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

## Т. І. Єрмоленко

### Національний фармацевтичний університет

**ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БУФЕРНИХ ЗАСОБІВ В ЛІКУВАННІ СЕЧОКАМ’ЯНОЇ ХВОРОБИ**

#### АНОТАЦІЯ

#####  В даний час фармакологія вивчає і розробляє способи медикаментозної корекції порушень функцій органів і систем, у тому числі і функцій 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 (лимонну, бурштинову кислоти) та їх солі, або їхні композиції з біофлавоноїдами. У статті представлено фармакодинамічні особливості цитратних и 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

 Сечокам'яна хвороба (СКХ), нефролітіаз – найбільш поширене урологічне захворювання, пов'язане з утворенням в збірної системі нирок кристалізованих солей, що утворюють конкременти та 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 розв'язання цієї проблеми приймає медико-соціальний характер. 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 [7].

 Обструкція верхніх сечових шляхів (ВСШ) сечовими конкрементами призводить до значних змін уродинаміки з розвитком стазу сечі в ВСШ і канальцевої системі нефронів, а також розвитком внутрилоханочної гіпертензії. Це сприяє порушенню мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, ішемії ниркової тканини, і патологічнім змінам 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 [1].

Таким чином, значні порушення уродинаміки при гострій обструкції ВСШ з розвитком сечового стазу і внутрилоханочної гіпертензії сприяють виникненню виражених гемодинамічних розладів нирки. Порушення внутриниркового 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 нефролітіазу, 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 олужнюють сечу [13].

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 ряд речовин такі як, гіпурова кислота, ксантин, хлорид натрію, цитрати, магній, неорганічний пірофосфат, неорганічні іони цинку, марганцю, кобальту та інші впливають на колоїдну стабільність сечі, сприяють підтримці солей в розчинному стані і перешкоджають їх кристалізації. Так, в результаті в сечі створюється досить стійка колоїдно-кристалоїдна 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 сечокислому 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 [2].

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 розчиненню дрібних конкрементів [4].

Розуміння патогенезу уролітіазу спрямовувало науковців протягом багатьох років на пошук механізму олужнення 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 сечокислого літіазу.

 Багато хімічних розчинів були використані для олужнення сечі, однак найбільшим їх недоліком була нестабільність у разі тривалого зберігання. У 1965 році 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. У разі застосування всередину цей препарат змінював реакцію сечі і дозволяв успішно розчиняти переважну більшість каменів сечової кислоти. До сьогодні цей препарат широко використовується не тільки з метою олужнення сечі для лікування та профілактики сечокислого літіазу, а в разі інших захворювань, за яких відзначається зниження кислотно-лужного стану сечі чи крові [8].

 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. В результаті метаболізму цитрату (солі сильної луги і слабкої кислоти) відбувається олужнення сечі, при цьому залишок цитрату окислюється з утворенням СО2 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 і викликати підвищення рН сечі [6].

При пероральному прийомі цитратних комплексів можна досягти дозозалежної нейтралізації або олужнення сечі. В наслідок 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. Олужнення сечі, посилення виділення цитрату і зниження виділення кальцію викликає зменшення кількості оксалату кальцію в сечі, оскільки цитрат у слабо лужному середовищі утворює розчинні з'єднання з кальцієм. Крім цього, цитрат-іон є найважливішим фізіологічним інгібітором кристалізації оксалату кальцію, а також фосфату кальцію і агрегації цих кристалів [14].

Науковцями НПЦ «Борщагівський ХФЗ» запропоновано оригінальний комбінований засіб Фларосукцин, оскільки у своєму складі містить як буферний комплекс сукцинатів натрію, калію та магнію так й рослинні компоненти, які проявляють спазмолітичну, протизапальну, діуретичну та протизапальну дію [10, 15].

Роботами Thomas J. і співавт. (1971) в експерименті встановлено, що сукцинати мають аналогічний вплив на розвиток СКХ як і цитрати, попереджаючи розвиток СКХ і жовчнокам'яної хвороби, викликані тривалим введенням етиленгліколю, сприяючи формуванню високорозчинних комплексів з кальцієм, збільшуючи тим самим інгібіруючу активність сечі [19].

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 дії. Препарати бурштинової кислоти здатні усувати або зменшувати метаболічний ацидоз. Дослідженнями вчених встановлено позитивний вплив гемодіалізу із застосуванням сукцинатвмісного 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 білку та альдостерону у крові хворих на хронічну хворобу нирок [11].

Ниркова тканина завдяки особливостям кровотоку і високої потреби в кисні надзвичайно чутлива до гіпоксії. Проксимальні канальці, зокрема область товстої висхідної петлі, зазвичай знаходиться на межі гіпоксичного стану, тому навіть помірне зниження ниркового кровотоку сприяє наростанню гіпоксії в цій області, що в свою чергу призводить до пошкодження клітин канальців і інтерстицію. Однією з моделлю, 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-чашечної зони з розвитком локальної ішемії, запускає цілий каскад гемодинамічних і запальних змін, що призводять в подальшому до розвитку склеротичних процесів в паренхімі нирок [9].

Експериментальними роботами М. Н. Кондрашової, Є. І. Маєвського, А. С. Розенфельда (2001, 2009) було показано, що за допомогою субстратної підтримки мітохондріальної енергетики можливо 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 флавопротеідів і цитохромна ділянка дихального ланцюга залишаються значною мірою окисленими. Такі розбіжності у ступені відновленості піридиннуклеотидів і флавопротеідів дозволяють припустити, що в умовах гіпоксії є можливість для переважного окиснення бурштинової кислоти, оскільки сукцинатдегідрогеназа на відміну від більшості інших дегідрогеназ є флавінзалежним ферментом [12].

Бурштинова кислота прискорює оборот циклу Кребса, підвищуючи енергетичну забезпеченість клітини, збільшує споживання кисню тканинами і покращує тканинне дихання [17].

Сукцинат є метаболічним посередником синтезу проінсуліну, а також посилює секрецію інсуліну, викликаючи екзоцитоз гранул В-клітин островків підшлункової залози в експерименті. Інсулін, у свою чергу, стимулює метаболізм екзогенного сукцинату до амінокислот з подальшим їх включенням до складу протеїнів [18].

Таким чином, бурштинова кислота дозволяє не тільки підтримувати кислотно-лужну рівновагу в організмі за рахунок буферних властивостей слабкої кислоти, 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, само по собі, є оригінальним підходом, оскільки з цією метою, як правило, використовуються цитрати [16].

Дані літератури вказують на можливий протективний ефект магнію відносно кальцієвого уролітіазу. Так, відомо, що магній здатний утворювати комплекси з оксалатами в просвіті кишечника і сечі, пригнічувати утворення кристалів оксалату кальцію *in vitro* і збільшувати екскрецію цитратів з сечею, у разі застосування магнію у вигляді цитратних солей [3]. 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 здатний індукувати гіперкальціурію у пацієнтів з уролітіазом, тоді як калієві цитрати володіють протилежною дією [5]. А так, як новий комбінований засіб Фларосукцін на відміну від Блемарену і Ураліту-У, у складі буферного комплексу містить сукцинат калію, магнію та натрію, то застосування Фларосукцину з подібним комплексом фармакологічних властивостей в терапії СКХ та ряду інших захворювань сечовидільної системи є дуже перспективним підходом.

Враховуючи, 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 Фітолізину.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Белый Л. В. Выделительный ацидоз как индикатор тяжести ишемического повреждения почек в условиях острого моченого стаза / Л. В. Белый, Д. А. Соловьев, Д. Н. Болучевский // Вестник нових медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 63–64.
2. Влияние оптимизации рН мочи на нуклеацию малорастворимых камнеобразующих соединений / А. Ю. Шестаев, С. Н. Левковский, А. А. Янцев, В. Е. Григорьев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 4 (36). – С. 83–87.
3. Влияние солей магния на течение экспериментального кальций-оксалатного уролитиаза / А. А. Спасов, И. Н. Иежица, М. В. Харитонова, М. С. Кравченко // Урология. – 2011. – № 2. – С. 23–29.
4. Голованов С. А. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе / С. А. Голованов, В. В. Дзеранов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 2. – С. 24–29.
5. Голованов С. А. Способны ли препараты магния снижать риск рецидирования мочекаменной болезни / С. А. Голованов, А. В. Сиваков //

Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 4. – С. 28–32.

1. Дзюрак В. С. Використання цитратної суміші Блемарен у лікуванні та профілактиці кальцій оксалатного нефролітіазу / В. С. Дзюрак // Урологія. – 2001. – № 3. – С. 65–72.
2. Динаміка захворюваності та поширеності сечокам’яної хвороби серед дорослого населення України / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасєчніков, Н. О. Сайдакова та інш. / Здоровье мужчины. – 2010. – № 2 (33). – С. 17–24.
3. 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.
4. Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью / П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов, А. Н. Россоловский и др. // Урология. – 2011. – № 3. – С. 3–10.
5. Єрмоленко Т. І. Експериментальне дослідження буферних властивостей сольових компонентів урологічних засобів / Т. І. Єрмоленко, Т. С. Сахарова, О. О. Андрєєва // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 5-6 (22-23). – С. 87–91.
6. Кадиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора / А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев и др. // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 69–78.
7. 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.
8. Литолитическая и комбинированная терапия уратного литиаза / В. П. Авдошин, В. Е. Родоман, Г. П. Колесников и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 3. – С. 103 – 107.
9. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я. Ф. Зверев, А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29–49.
10. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева, Я. Ф. Зверев и др. // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53–58.
11. 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.
12. Succinate is a paracrine signal for liver damage / P. Correa, E.A. Kruglov, M. Thompson et al. // S. Hepatology. – 2007. – Vol. 47, № 2. – P. 262–269.
13. 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.
14. Nouvelles recherches sur le traitment de la lithiase experimentale du rat a l’ethylene-glycol / Thomas J., Thimas E., Balan L., Levillain P et al. // Rein et foie.mal.nutr. – 1971. – V. 13. – Р. 155–160.

# УДК616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71

## Т. И. Ермоленко

### Национальный фармацевтический университет

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БУФЕРНИХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

#### АНОТАЦИЯ

#####  В настоящее время фармакология изучает и разрабатывает способы медикаментозной коррекций 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 (лимонную, янтарную кислоты) и их соли, или их композиции с биофлавоноидами. В статье охарактеризованы фармакодинамические особенности цитратных и сукцинатных буферных комплексов в эффективном лечении и профилактики 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. Iermolenko

**Відомості про авторів**

Єрмоленко Тамара Іванівна

доцент, докт. фарм. наук,

доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ

м. Харків, вул. Пушкінська, 27

E-mail: ermolenko\_tamara@mai.ru

Тел.: 063-220-34-40