ;
- объем структур (вокселей) камня с плотностью до 800 НУ более 45–50%.

Обязательное условие цитратной терапии при подготовке к ДЛТ – комплексная противовоспалительная и антибактериальная терапия, поскольку возможен эффект бактериальной гипоцитратурии ввиду способности бактерий метаболизировать цитрат мочи [14–16]. Два повторных сеанса ДЛТ были выполнены четырем (13,3%) пациентам со средней плотностью камней более 1100 НУ из-за частичной дезинтеграции камня или формирования протяженной «каменной дорожки».

По нашему мнению, проведение цитратной терапии препаратом Блемарен при смешанных (рентгеннеоднородных) камнях перед ДЛТ повышает эффективность и снижает кратность повторных сеансов. Длительность цитратной терапии с целью подготовки к ДЛТ должна составлять не менее трех недель.

Выводы

Оценка данных цитратного литолиза с использованием препарата Блемарен показала, что проведение цитратной терапии позволяет уменьшить структурную плотность мочевого камня и благодаря стабилизации рН мочи изменить кристаллизационные процессы у больных мочекаменной болезнью.

Детализированы показания к назначению цитратных препаратов перед дистанционной литотрипсией:

- смешанные камни (рентгеннеоднородные, рН < 6);
- средняя КТ-плотность более 800–1000 НУ;
- объем структур камня с плотностью до 800 НУ более 45–50%. 🌐

Не держи камень в почках!

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**

ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®

применяется при камнях
в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных*



* При содержании оксалатов менее 25%

** По данным компании IMS за 2011 год

Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011.
Реклама

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru

esparma®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Литература

1. Дзеранов Н.К., Гришкова Н.В., Бойко Т.А., Голованов С.А. Условия проведения дистанционной литотрипсии при различном физико-химическом составе мочевых камней // Урология и нефрология. 1994. № 6. С. 10–13.
2. Кадиров З.А. Факторы, влияющие на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии при нефроуретеролитиазе, и оценка воздействия ударной волны на паренхиму почки: дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
3. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. и др. Зависимость результатов дистанционной ударно-волновой литотрипсии от химического состава камней // Актуальные проблемы урологии: материалы III Конгресса урологов Казахстана (25–26 мая 2000). Алматы, 2000. С. 87–88.
4. Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
5. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2017.
6. Michaels E.K., Fowler J.E. Extracorporeal shock wave lithotripsy for struvite renal calculi: prospective study with extended follow up // Endocrinol. 1991. Vol. 146. № 3. P. 728–732.
7. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И., Винаров А.З. Осложнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ). Профилактика и лечение. М.: Мультипринт, 2001.
8. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Рапопорт Л.М. и др. Blemaren-N (Esparma) for citrate therapy preliminary to ESWL // 1st International Consultation on Stone Disease. Paris (3–4 July 2001). Book of abstracts. № 63. P. 63.
9. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.-С.А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. М.; Тверь: Триада, 2006.
10. Roschin Y.V., Resnikov D.B., Momot N.V et al. // 1st International Consultation on Stone Disease. Paris (3–4 July 2001). Book of abstracts. № 57. P. 57.
11. Soyğür 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. Vol. 16. № 3. P. 149–152.
12. Дзюржак В.С., Савчук В.И., Желтовская Н.И. и др. Использование цитратной смеси Блемарен в лечении и профилактике кальций-оксалатного нефролитиаза // Урология. 2001. № 3. С. 65–70.
13. Ли Й.Х., Хуан В.Ц., Цай Е.Ю., Хуан Й.Х. Эффективность цитрата калия для медикаментозной профилактики камней в верхних мочевыводящих путях: среднесрочное динамическое исследование // Международный медицинский журнал. 2000. Т. 6. № 4. С. 330–336.
14. Butz M. Alkalizitrat-Therapie bei rezidivierender Kalzium-Urolithiasis // Urologe (B). 1987. Vol. 27. P. 95–99.
15. Butz M. Zitrat und Kalziumurolithiasis. Erlangen: perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, 1989.
16. Cicerello E., Merlo F., Gambaro G. et al. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients // J. Urol. 1994. Vol. 151. № 1. P. 5–9.
17. Ettinger B., Par C.Y., Citron J.T. et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis // J. Urol. 1997. Vol. 158. № 6. P. 2069–2073.
18. Сергиенко Н.Ф., Шапльгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза // Урология и нефрология. 1999. № 2. С. 34–36.
19. Dulce H.G., Dulce M., Butz M. Einfluss von Saure- und Basenbelastung auf die Harnzusammensetzung und Löslichkeitsverhältnisse // Fortschr. Urol. Nephrol. 1985. Vol. 23. P. 381.
20. Maisonneuve N., Horrent S., Azar R., Odou P. // 1st International Consultation on Stone Disease. Paris (3–4 July 2001). Book of abstracts. № 10. P. 10.
21. Poulsen P.B., Osther P.J., Hansen B.J., Smerud K.T. // 1st International Consultation on Stone Disease. Paris (3–4 July 2001). Book of abstracts. № 31. P. 31.
22. Букин В.И., Кузьмичева Г.М., Чабан Н.Г. и др. Изучение кинетики растворения нефролитов // Материалы международной научной конференции «Кинетика и механизмы кристаллизации». Иваново (12–14 сентября 2000). С. 155.

Modern Aspects of the Citrate Lytholisis

V.I. Rudenko¹, L.M. Rapoport¹, G.M. Kuzmichyova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Technological University

Contact person: Vadim Igorevich Rudenko, rudenko-vadim@rambler.ru

The clinical evaluation of the citrate lytholisis results with the use of the Blemaren drug (Blemaren, Esparma GmbH, Germany) showed that the citrate therapy allows to reduce the structural density of the stone and to modify crystallization processes in patients with urolithiasis by stabilizing pH of urine. In the research detailed indications were made for the citrate drug application before the extracorporeal shock wave lithotripsy in the case of mixed stones, which increases the efficiency and reduces the frequency of repeated sessions.

Key words: urolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, the density of urinary stones, citrate lytholisis, urate nephrolithiasis, Blemaren