

УДК 616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71

Т. І. Єрмоленко

Національний фармацевтичний університет

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БУФЕРНИХ ЗАСОБІВ У ЛІКУВАННІ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

*У теперішній час фармакологія вивчає і розробляє способи медикаментозної корекції порушень функцій органів і систем, у тому числі і функції нирок через вплив на активність клітинних систем енергопродукції – мітохондрій. Засобами, що оптимізують функції мітохондрій органів і тканин, залучених у патологічний процес, є регулятори енергетичного обміну, які містять субстрати циклу трикарбонових кислот (лимонної, буштинової) та їх солі або їхні композиції з біофлавоноїдами. У статті представлені фармакодинамічні особливості цитратних і сукцинатних буферних комплексів в ефективному лікуванні та профілактиці сечокам'яної хвороби.*

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба; цитратні та сукцинатні буферні комплекси; реакція сечі; літоліз конкрементів

### ВСТУП

Сечокам'яна хвороба (СКХ), нефролітаз – найбільш поширене урологічне захворювання, пов'язане з утворенням у збірній системі нирок кристалізованих солей, що утворюють конкременти, яке характеризується частим рецидивуванням. Хворі на СКХ складають 30-45 % всіх урологічних хворих.

Збільшення з роками рівнів захворюваності та поширеності патології стосується всіх верств населення, і у зв'язку з цим вирішення цієї проблеми набуває медико-соціального характеру. Відзначено тенденцію збільшення числа урологічних операцій при СКХ, які носять паліативний характер, що веде до нагромадження в країні осіб працездатного віку, котрі складають групу підвищеного ризику виходу на інвалідність [3].

Обструкція верхніх сечових шляхів (ВСШ) сечовими конкрементами призводить до значних змін уродинаміки з розвитком стазу сечі в ВСШ і каналцевої системі нефронів, а також розвитком внутрішньомискової гіпертензії. Це спричиняє порушення мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, ішемії ниркової тканини і патологічні зміни в метаболізмі клітинних структур. Ступінь порушення функції нирки залежить від того, чи є гостра обструкція ВСШ повною або частковою, одно- або двосторонньою, чи супроводжується вона інфекційним процесом, а також від термінів і способів її усунення. При збереженні обструкції нирковий кровообіг прогресивно погіршується, результатом чого є ішемія і загибель нефронів [2].

Таким чином, значні порушення уродинаміки при гострій обструкції ВСШ з розвитком сечового стазу

і внутрішньомискової гіпертензії спричиняють виникнення виражених гемодинамічних розладів нирки. Порушення внутрішньониркового кровотоку викликають комплекс патофізіологічних реакцій, результатом яких є пошкодження ниркової паренхіми, що зумовлює розвиток системних метаболічних порушень, вторинного запального процесу в нирковій тканині і стійкої втрати функції нирки (Білий Л. Є., 2009, 2010).

Тому гостро стоять питання профілактики, раннього виявлення і своєчасного лікування нефролітазу, станів і захворювань, що призводять до розвитку СКХ, і підвищення ефективності протирецидивного лікування.

Методи лікування хворих на СКХ можна розділити на дві основні групи: консервативні та оперативні. Вибір методу залежить від загального стану хворого, його віку, від клінічного перебігу захворювання, величини та локалізації каменя, від анатомо-функціонального стану нирки. Консервативна терапія не розглядається як альтернатива видалення каменя сучасними методами оперативного лікування, а є одним з етапів комплексного лікування МКБ, що включає застосування лікарських препаратів на основі буферних комплексів, які злужнюють сечу [1].

Сеча є біологічно активним середовищем, яке знаходиться у нестабільному стані. В нормі сеча являє собою пересичений сольовий розчин, що знаходиться в стані динамічної рівноваги. Встановлено, що низка речовин, таких як гіпурова кислота, ксантин, хлорид натрію, цитрати, солі магнію, неорганічний пірофосфат, неорганічні іони цинку, марганцю, кобальту та інші впливають на колоїдну стабільність сечі, сприяють підтримці солей в розчинному стані і пере-

шкоджають їх кристалізації. Так, у результаті цього в сечі створюється досить стійка колоїдно-кристалічна система, що перешкоджає кристалізації солей в певному інтервалі рН (6,5-7,2). При зміні рН сечі і перенасиченні її солями виникає дисбаланс, наслідком котрого є кристалізація солей, агрегація кристалів з утворенням макролітів з подальшим формуванням конкрементів. У більшості випадків сечокисла, кальцій-оксалатна і кальцій-фосфатна форми СКХ характеризуються відповідними значеннями рН сечі. Так, при сечокиислому уролітіазі рН сечі менше або дорівнює 5,5; при кальцій-оксалатній формі захворювання рН сечі знаходиться в межах 5,5-6,5; при кальцій-фосфатній формі значення перевищують 7,0 [15].

Відомо, що однією з найважливіших вимог до засобів уролітолітичної дії є наявність у них буферних властивостей, тобто спроможності протягом певного часу утримувати рН сечі у межах, що дає реальну можливість провести корекцію рН сечі і створити умови для виділення надлишку солей, які беруть участь у формуванні конкрементів і розчиненні дрібних конкрементів [6].

Розуміння патогенезу уролітіазу скеровувало науковців протягом багатьох років на пошук механізму злужнення сечі та розчинення конкрементів. Ще у 1549 р. Мікельанжело за рекомендацією свого лікаря розчиняв камені у своїх нирках шляхом споживання лужної води з джерела Ф'юджі. Ця вода до сьогоднішнього часу рекомендована для лікування та профілактики сечокиислого літіазу.

Багато хімічних розчинів були використані для злужнення сечі, однак найбільшим їх недоліком була нестабільність у разі тривалого зберігання. У 1965 р. відбулася революційна подія у лікуванні каменів сечової кислоти. За ініціативи професора Алкена-батька фірмою Dr. Madaus & Co був розроблений препарат у вигляді суміші лимонної кислоти, цитрату калію та натрію під назвою Ураліт-У. При застосуванні всередину цей препарат змінював реакцію сечі і дозволяв успішно розчинити переважну більшість каменів сечової кислоти. До сьогодні цей препарат широко використовується не тільки з метою злужнення сечі для лікування та профілактики сечокиислого літіазу, а й при інших захворюваннях, за яких відзначається зниження кислотно-лужного стану сечі чи крові [12].

На фармацевтичному ринку України також присутній препарат Блемарен, який у складі має суміш лимонної кислоти, калію гідрокарбонату та натрію цитрату. В результаті встановлення оптимального значення рН сечі при прийомі препаратів які містять буферний комплекс, створюються сприятливі умови для припинення росту та розчинення сечокислих і змішаних конкрементів. Препарати з буферним комплексом знижують секрецію іонів кальцію шляхом стимулювання екскреції ендогенного цитрат-іону, усуваючи при цьому умови для утворення конкрементів,

що містять кальцій, які становлять більшу частину всіх конкрементів при СКХ. У результаті метаболізму цитрату (солі сильного лугу і слабкої кислоти) відбувається злужнення сечі, при цьому залишок цитрату окиснюється з утворенням  $\text{CO}_2$  і бікарбонату. У нормі бікарбонат з фільтрату реабсорбується повністю, але канальцева реабсорбційна ємність може бути обмежена, якщо концентрація бікарбонатів у плазмі перевищує 28 ммоль/л. За цих умов бікарбонат буде з'являтися у сечі й викликати підвищення рН сечі [7].

При пероральному прийомі цитратних комплексів можна досягти дозозалежної нейтралізації або злужнення сечі. Внаслідок цього підвищується ступінь дисоціації, а разом з тим – розчинення сечової кислоти або цистину. Концентрація бікарбонату в сироватці крові є регулюючим фактором секреції цитрату клітинами ниркових канальців. При надлишку бікарбонату і при підвищенні внутрішньоклітинного рН в клітинах ниркових канальців відбувається уповільнення канальцевого метаболізму цитратів, зниження зворотної реабсорбції і підвищення виділення цитрату сечею. Злужнення сечі, посилення виділення цитрату і зниження виділення кальцію викликають зменшення кількості оксалату кальцію в сечі, оскільки цитрат у слабо лужному середовищі утворює розчинні сполуки з кальцієм. Крім цього, цитрат-іон є найважливішим фізіологічним інгібітором кристалізації оксалату кальцію, а також фосфату кальцію і агрегації цих кристалів [10].

Науковцями НПЦ «Борщагівський ХФЗ» запропоновано оригінальний комбінований засіб Фларосукцин, який у своєму складі містить як буферний комплекс сукцинатів натрію, калію та магнію, так і рослинні компоненти, які проявляють спазмолітичну, протизапальну, діуретичну та протизапальну дію [8, 9].

У роботах Thomas J. і співавт. (1971) в експерименті встановлено, що сукцинати чинять аналогічний вплив на розвиток СКХ як і цитрати, попереджаючи розвиток СКХ і жовчнокам'яної хвороби, викликаючи тривалим введенням етиленгліколю, сприяючи формуванню високорозчинних комплексів з кальцієм, збільшуючи тим самим інгібуючу активність сечі [18].

В основі лікувально-профілактичних властивостей бурштинової кислоти та її сполук лежить модифікуючий вплив на процеси тканинного метаболізму – клітинне дихання, іонний транспорт, синтез білків. Бурштинова кислота є природним метаболітом організму, у клітинах (мітохондріях) у формі активного сукцинату вона відіграє роль енергетичного субстрату, бере участь у біосинтетичних реакціях деяких жирних кислот, порфіринів, глюкози. Доведені позитивні ефекти застосування солей бурштинової кислоти в клінічній практиці: антиоксидантна, антитоксична, гепатопротекторна, антитромботична дія. Препарати бурштинової кислоти здатні усувати або зменшувати метаболічний ацидоз. Дослідженнями вчених встановлено позитивний вплив гемодіалізу із

застосуванням сукцинатовмісного діалізуючого розчину, що дозволило виявити ряд неописаних раніше протективних механізмів дії сукцинату, а саме зниження рівня неорганічних фосфатів, кальцію, натрію, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, зниження катаболізму білка та альдостерону у крові хворих на хронічну хворобу нирок [13].

Ниркова тканина завдяки особливостям кровотоку і високій потребі в кисні надзвичайно чутлива до гіпоксії. Проксимальні канальці, зокрема область товстої висхідної петлі, зазвичай знаходяться на межі гіпоксичного стану, тому навіть помірне зниження ниркового кровообігу спричиняє наростання гіпоксії в цій області, що, в свою чергу, призводить до пошкодження клітин канальців і до інтерстиції. Однією з моделей, яка призводить до ішемічного пошкодження нирок, є обструктивна уропатія, зокрема СКХ. Так, за даними Ю. М. Єсілевського присутність конкременту в ізольованій чашечці призводить до порушення мікроциркуляції сосочково-чашкової зони з розвитком локальної ішемії, запускає цілий каскад гемодинамічних і запальних змін, що призводять у подальшому до розвитку склеротичних процесів у паренхімі нирок [4].

В експериментальних роботах М. Н. Кондрашової, Є. І. Маєвського, А. С. Розенфельда (2001, 2009) було показано, що за допомогою субстратної підтримки мітохондріальної енергетики можна купірувати метаболічний ацидоз, який розвивається на тлі гіпоксії. З усіх досліджених субстратів найбільш ефективним з точки зору зменшення метаболічного ацидозу виявився сукцинат. При гіпоксії, коли частково збережена доставка кисню, найбільш віддалені від кисню піридин-нуклеотиди – НАД і НАДФ, як правило, відновлені на 100 %, тоді як частина флавопротеїдів і цитохромна ділянка дихального ланцюга залишаються значною мірою окисленими. Такі розбіжності у ступені відновленості піридин-нуклеотидів і флавопротеїдів дозволяють припустити, що в умовах гіпоксії є можливість для переважного окиснення бурштинової кислоти, оскільки сукцинатдегідрогеназа на відміну від більшості інших дегідрогеназ є флавінзалежним ферментом [11].

Бурштинова кислота прискорює оборот циклу Кребса, підвищуючи енергетичну забезпеченість клітини, збільшує споживання кисню тканинами і покращує тканинне дихання [16].

Сукцинат є метаболічним посередником синтезу проінсуліну, який посилює секрецію інсуліну, викликаючи екзоцитоз гранул В-клітин острівків підшлункової залози в експерименті. Інсулін, у свою чергу, стимулює метаболізм екзогенного сукцинату до амінокислот з подальшим їх включенням до складу протеїнів [19].

Таким чином, бурштинова кислота дозволяє не тільки підтримувати кислотно-лужну рівновагу в організмі за рахунок буферних властивостей слабкої кис-

лоти, а й інтенсифікувати синтез АТФ в мітохондріях, поповнюючи внутрішньоклітинний запас енергії.

Застосування сукцинатного буферного комплексу в комбінованому засобі для корекції рН сечі дозволяє не тільки більш фізіологічно впливати на даний показник, а й стійко утримувати його у необхідних межах і є оригінальним підходом, оскільки з цієї метою, як правило, використовуються цитрати [17].

Дані літератури вказують на можливий протективний ефект магнію відносно кальцієвого уролітіазу. Так, відомо, що магній здатен утворювати комплекси з оксалатами в просвіті кишечника і в сечі, пригнічувати утворення кристалів оксалату кальцію *in vitro* і збільшувати екскрецію цитратів з сечею при застосуванні магнію у вигляді цитратних солей [14]. У рандомізованому трирічному дослідженні на 64 пацієнтах було встановлено, що спільний прийом цитратів магнію і калію достовірно знижує частоту рецидивів кальцій-оксалатного уролітіазу, а окремо цитрат магнію здатен індукувати гіперкальціурію у пацієнтів з уролітіазом, тоді як калієві цитрати володіють протилежною дією [5]. Оскільки новий комбінований засіб Фларосукцин на відміну від Блемарену і Ураліту-У у складі буферного комплексу містить сукцинат калію, магнію та натрію, застосування Фларосукцину з подібним комплексом фармакологічних властивостей в терапії СКХ та ряду інших захворювань сечовидільної системи є дуже перспективним підходом.

Враховуючи те, що Фларосукцин у своєму складі має як буферну суміш, так і рослинний компонент, можна припустити, що за різнобічністю механізмів впливу на перебіг СКХ та за підсумковим рівнем клінічної ефективності він не тільки не буде поступатись, а навіть може перевершувати ефективність комбінованої терапії препаратами буферної дії та рослинного походження, наприклад, такого розповсюдженого в консервативній терапії СКХ поєднання засобів, як комбіноване застосування Блемарену та Фітоллізину.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Авдошин В. П. Литолитическая и комбинированная терапия уратного литиаза / [В. П. Авдошин, В. Е. Родоман, Г. П. Колесников и др.] // Вестник Рос. университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 3. – С. 103-107.
2. Белый Л. В. Выделительный ацидоз как индикатор тяжести ишемического повреждения почек в условиях острого мочевого стазиса / Л. В. Белый, Д. А. Соловьев, Д. Н. Болучевский // Вестник новых мед. технол. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 63-64.
3. Возіанов О. Ф. Динаміка захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби серед доросло-

- го населення України / [О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Н. О. Сайдакова та ін.] / Здоровье мужчины. – 2010. – № 2 (33). – С. 17-24.
4. Глыбочко П. В. Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью / [П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов, А. Н. Россоловский и др.] // Урол. – 2011. – № 3. – С. 3-10.
  5. Голованов С. А. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? / С. А. Голованов, А. В. Сиваков // Эксперимент. и клин. урол. – 2011. – № 4. – С. 28-32.
  6. Голованов С. А. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе / С. А. Голованов, В. В. Дзеранов // Эксперимент. и клин. урол. – 2010. – № 2. – С. 24-29.
  7. Дзюрак В. С. Використання цитратної суміші Блемарен у лікуванні та профілактиці кальційоксалатного нефролітіазу / В. С. Дзюрак // Урол. – 2001. – № 3. – С. 65-72.
  8. Єроменко Т. І. Експериментальне дослідження буферних властивостей сольових компонентів урологічних засобів / Т. І. Єроменко, Т. С. Сахарова, О. О. Андреева // Укр. біофармац. журн. – 2012. – № 5-6 (22-23). – С. 87-91.
  9. Жариков А. Ю. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / [А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева, Я. Ф. Зверев и др.] // Нефрол. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53-58.
  10. Зверев Я. Ф. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я. Ф. Зверев, А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов // Нефрол. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-49.
  11. Кондрашова М. Н. Взаимодействие процессов переаминирования и окисления карбоновых кислот при различных функциональных состояниях ткани / М. Н. Кондрашова // Биохимия. – 1991. – Т. 56, вып. 3. – С. 388-404.
  12. Пташник Т. Ефективність хемолітичної терапії препаратом «Ураліт-У» у лікуванні обструктивних каменів сечової кислоти / Т. Пташник, Б. Борис, І. Пирожок, Р. Шеремета // Здоровье мужчин. – 2009. – № 1. – С. 147-150.
  13. Смирнов А. В. Радиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора / [А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев и др.] // Нефрол. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 69-78.
  14. Спасов А. А. Влияние солей магния на течение экспериментального кальций-оксалатного уролитиаза / А. А. Спасов, И. Н. Иежица, М. В. Харитоновна, М. С. Кравченко // Урол. – 2011. – № 2. – С. 23-29.
  15. Шестаев А. Ю. Влияние оптимизации pH мочи на нуклеацию малорастворимых камнеобразующих соединений / А. Ю. Шестаев, С. Н. Левковский, А. А. Янцев, В. Е. Григорьев // Вестник Рос. военномед. академии. – 2011. – № 4 (36). – С. 83-87.
  16. Correa P. Succinate is a paracrine signal for liver damage / [P. Correa, E. A. Kruglov, M. Thompson et al.] // S. Hepatol. – 2007. – Vol. 47, № 2. – P. 262-269.
  17. He W. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G – protein – coupled receptors / [W. He, F. J. Miao, D. C. Lin et al.] // Nature. – 2004. – Vol. 429. – P. 188-193.
  18. Thomas J. Nouvelles recherches sur le traitement de la lithiase experimentale du rat a l'ethylene-glycol / [J. Thomas, E. Thimas, L. Balan et al.] // Rein et Foie. Mal. Nutr. – 1971. – Vol. 13. – P. 155-160.
  19. Toma I. Succinate receptor GPR 91 provides a direct link between high glucose levels and rennin release in murine and rabbit kidney / I. Toma, J. Kang, A. Sipos // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118 (7). – P. 2526-2534.

**УДК 616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71****Т. И. Ермоленко****ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БУФЕРНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

В настоящее время фармакология изучает и разрабатывает способы медикаментозной коррекции нарушений функций органов и систем, в том числе и функций почек через влияние на активность клеточных систем энергопродукции – митохондрий. Средствами, оптимизирующими функции митохондрий органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс, являются регуляторы энергетического обмена, содержащие субстраты цикла трикарбоновых кислот (лимонной, янтарной) и их соли или их композиции с биофлавоноидами. В статье охарактеризованы фармакодинамические особенности цитратных и сукцинатных буферных комплексов в эффективном лечении и профилактике мочекаменной болезни.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; цитратные и сукцинатные буферные комплексы; реакция мочи; литолиз конкрементов

**UDC 616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71****T. I. Yermolenko****THE PECULIARITIES OF THE BUFFER MEANS APPLICATION IN THE TREATMENT OF UROLITHIASIS**

These days pharmacology studies and develops the methods of drug correction of dysfunctions of organs and organ systems, including kidney function, by influencing the activity of cellular energy production - the mitochondria. The means of optimizing mitochondrial function of organs and tissues involved in the disease process are the regulators of energy metabolism, substrates containing tricarboxylic acid cycle (citric, succinic acid) and their salts or their composition with bioflavonoids. In this article the pharmacodynamic features and succinic citrate buffer systems in the effective treatment and prevention of urolithiasis have been studied.

**Key words:** urolithiasis; citrate buffer and succinic complexes; reaction of urine; litoliz calculus

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

E-mail: ermolenko\_tamara@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.05.2014 р.