

УДК 615.272.2

**ПРЕПАРАТЫ МИНЕРАЛЬНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ***¹М.Х. Кочкаров, ²А.М. Шевченко*

¹Медицинский колледж Кабардино-Балкарского государственного университета, г. Нальчик
²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

**MINERAL AND PLANT ORIGIN DRUGS FOR THE TREATMENT
AND PREVENTION OF UROLITHIASIS***¹M.H. Kochkarov, ²A.M. Shevchenko*

¹Medical College of Kabardino-Balkarian State University, Nalchik
²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of Volgograd State Medical University
of Russian Ministry of Health, Pyatigorsk
E-mail: murat-farma@mail.ru

В обзорной статье указаны причины и механизмы возникновения мочекаменной болезни (МКБ), способы предотвращения МКБ, методы хирургического лечения, дистанционной, контактной литотрипсии, а также медикаментозное лечение мочекаменной болезни с помощью тиазидных диуретиков, цитратных смесей, препаратов магния, витамина В₆ и фитопрепаратов. На основании анализа литературных данных дается заключение о возможности проектирования состава нового лекарственного средства с использованием нескольких систем воздействия: цитратного комплекса, фитоконпонентов, а также комплекса ионов магния с пиридоксина гидрохлоридом.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, цитрат калия, цитрат натрия, экстракт марены красильной, экстракт хвоща полевого сухой, хлорофилл, гуминовые кислоты.

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний по частоте распространения, госпитализированной заболеваемости и по месту среди наиболее частых хирургических заболеваний у больных, об-

The review points out the reasons and mechanisms of urolithiasis appearance, methods of its prevention, surgery, distant and contact lithotripsy, and drug treatment of urolithiasis with the use of thiazide diuretics, citric blend, magnesium drugs, vitamin B₆, and phytodrugs. On the basis of the literature data analysis there is a conclusion about the possibility of usage of several systems of impact: citric complex, phytocomponents, and the complex of magnesium ions with pyridoxine hydrochloride.

Keywords: urolithiasis, potassium citrate, sodium citrate, Rubia tinctorum extract, Equisetum arvense dry extract, chlorophyll, humic acids.

ращающихся в скорую помощь и поступающих экстренно в стационар.

МКБ во всем мире носит эндемический характер и занимает одно из важных мест в структуре урологической заболеваемости. Около 5-10 % всего населения Европы и

Северной Америки страдают уролитиазом [5, 10].

Под воздействием различного сочетания экзогенных, эндогенных и генетических факторов происходит нарушение метаболизма в биологических средах, что сопровождается повышением уровня камнеобразующих веществ (кальций, мочева кислота и т.д.) в сыворотке крови [14]. Повышение камнеобразующих веществ в сыворотке крови приводит к повышению их выделения почками, как основного органа, участвующего в поддержании гомеостаза, и к перенасыщению мочи [12]. В перенасыщенном растворе наблюдается выпадение солей в виде кристаллов, что может в дальнейшем служить фактором образования микролитов, а затем, за счет оседания новых кристаллов - образования мочевых камней. Однако моча часто бывает перенасыщена солями вследствие изменения характера питания или изменения климатических условий, но при этом образования конкрементов не происходит. Наличие только одного перенасыщения мочи недостаточно для образования конкремента. Для развития МКБ необходимы и другие факторы, такие как нарушение оттока мочи, инфекция мочевых путей и т. д. Кроме того, в моче присутствуют вещества, способствующие поддержанию солей в растворенном виде и препятствующие их кристаллизации - цитрат, магний, цинк, неорганический пирофосфат, гликозаминогликаны, нефрокальцин и т.д. [17].

Методы лечения больных мочекаменной болезнью разнообразны, но их можно разделить на две основные группы: консервативные и оперативные. Выбор метода лечения зависит от общего состояния больного, его возраста, клинического течения заболевания, величины и локализации камня, от анатомо-функционального состояния почки, стадии хронической почечной недостаточности. Ведущим в выборе тактики лечения является нарушение функции почки. Основное лечение мочекаменной болезни направлено на нормализацию обмена веществ и основывается на этиологии данной формы заболевания. Больным назначается адекватная диета, санаторно-

курортное лечение, лечение минеральными водами и другие разнообразные методы лечения с целью выведения конкрементов [10]

Несмотря на успехи консервативной терапии, нередко возникают осложнения, требующие решения о выборе метода оперативного лечения. Показанием к оперативному лечению является боль, изнуряющая больного, атаки пиелонефрита, гематурия, гидронефротическая трансформация почки. При коралловидном нефролитиазе к общепризнанным показаниям присоединяется прогрессирующее ухудшение функции почек. Выявленный на основании биохимических и радиоиммунологических методов первичный гиперпаратиреоз, являющийся одной из причин коралловидного нефролитиаза, подлежит обязательной хирургической коррекции путем паратиреоидэктомии [12]. Подобная тактика позволяет не только снизить частоту последующего рецидива камнеобразования, но и стабилизировать функцию почек. В качестве профилактики возможных послеоперационных инфекционных заболеваний мочевыводящих путей показан прием противомикробных препаратов широкого спектра действия [7, 8].

Технический прогресс позволил внедрить в практику методы дистанционного дробления камней, извлечения камней различными чрескожными методами. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) успешно применяется при камнях почек и мочеточников размерами до 25 мм. При показаниях перед ДЛТ возможно выполнение катетеризации почки, установка мочеточникового стента или пункционной нефростомы. На практике используются несколько типов литотрипторов, различающихся по способу генерации ударной волны: электромагнитный ("Литостар", "Модулит"), электрический разряд (Дорнье, "Урат-П") с применением пьезокристаллов (пьезолит), а также по способу наведения на камень с применением рентгеновского излучателя и ультразвуковой установки [4]. Быстрое и широкое распространение этот метод получил за счет неинвазивности и эффективности разрушения мочевых камней до частиц,

способных к самостоятельному отхождению. Проблема изучения и знания химического состава мочевых камней с внедрением ДЛТ приобрела большое значение [16].

Консервативная терапия, длительность которой определяется индивидуально, является одним из этапов в комплексном лечении больного. Поскольку одним из главных факторов, поддерживающих метаболическое состояние большинства солей в равновесии, является концентрация водородных ионов в моче (значение рН мочи в норме составляет 6,2 - 6,4), этот факт широко используется при проведении лечебных и профилактических мероприятий и, в частности, в диетотерапии. Хорошо известно, что белковая (животного происхождения) пища подкисляет мочу, а молочно-растительная подщелачивает ее. Разумным сочетанием или употреблением преимущественно той или иной пищи можно при необходимости успешно влиять на рН мочи [6]. Контроль рН мочи можно осуществлять не только в лаборатории, но и самостоятельно с помощью специальных индикаторных бумажных полосок, которые продаются в аптечной сети. Изменение рН мочи в течение суток достаточно вариabельно - рН может колебаться в широких пределах от 5,0 до 7,0. Эти изменения возникают преимущественно во время сна, когда употребление жидкости снижено, а также после приема пищи, которая подвергается последующему перевариванию. В начальных отделах ЖКТ происходит выделение кислоты в желудке и моча становится щелочной, но когда пища проходит в нижележащие отделы (тонкий кишечник) – происходят обратные изменения. Физическая активность, особенно напряженная и длительная, а также голодание приводят к образованию кислой мочи.

Медикаментозное лечение мочекаменной болезни.

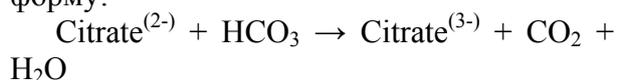
Тиазидные диуретики. Тиазиды снижают содержание кальция в моче, что приводит к уменьшению перенасыщения оксалатами и фосфатами кальция. Два двойных слепых рандомизированных проспективных и плацебо-контролируемых исследования (одно, включающее 25 больных,

получавших гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут, и второе, включающее 42 больных, получавших хлорталидон в дозе 25-50 мг/сут подтвердили значительное снижение частоты рецидивов через 3 года (25%) по сравнению с группами плацебо (55%). Интересно, что эти исследования проводились у пациентов, не разделенных на категории по содержанию литогенных ионов. Ответ на терапию не зависел от биохимических параметров мочи. С другой стороны, побочные эффекты этой терапии (часто дозозависимые), такие как импотенция, потеря калия, повышение уровня сывороточного холестерина и нарушение толерантности к глюкозе, отмечаются почти в 23 % случаев. Тиазидные диуретики (гипотиазид, индапамид) подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек. В дистальном извитом канальце существует также активный механизм реабсорбции для ионов кальция, регулируемый паратгормоном. Тиазиды увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, но механизм до конца не ясен. Предполагают, что он связан со снижением концентрации натрия в клетке из-за блокады входа натрия под влиянием тиазидов. Снижение уровня внутриклеточного натрия может усилить натрий-кальциевый обмен в базолатеральной мембране, а это способствует реабсорбции кальция. Применяют тиазиды при идиопатической гиперкальциемии. Необходимо помнить о возможности возникновения гипокалиемии, гиперурикемии. Критерий эффективности лечения - снижение или нормализация суточной экскреции кальция [1].

Цитратные смеси. Предназначены для сдвига рН мочи в щелочную сторону (6,2-6,8), что ведет к растворению уратных конкрементов, эффективность лечения 96-100% [15, 19].

Цитрат калия снижает насыщение мочи солями кальция, связывая кальций и уменьшая концентрацию ионов кальция. Благодаря ощелачивающему эффекту он повышает диссоциацию мочевой кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты, и уменьшает

склонность к образованию камней. Ощелачивающий эффект цитрата связан с фильтрацией его в проксимальном канальце. При физиологических значениях pH мочи цитрат может находиться в виде двух или трехвалентных ионов. Реабсорбции в проксимальном канальце подвергается преимущественно бивалентная форма и повышение pH в просвете канальцев связано с преобразованием бивалентной формы в менее реабсорбируемую трехвалентную форму:



Цитратные смеси выпускаются в виде гранулированного порошка и шипучих таблеток в комплекте с индикаторной бумажкой и контрольным календарем. Они представляют собой буферную систему, в которую входят лимонная кислота и ее трехзамещенные соли – цитрат натрия и цитрат калия. Эта система вследствие гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты определяет ощелачивающее действие данного препарата, создавая повышенную концентрацию ионов натрия и калия в моче. Необходимо помнить о возможности образования фосфатных и оксалатных камней на фоне приема цитратных смесей. Образование фосфатных камней связано с сильным ощелачиванием мочи (при повышении pH более 7,0), поэтому при pH более 7,0 дозу препарата необходимо уменьшить. Терапия цитратными смесями проводится в течение от 1 до 6 месяцев, при этом растворение камней мочевой кислоты происходит уже через 2-3 месяца. Критерием эффективности лечения и профилактики является повышение pH до 6,2-6,8 и литолиз конкрементов.

Снижение содержания кальция в моче в начальном периоде лечения цитратными смесями представляет многообещающее дополнительное преимущество этих препаратов. В предотвращении уролитиаза цитрат калия предпочтительнее цитрата натрия. При приеме цитратных смесей иногда встречаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как боли в эпигастрии, вздутие живота и диарея [11, 15].

Уралит У (Германия) не содержит углеводов и поэтому может быть назначен больным диабетом. В 100 г препарата содержится цитрата калия 46,5 г, цитрата натрия — 39,0 г, лимонной кислоты — 14,5 г. Выпускается в виде гранул и дозируется прилагаемой к упаковке ложечкой емкостью в 2,5 г. Гранулы растворяют в 1/2 стакана воды и в таком количестве выпивают после еды 4 раза в день. Перед приемом необходимо обязательно проверить pH мочи для коррекции доз препарата. Одновременно больные могут перорально получать патентованные препараты сложного действия (цистенал, пинабин, ниерон с ниероновым чаем и др.).

Блемарен, соруран, алкалит, солимок назначаются аналогично уралиту У, сроки лечения такие же. Алкализация мочи может проводиться и путем назначения большого количества щелочи. Назначение цитратных смесей можно сочетать с внутривенным введением до 500-1000 мл в сутки 1,4 % стерильного раствора двууглекислой соды или до 1 л 0,5 % раствора калия хлорида. Лечение цитратными смесями и препаратами может проводиться как профилактическое у больных после самостоятельного отхождения мочевых камней, состоящих из мочевой кислоты и ее солей, натриевой и аммония. Если pH мочи больного вечером ниже 6, то рекомендуют назначение ацетазоламида по 250 мл короткими нечастыми курсами [8].

Действие цитратов основано на угнетении аммоногенеза за счет инактивации глутаминазы, особенно фосфатзависимых, призванных синтезировать аммиак из глутамина и алкализировать. В результате нерастворимая кетоформа переходит в енольную растворимую форму мочевой кислоты за счет замещения во 2-м и 6-м положениях пуринового ядра карбонилана гидроксил. Далее образуется средняя соль мочевой кислоты в результате замещения водорода гидроксила калием, обладающая достаточно высокой растворимостью.

Препараты магния и витамина В₆. Лечение препаратами магния является наиболее оптимальным лечением при гипероксалурии у пациентов с высоким

уровнем рН и значительной экскрецией цитрата. Применение окиси магния связано с тем, что ионы магния связывают в моче до 40 % щавелевой кислоты. Оценка эффективности лечения основана на снижении или нормализации суточной почечной экскреции оксалатов. *Магния цитрат* является ингибитором кристаллизации оксалата кальция путем связывания катионом магния щавелевой кислоты, эффективность лечения при этом составляет 62%, одним из компонентов для сдвига рН мочи в щелочную сторону (6,2 – 6,8), а также антагонистом иона кальция.

Витамин В₆ после всасывания активируется в пиридоксальфосфат при участии рибофлавиновых ферментов путем фосфорилирования. Витамин В₆ - главный компонент ферментов переаминирования и дезаминирования аминокислот. При гиповитаминозе страдает обмен белков и наблюдается гипераминацидурия, оксалурия, вызванные нарушением обмена глиоксалевого кислоты и отрицательным азотным балансом. Витамин В₆ нормализует щавелевокислый обмен, эффективность лечения составляет 67%, однако совместный прием катиона магния и пиридоксина гидрохлорида доводит эффективность лечения при гипероксалурии до 91% [1].

Фитопрепараты. При мочекаменной болезни с лечебной и профилактической целью применяют ряд фитопрепаратов [3, 6, 17].

Экстракт марены красильной способствует разрыхлению почечных камней, в основном оксалатов и фосфатов, вызывает процесс размельчения и выведения конкрементов и песка из почек и мочевыводящих путей. Кроме того, экстракт марены красильной повышает тонус и усиливает перистальтические сокращения мускулатуры почечных лоханок и мочеточников, в то же время уменьшает спазмы, способствуя этим прохождению камней из почек и мочевыводящих путей. Использование экстракта марены в качестве одного из литических компонентов позволяет снизить дозировку цитратов натрия и калия, тем самым уменьшить нагрузку на сердечно-сосудистую систему.

Экстракт хвоща полевого сухой оказывает мочегонное, кровоостанавливающее, противовоспалительное, отхаркивающее и дезинфицирующее действие, повышает пролиферацию соединительной ткани, способствует регенерации ткани, стимулируют функцию коры надпочечников, оказывают общеукрепляющее действие. Основным фармакологическим действием хвоща полевого является диуретическая активность. Кроме того, экстракт хвоща полевого оказывает корригирующее действие на фосфорно-кальциевый обмен.

Флавоноиды, содержащиеся в листьях хвоща полевого, оказывают кровоостанавливающее действие. Важно, что этот процесс проходит по механизму укрепления стенок капилляров, не влияя при этом на осмотические показатели крови и не вызывая риск образования тромбозов. Таким образом, флавоноиды способны останавливать процесс гематурии, вызванный повреждением тканей конкрементом.

Кремний, содержащийся в значительном количестве в хвоще полевого, представлен органическими кремниевыми кислотами (до 80% от общей золы), выступающими защитниками коллоидов мочи. Таким образом, предотвращается образование новых камней, также положительно влияет на выщелачивание имеющихся конкрементов. Эта особенность органических соединений кремния способна сыграть важнейшую роль при лечении мочекаменной болезни [2, 9].

Комплексный растительный препарат «Олиметин» способствует отхождению мелких конкрементов, оказывая спазмолитическое, мочегонное и противовоспалительное действие. Препарат противопоказан при нарушении мочеотделения, острых и хронических гломерулонефритах, гепатитах, язвенной болезни желудка.

«Ависан» содержит комплекс веществ из плодов растения амми зубной. Оказывает выраженное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру мочеточников, уменьшает или снимает боли при почечной колике и способствует продвижению и отхождению камней.

«Пинабин» – 50%-ный раствор в персиковом масле тяжелых фракций эфирных масел, полученных из хвои сосны или ели. Обладает спазмолитическим и бактериостатическим свойством.

«Цистенал» оказывает спазмолитическое и мочегонное действие. Препарат противопоказан при остром и хроническом гломерулонефрите, мочекаменной болезни с нарушением функции почек, язвенной болезни желудка. При воспалительных процессах в мочевых путях, помимо назначения антибактериальных средств, применяют отвар травы хвоща полевого [10].

Таким образом, исходя из приведенных литературных данных, при проектировании состава лекарственного средства, необходимо использовать несколько систем воздействия: цитратный комплекс (цитраты натрия и калия), фитоконпоненты (экстракты марены красильной и хвоща полевого), а также комплекс ионов магния с пиридоксина гидрохлоридом. Данное сочетание потенциально будет способно в значительной степени облегчить растворение и

отхождение небольших конкрементов, ускорит реабилитацию пациентов, после процедуры ударно-волновой литотрипсии, а также будет эффективным средством для превентивной терапии мочекаменной болезни.

Наиболее оптимальная лекарственная форма для комбинации перечисленных компонентов – быстрорастворимые таблетки, которые обеспечивают наиболее полный и быстрый терапевтический эффект, компактны и удобны в применении и, что немаловажно, могут быть использованы пациентом самостоятельно. Целесообразность использования шипучих быстрорастворимых таблеток диктуется также необходимостью введения действующих компонентов в виде раствора, т.к. при лечении МКБ требуется прием определенного объема жидкости. Учитывая то, что масса ингредиентов в шипучих таблетках может быть значительно больше, чем в традиционных, а также их скорректированный вкус, они являются весьма перспективными для использования в указанном направлении.

Библиографический список

1. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. – М.: Ремедиум, 2001. – 821 с.
2. Гильмутдинов, А.Р. Фитоконплексы в восстановительном лечении больных с мочекаменной болезнью после литотрипсии / А.Р. Гильмутдинов, Б.Р. Гильмутдинов, И.Р. Мусин // Курортные ведомости. – 2011. – №5. – С. 42-44.
3. Заболевания мочевыделительной системы: монография / А.Г.Хасанов, К.А. Пупыкина, Н.В. Кудашкина и др. //Фитотерапия заболеваний мочевыделительной системы. – Уфа, 2010. – С. 48-73.
4. Коцарь, А.Г. Прогнозирование эффективности дистанционной ударно-волновой литотрипсии и методов литокINETической терапии у больных с мочекаменной болезнью / С.Д. Долженков, А.Г. Коцарь, В.В. Пахомов и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11. – №1. – С 273-276.
5. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения / Под ред. Ю. Г. Аляева. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2010. — 216 с.
6. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). – М., 2010– С. 119–121.
7. Мусин И.Р. Новые подходы в профилактике и реабилитации больных с мочекаменной болезнью после дистанционной литотрипсии с применением нового растительного сбора // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – №1. – С. 47-49.
8. Мусин И.Р. Оптимизация восстановительного лечения больных с мочекаменной болезнью после дистанционной литотрипсии с применением фитоконплексов, лазеротерапии и лечебной физкультуры // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – №4. – С. 35-37.

9. Мочекаменная болезнь: монография / А.Г. Хасанов, К.А. Пупыкина, Н.В. Кудашкина и др. // Фитотерапия в урологии. – Уфа, 2011. – С. 61-75.
10. Неймарк, А. И. Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: рук. / А. И. Неймарк, Б. А. Неймарк, И. В. Каблова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 224 с.
11. Пат. РФ № 2469713 МПК: А61К31/01, А61К35/08, А61Р13/04. Состав для лечения больных мочекаменной болезнью / Шпейзер Г.М. (RU), Хуторянский В.А. (RU), Родионова В.А. (RU), Минеева Л.А. (RU), Смирнов А.И. (RU); заявл. 12.01.2011; опубл. 20.12.2012.
12. Пат. 2316275 Россия, МПК7 А61В17/22, А61В17/225. Способ лечения больных нефролитиазом с крупными и караловидными камнями / Олефир Ю.В. (Россия). – № 2006112160/14; заявл. 13.04.2006; опубл. 10.02.2008.
13. Патент РФ № 2419427 от 27.05.2011г. Способ профилактики и комплексного лечения уролитиаза после дистанционной литотрипсии / Хасанов А.Г., Пупыкина К.А., Нуртдинов М.А., Мусин И.Р.
14. Современные представления об этиопатогенезе и принципах лечения мочекаменной болезни / Н.К. Дзеранов, О.В. Константинова, Д.А. Бешлиев, П.С. Бутин // Фарматека. – 2005. – № 11. – С.47 – 52.
15. Сергиенко, Н.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза / Н.Ф. Сергиенко, Л.В. Шаплыгин, С.Ф. Кучиц // Урол. и нефрол. – 1999. – № 2. – С. 34 – 36.
16. Темуров, З.А. Анализ результатов различных методик дезинтеграции камней мочеочника / З.А. Темуров, Л. Сайдуллоев, Б. Хасанов // Здоровоохранение Таджикистана. Душанбе. – 2011. – №3. – С. 377-379.
17. Хасанов, А.Г. Изучение возможности использования лекарственных растений в комплексном лечении мочекаменной болезни / А.Г.Хасанов, К.А. Пупыкина, И.Р. Мусин // Материалы II Российского фитотерапевтического съезда, М. 2010. – С.88-89.
18. Хасанов, А.Г. Способ профилактики и комплексного лечения уролитиаза после дистанционной литотрипсии с применением нового растительного сбора / А.Г. Хасанов, А.Р. Гильмутдинов, И.Р. Мусин // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 77-й Рос. науч. конф. студентов и молодых ученых. – Уфа, 2012. – С.70-71.
19. Lojanapriwat B., Tanthanuch M., Pripathanont C. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy // International Braz. J. Urol. 2011. Vol. 37, №5. P. 611-616.

* * *

Кочкаров Мурад Хасанбиевич – преподаватель медицинского колледжа Кабардино-Балкарского государственного университета. Область научных интересов: технология и исследование лекарственных средств, используемых для лечения уролитиаза. E-mail: murat-farma@mail.ru

Шевченко Александр Михайлович – доктор фармацевтических наук, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: разработка и исследование быстрорастворимых лекарственных форм, технология таблеток, гранул, пеллет. E-mail: nplfarmak-50@yandex.ru