

Досвід застосування екстракту *Tribulus terrestris* у корекції гіпероксалурії

О.О. Строй

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Метою представленого дослідження було вивчення дієвості екстракту *Tribulus terrestris* у корекції гіпероксалурії. Проаналізовано ефективність лікування 39 хворих (контрольна група), яким здійснювали заходи метафілактики сечокам'яної хвороби та призначали дієтотерапію, та 37 хворих, яким, окрім заходів метафілактики та дієтотерапії, проводили лікування препаратом Трібестан, створеним на основі екстракту *Tribulus terrestris* у дозі по 1 таблетці 3 рази на день *per os*.

Установлено, що через 2 міс від початку лікування частка пацієнтів з відсутністю оксалурії у групі лікування екстрактом *Tribulus terrestris* була статистично значущо вищою, ніж у контрольній групі (34,4% проти 20,5% відповідно, $p < 0,05$). Ще більш суттєва відмінність за досліджуваним показником між обома групами відзначається через 3 міс від початку лікування (64,9% проти 28,2%, $p < 0,05$).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про ефективність та безпечність лікування екстрактом *Tribulus terrestris* на фоні дієтотерапії пацієнтів з гіпероксалурією, що забезпечує суттєво вищий відсоток досягнення бажаного результату в порівнянні з випадками, коли застосовували лише дієтотерапію.

Ключові слова: гіпероксалурія, екстракт *Tribulus terrestris*, сеча.

У нормі сечовидільна функція нирок забезпечує постійне та повне вивільнення ниркової порожнини від продуктів екскреції. Проте, якщо з різних причин збільшується концентрація окремих складових сечі та/або ж виникають анатомічні перепони її відтоку (так звана обструкція сечовивідних шляхів), тоді створюються передумови до каменеутворення із можливим наступним формуванням конкрементів нирок та розвитком сечокам'яної хвороби (СКХ) [11]. В основі зміни концентрації сечі є дисметаболическі нефропатії – велика група захворювань нирок різноманітної етіології та патогенезу, що зумовлені первинними порушеннями обміну речовин. У результаті порушень обміну щавлевої кислоти виникає так звана гіпероксалурія (оксалатно-кальцієва кристалурія), що в свою чергу спричинює формування спочатку дрібних, асимптомних, а потім – великих та клінічно значущих конкрементів нирок. Оксалурія (з грец. *oxalis* – «щавель», *uron* – «сеча») – захворювання, зумовлене підвищеним вмістом в сечі щавлевокислого кальцію, який виділяється разом з нею у вигляді кристалів.

Залежно від характеру дієти добова екскреція оксалатів з сечу у нормі коливається в межах 10–40 мг (0,1–0,45 ммоль за добу). У випадках зростання цього показника понад 40–45 (0,45–0,5 ммоль) за добу мова йде про наявність клінічної гіпероксалурії. У медицині виділяють первинну оксалурію і вторинну гіпероксалурію. Первинна оксалурія носить спадковий характер, в той час як вторинна виникає внаслідок споживання людською продуктів, що містять щавлеву кислоту, її солі [9].

Оксалурія пов'язана з порушенням мінерального обміну в організмі людини, а також з недостатньою роботою кишечника та посиленням всмоктування кальцію в кров. Випадання щавлевокислого кальцію в осад пояснюється нестачею магнію. Під час визначення вітамінного балансу в організмі при оксалурії спостерігається знижений вміст вітамінів А, В₆.

Етіологія гіпероксалурії характеризується різноманітністю. Причиною даного патологічного стану можуть бути як спадкові порушення (первинна гіпероксалурія), так і різні патологічні процеси у травному тракті, аліментарний фактор (вторинна гіпероксалурія). При вторинній гіпероксалурії спостерігається збільшення абсорбції оксалатів у кишечнику або ж підвищення синтезу ендогенних оксалатів з різних причин [5]. Основними причинами розвитку гіпероксалурії вважають:

- переважно спадкове порушення функції ферментів, що впливають на процеси всмоктування щавлевокислого кальцію та його екскреції;
- вживання з їжею надмірної кількості оксалатів (ревін, щавель, шоколад, какао, перець);
- захворювання травного тракту хронічного характеру (наслідки оперативних втручань на кишечнику, хвороба Крона, хронічні коліти та ін.);
- нестача вітамінів А та В₆, надмірне вживання аскорбінової кислоти.

На думку Т. Meschi та співавторів (2012), дієта з обмеженням фруктів і овочів та, навпаки, з надлишком білкових, жиромісних продуктів, цукру і солі призводить до розвитку оксалатного нефролітазу. Спричинює каменеутворення і систематичне вживання рідини у незначній кількості протягом доби [7].

У великій кількості пацієнтів, які звертаються на прийом до лікаря-уролога, присутні скарги на дизуричні розлади, зумовлені відходженням вздовж сечовивідних шляхів дрібних фрагментів оксалатів діаметром до 0,3 мм, відомих як «солі». Зазвичай, у таких хворих під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявляють характерні гіперехогенні включення у порожнинній системі нирок, які, проте, не можна вважати конкрементами (мал. 1). Наявність цих змін у нирках, поєднана із результатами досліджень загального аналізу сечі, що демонструє оксалурію, є причиною занепокоєння у відповідних пацієнтів та спонукає до пошуку методів корекції гіпероксалурії. Водночас очевидним є ризик каменеутворення у нирках на фоні збільшення концентрації оксалатів у екскретованій ними сечі.

Нещодавно з'явилися поодинокі повідомлення про можливий вплив вживання складових екстракту *Tribulus terrestris* на процеси, що знаходяться в основі оксалурії. А. Aggrawal та співавтори у 2012 р. встановили, що біомолекули специфічного протеїну ТТР з молекулярною масою ~ 60 kDa, який міститься у екстракті *Tribulus terrestris*, здійснюють антилітичні ефекти, подібні тим, які притаманні каротиноїд-розщеплювальній діоксигеназі-7 (Carotenoid cleavage dioxygenase 7, CCD7) [3].

На вітчизняному фармацевтичному ринку екстракт *Tribulus terrestris* представлений у вигляді оригінального препарату Трібестан (Софарма, Болгарія), що є сухим екстрактом ягідців сланків (1 таблетка 250 мг містить не менше 112,5 мг фурастанолових сапонінів).

Мета дослідження: встановлення ефективності екстракту *Tribulus terrestris* у корекції гіпероксалурії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були залучені 76 хворих з гіпероксалурією, що звернулись у клініку з приводу відповідних змін у резуль-

татах загального аналізу сечі. Усім хворим було проведено УЗД нирок, під час якого виявлялись характерні для дисметаболических нефропатій зміни – наявність у порожнинній системі нирок дрібних ехопозитивних включень діаметром до 0,3 мм.

Хворі з виявленими під час дослідження конкрементами нирок у дослідження не включались.

Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 (n=39), у якій здійснювали заходи метафілактики СКХ та призначали дієтотерапію, та група 2 (n=37), у якій окрім заходів метафілактики СКХ та дієтотерапії проводили лікування препаратом Трібестан, створеним на основі екстракту *Tribulus terrestris* у дозі 1 таблетка 3 рази на добу per os.

Оцінювали результати загального аналізу сечі в обох групах через 3 міс лікування. Кінцевою метою дослідження вважали відсутність оксалурії за результатами мікроскопічного дослідження сечі.

Дієта досліджуваних характеризувалась повним виключенням з раціону їжі, що містить у своєму складі щавлеву кислоту (ревінь, інжир, шпинат, какао, щавель тощо), наваристих м'ясних супів, жирних продуктів, бульйонів, копченостей, прянощів, солінь, маринадів та гострих приправ. Масло дозволяли споживати в незначній кількості. Страви готували з додаванням оливкової олії [8]. Паралельно усім хворим призначали вітаміни А та Е (аевіт) та комплекс вітамінів В₁ і В₆ та було рекомендовано споживати не менше 2,0 л рідини на добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час лікування препаратом Трібестан у жодного з пацієнтів не виникло будь-яких побічних ефектів.

Відсоток пацієнтів, у яких була відзначена відсутність оксалурії під впливом лікування екстрактом *Tribulus terrestris* та цей показник у контрольній групі через 1, 2 та 3 міс лікування представлено у таблиці.

Як видно з даних таблиці, через місяць після початку лікування частки пацієнтів, у яких припинилась оксалурія, у групі лікування та контрольній групі суттєво не відрізнялись (13,5% проти 15,4% відповідно, $p>0,05$). Водночас, уже через 2 міс від початку лікування частка пацієнтів з відсутністю оксалурії у групі лікування екстрактом *Tribulus terrestris* була статистично значущо вищою, ніж у контрольній групі, яка застосовувала дієтотерапію (34,4% проти 20,5% відповідно, $p<0,05$). Ще більш суттєва відмінність за досліджуваним показником між обома групами відзначається через 3 міс від початку лікування (64,9% проти 28,2%, $p<0,05$).

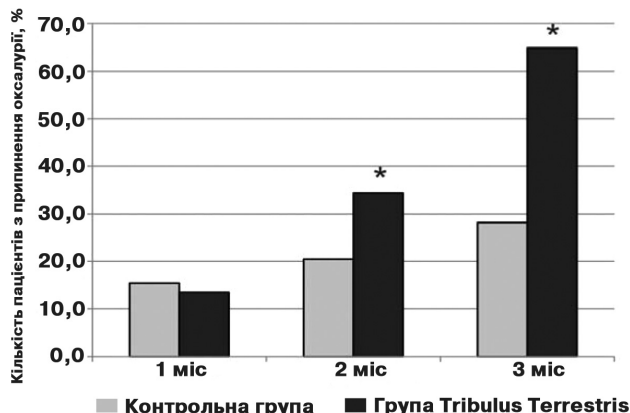
Отримані результати наочно відображені на мал. 2.

Схильність до каменеутворення у порожнинній системі нирок спонукає лікаря-уролога до активної лікувальної тактики, скерованої на попередження розвитку та рецидивування СКХ. З цією метою широко застосовують заходи метафілактики уролітіазу, медикаментозну, дієто-, бальнео- та фітотерапію за індивідуальними схемами та з урахуванням хімічного складу конкрементів [1].

Принципово новий підхід до комплексу заходів, спрямованих на попередження розвитку оксалатного уролітіазу, може з'явитися з урахуванням здатності складових *Tribulus terrestris* впливати на зазначені процеси. Докладно механізм впливу екстракту *Tribulus terrestris* на метаболізм оксалатів вивчили А. Aggarwal та співавтори у 2010 р. Вивчаючи in vitro



Мал. 1. Ультразвукові зображення нирки, характерні для дисметаболических нефропатій. У зоні порожнинної системи нирки візуалізуються дрібні гіперехогенні ділянки без акустичної тіні



Мал. 2. Відмінності між частотою припинення оксалурії у досліджуваних групах протягом терміну спостереження

процеси формування кристалів оксалату кальцію та ушкодження оксалатами культивованих культур клітин ниркового епітелію (normal rat epithelial derived renal tubular epithelial, NRK 52E), було встановлено, що екстракт *Tribulus terrestris* не лише сповільнює процеси нуклеації та росту кристалів оксалату кальцію, але й запобігає оксалат-індукованому ушкодженню клітин NRK 52E. Було встановлено суттєве зменшення під впливом *Tribulus terrestris* концентрації у клітинах NRK 52E вільної лактат-дегідрогенази, а, як відомо, саме концентрація цього ферменту є маркером ушкодження клітин [2].

Цікаве дослідження було проведено S. Giardina та співавторами у 2014 р., котрі in vitro вивчали здатність бактерій-пробіотиків до впливу на метаболізм оксалатів. Після вивчення біологічних ефектів 11 штамів *Lactobacilli* та *Bifidobacteria* було продемонстровано, що штами бактерій *Lactobacillus plantarum* PBS067, *Lactobacillus acidophilus* LA-14, *Bifidobacterium breve* PBS077, *Bifidobacterium longum* PBS078 можуть вважатися природними агентами, що можуть застосовуватись у корекції гіпероксалурії, а також в усуненні запальних проявів, зумовлених акумуляцією оксалатів у сечовивідних шляхах [4]. Разом із отриманими результатами вивчення впливу екстракту *Tribulus terrestris* можливість застосування наведених штамів лактобактерій також відкривають принципово нові перспективи у лікуванні та метафілактиці оксалатного нефролітіазу.

D. Sangeeta та співавтори у 1994 р., проводячи дослідження in vivo одними з перших виявили здатність екстракту

Кількість пацієнтів з припиненням оксалурії в обох досліджуваних групах

| Термін лікування | 1 міс | | 2 міс | | 3 міс | |
|---|-------|------|-------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Припинення оксалурії | | | | | | |
| Група <i>Tribulus terrestris</i> , n=37 | 5 | 13,5 | 12 | 34,4 | 24 | 64,9 |
| Контрольна група, n=39 | 6 | 15,4 | 8 | 20,5 | 11 | 28,2 |
| p | >0,05 | | <0,05 | | <0,05 | |

Tribulus terrestris до зменшення екскреції оксалатів із сечею [10]. Автори вивчали метаболізм оксалатів у організмі піддослідних тварин, яким у раціон додавали гліколат натрію, що спричиняє гіпероксалурию завдяки збільшенню синтезу у печінці оксалат-продуковувальних ензимів таких, як гліколат-оксидаза (glycolate oxidase, GAO), гліколат-дегідрогеназа (glycolate dehydrogenase, GAD) та лактат-дегідрогеназа (lactate dehydrogenase, LDH). Гліколат натрію також спричиняє зменшення активності лактат-дегідрогенази у нирках, що, в свою чергу, сприяє оксалатному уролітіазу. Дослідниками було встановлено, що додавання у раціон даним тваринам екстракту *Tribulus terrestris* припиняє гліколат-індуковані ефекти та призводить до зменшення екскреції оксалатів з сечею. Також було вивчено механізм, завдяки якому здійснювались антилітотичні ефекти *Tribulus terrestris*, а саме зниження активності у печінці GAO та GAD, а також підвищення активності у нирках ізоензиму LDH-5.

За даними Р. Камбої та співавторів (2011), вживання екстракту *Tribulus terrestris* піддослідними тваринами призводить до зменшення у них індукованої гіпероксалуриї. Досліджуваних було розподілено на 3 групи: контрольна група, група застосування етилен-гліколю, який спричиняє гіпероксалурию, та група одночасного вживання етилен-гліколю і екстракту *Tribulus terrestris*. Дослідження тривало протягом 7 тиж. Було встанов-

лено, що в порівнянні з групою штучно викликаній вживанням етилен-гліколю гіпероксалуриї, у групі етилен-гліколь+*Tribulus terrestris* спостерігалось зменшення екскреції з сечею оксалатів, фосфатів та іонів кальцію, разом зі зниженням рівнів маркерів оксидативного стресу, спричиненого гіпероксалуриєю [6].

Порівнюючи наведені літературні дані, очевидним стає вплив складових екстракту *Tribulus terrestris* на загальний метаболізм оксалатів *in vitro* та *in vivo*. Водночас, доказова база ефективності лікування пацієнтів на даний час є недостатньою. Представлені власні дані наочно демонструють наявність позитивних змін загального аналізу сечі під впливом проведеного лікування 37 хворих у порівнянні з контрольною групою.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати про ефективність та безпечність лікування екстрактом *Tribulus terrestris* на фоні дієтотерапії пацієнтів з гіпероксалуриєю, що забезпечує суттєво вищий відсоток досягнення бажаного результату в порівнянні з випадками, коли застосовували лише дієтотерапію. Для розроблення схем лікування необхідне проведення подальших досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів та тривалими термінами спостереження.

Опыт использования экстракта *Tribulus terrestris* в коррекции гипероксалурии А.А. Строй

Целью представленного исследования было изучение действенности экстракта *Tribulus terrestris* в коррекции гипероксалурии. Проанализирована эффективность лечения 39 больных (контрольная группа), которым осуществляли мероприятия метафилактики мочекаменной болезни и назначали диетотерапию, и 37 больных, которым помимо мер метафилактики и диетотерапии проводили лечение препаратом Трибестан, созданным на основе экстракта *Tribulus terrestris* в дозе по 1 таблетке 3 раза в день *per os*.

Установлено, что через 2 мес от начала лечения доля пациентов с отсутствием оксалурии в группе лечения экстрактом *Tribulus terrestris* была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (34,4% против 20,5% соответственно, $p < 0,05$). Еще более существенное отличие по исследуемому показателю между обеими группами отмечается через 3 мес от начала лечения (64,9% против 28,2%, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют утверждать об эффективности и безопасности лечения экстрактом *Tribulus terrestris* на фоне диетотерапии пациентов с гипероксалурией, что обеспечивает существенно более высокий процент достижения желаемого результата по сравнению со случаями, когда применяли только диетотерапию.

Ключевые слова: гипероксалурия, экстракт *Tribulus terrestris*, моча.

Experience of using the plant extract *Tribulus terrestris* in hyperoxaluria correction A.A. Stroy

The aim of the presented study was to investigate the effectiveness of *Tribulus terrestris* extract in the correction of hyperoxaluria. The effectiveness of treatment of 39 patients (control group), which held measures of metaphylaxis and diet therapy and 37 patients who in addition to abovementioned measures were treated by Tribestan, a plant *Tribulus terrestris* extract.

It was stated that after 2 months of treatment the proportion of patients with absence of oxaluria in *Tribulus terrestris* group was statistically significantly higher than in the control group (34,4% vs 20,5%, respectively, $p < 0,05$). An even more significant difference for the studied parameters between the two groups was observed after 3 months of treatment (64,9% vs 28,2%, $p < 0,05$).

Thus, the results of presented study suggest the efficacy and safety of an extract of *Tribulus terrestris* treatment on the background diet in patients with hyperoxaluria, which provides significantly higher percentage of achieving the desired result compared to the cases when applied only a diet.

Key words: hyperoxaluria, *Tribulus terrestris* extract, urine.

Сведения об авторе

Строй Александр Алексеевич – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Черненко В.В. Мочекаменная болезнь: пути усовершенствования противорецидивного лечения // Здоров'я України, 2007; 18. – С. 62–63.
- Aggarwal A, Tandon S, Singla SK, Tandon C. Diminution of oxalate induced renal tubular epithelial cell injury and inhibition of calcium oxalate crystallization *in vitro* by aqueous extract of *Tribulus terrestris*. *Int Braz J Urol*. 2010 Jul-Aug;36(4):480–8; discussion 488, 489.
- Aggarwal A, Tandon S, Singla SK, et al. A novel antilithiatic protein

- from *Tribulus terrestris* having cytoprotective potency. *Protein Pept Lett*. 2012 Aug;19(8): 812–9.
- Giardina S, Scilironi C, Michelotti A, et al. *In vitro* anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci*. 2014 Mar;79(3): M384–90.
- Harper J, Mansell M.A. Treatment of enteric hyperoxaluria. *Postgrad Med J*. Mar 1991; 67(785): 219–222.
- Kamboj P, Aggarwal M, Puri S, et al.

- Effect of aqueous extract of *Tribulus terrestris* on oxalate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Nephrol*. 2011 Jul;21(3):154–9.
- Meschi T, Nouvenne A., Ticinesi A. et al. Dietary habits in women with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis *Journal of Translational Medicine*, 2012, 10:63
- Nouvenne A, Meschi T, Guerra A, et al. Diet to reduce mild hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium oxalate stone formation: a pilot study. *J Urol*, 2009, 73:725–730.

- Robijn S, Hoppe B, Vervaeke A. et al. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney International*. 2011; 80: 1146–1158.
- Sangeeta D, Sidhu H, Thind SK, et al. Effect of *Tribulus terrestris* on oxalate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol*, 1994 Oct; 44 (2):61–6.
- Stoller M.L. *Urinary Stone Disease / in Smith & Tanagho's General Urology 18th Edition / Mc Aninch J.W., Lue T.F. // The McGraw-Hill Companies Inc, 2013. – P. 249–280.*

Статья поступила в редакцию 05.02.2015