

Современные подходы к диетическому и медикаментозному лечению мочекаменной болезни

Ита Пфеферман Гейльберг

Отделение нефрологии, Университет Сан-Паулу, Бразилия

Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease

Ita Pfeferman Heilberg

Ключевые слова: кальций, диета, медикаментозное лечение, нефролитиаз, почечные камни.

Описание случая

Белый мужчина 42 лет обратился в клинику отделения нефрологии по поводу повторных почечных колик. За неделю до этого он уже обращался в приемное отделение и получал обезболивающие препараты. При поступлении клиническая симптоматика отсутствовала, но при расспросе стало известно, что в возрасте 32 лет у пациента впервые отмечалось отхождение конкремента. В течение последующих 10 лет отмечалось 5 эпизодов почечных колик, однократно конкремент был удален эндоскопически. Пациент не курит, алкоголь употребляет эпизодически. У одного из братьев больного также отходили конкременты с мочой. При физикальном обследовании патологии не обнаружено, вес 76 кг, рост 167 см, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. При обзорной рентгенографии брюшной полости обнаружен конкремент в проекции правого мочеточника. При экскреторной пиелографии выявлена умеренная дилатация лоханки. Было проведено две процедуры дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛТ), после второй из них конкремент был разрушен, фрагменты его не были доступны для кристаллографического анализа. Сразу после удаления камня было начато лабораторное обследование с целью выявления метаболических нарушений. Концентрация кальция, мочевой кислоты, фосфора и креатинина в сыворотке крови была нормальной. Клиренс креатинина составил 113 мл/мин. Анализ мочи и посев патологии не выявили. Цистиновый тест также был отрицательным. Дважды собиралась суточная моча в условиях обычной диеты. Суточный диурез составлял 4720 и 2570 мл/сут. Экскреция кальция была высокой в обеих порциях (373 и 285 мг/сут соответственно). Экскреция натрия с мочой также была высокой (467 и 290 мЭкв/сут). Уровень мочевой кислоты в моче был в пределах нормы (665 и 624 мг/сут), экскреция цитрата была низкой в обеих пробах (131 и 209 мг/сут соответственно). Изучение

питания больного в течение 72 часов показало нормальное потребление кальция – 314 мг/сут, белка – 0,8 г/кг/сут и фосфора – 673 мг/сут. Потребление хлорида натрия (NaCl), рассчитанное по экскреции натрия, составило 27 мг/сут. При рентгеновской абсорбциометрии было обнаружено, что минеральная плотность кости (МПК) составила 1,020 г/см² (Z-шкала – 1,84; T-шкала – 1,48) в поясничных позвонках и 0,932 г/см² (Z-шкала – 1,15; T-шкала – 0,60) в шейке бедра. Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови был нормальным. Функция щитовидной железы и уровень тестостерона в сыворотке крови также были нормальными. Больному были назначены цитрат калия (40 мЭкв/сут) и тиазиды (25 мг/сут) для контроля гипоцитратурии, гиперкальциурии и остеопении, пациенту было также рекомендовано ограничить потребление хлорида натрия, поддерживать потребление кальция на уровне приблизительно 800 мг/сут и употреблять не менее 3000 мл жидкости в сутки. Поскольку пациент чувствовал себя хорошо, он прекратил прием цитрата калия. Через 2 года на фоне применения тиазидов МПК повысилась на 5% в позвонках (1,076 г/кв²) и на 11% в области шейки бедра, содержание кальция в моче снизилось до 273 мг/сут. Повторное исследование питания больного показало, что потребление кальция повысилось до 719 мг/сут, фосфора до 1288 мг/сут, белка до 1,2 г/кг/сут (возможно из-за общего увеличения суточного потребления пищи). Потребление NaCl снизилось до 13 г/сут. Камни в почках не образовывались в течение 4 лет наблюдения, затем при ультразвуковом исследовании было выявлено 2 новых конкремента (4 и 6 мм) в правой почке. При обзорной рентгенографии брюшной полости патологии не обнаружено. Поскольку конкременты были рентгенонегативны, диагностирован уратный уролитиаз. Больному было рекомендовано возобновить прием цитрата калия. Через 6 месяцев при ультразвуковом исследовании обнаружен лишь один конкремент, хотя отхождения камня пациент

* Перевод Е.В. Захаровой

** Публикуется с разрешения Oxford University Press

не замечал. Лечение было продолжено, клиническая симптоматика отсутствовала, однако при последнем ультразвуковом исследовании вновь был обнаружен один конкремент.

По предварительной оценке у этого молодого человека с рецидивирующим нефролитиазом имело место повышение экскреции кальция и натрия с мочой, снижение уровня цитрата в моче и уменьшение минеральной плотности костей. Поскольку первичный гиперпаратиреоз был исключен, остеопения рассматривалась как следствие идиопатической гиперкальциурии и недостаточного потребления кальция с пищей. Повышенное потребление хлорида натрия, оцениваемое по экскреции натрия, возможно также вносило свой вклад в повышение потерь кальция с мочой. При третьем исследовании экскреции кальция, предпринятом позже, после того как пациенту было предписано избегать избыточного потребления соли, гиперкальциурия однако сохранялась, хотя и была несколько менее значительной. Больному были предложены диетические рекомендации по увеличению потребления кальция и ограничению потребления натрия и лекарственная терапия – тиазиды и цитрат калия. В течение первого года наблюдения больной принимал только тиазиды: экскреция кальция не снизилась, как это ожидалось, вследствие повышенного потребления кальция и/или недостаточной дозы тиазидов и/или по-прежнему высокого потребления NaCl. С другой стороны, минеральная плотность кости заметно улучшилась. За период наблюдения образовались новые конкременты, по всей видимости, уратные. Один из них был растворен при применении цитрата калия, другой сохраняется до последнего времени.

Комментарий

Данный случай иллюстрирует некоторые важные аспекты и трудности ведения больных с мочекаменной болезнью. Во-первых, ДУВЛТ является важным неинвазивным методом лечения мочекаменной болезни, однако литотрипсия не предотвращает появления конкрементов. Во-вторых, подтверждается соображение, что длительная низкокальциевая диета также не предотвращает повторного образования камней и может вызвать костную деминерализацию. В-третьих, лекарственная терапия может быть эффективна, но комбинация двух или трех препаратов иногда трудно выполнима для пациентов, особенно в периоды, когда симптомы заболевания отсутствуют. Следует также подчеркнуть, что нефрологу может быть трудно решить, какие именно методы лечения будут действительно эффективны в каждом отдельном случае.

Мы обсудим два последних аспекта, обратив внимание на важные изменения в оценке роли диеты, произошедшие в последние десятилетия.

Роль диеты

Два наблюдения проливают свет на связь между диетой и камнеобразованием. Во-первых, «мочекаменный бум», который проявился драматическим ростом числа случаев мочекаменной болезни в развитых западных странах после 2-й Мировой войны, по сравнению с

военным периодом, когда часто встречался синдром нарушенного питания. Во-вторых, «эффект клиники» – феномен, описанный в клинике Мэйо много лет назад и объясняющий снижение количества рецидивов конкрементов у 2/3 больных на фоне базисной диетической терапии [1]. В последние годы была исследована роль многих нутриентов, таких, как кальций, натрий, калий и белок, в связи с их известным воздействием через мочевую экскрецию в качестве стимуляторов или ингибиторов камнеобразования.

Кальций

В прошлом ограничение кальция было очень популярной рекомендацией, основанной на частой встречаемости гиперкальциурии (около 50% [2]) у пациентов с кальциевыми камнями, на ее роли в насыщении оксалатом и фосфатом кальция [3], а также на вкладе потребления и всасывания кальция в кишечнике в развитие гиперкальциурии. Тест с острой пероральной нагрузкой, описанный в 1975 г. Пак и соавт. [4], был предложен для разграничения между абсорбционной и ренальной гиперкальциурией. По предварительной оценке нашей группы [5], 24-часовая экскреция кальция в условиях обычного среднего потребления кальция (540 мг/сут) определялась у пациентов с кальциевыми камнями, у которых ранее наблюдался абсорбционный или ренальный ответ на этот тест. Мы отметили, что у большей части этих больных, в 63 и 78% в каждой из групп, имелась нормокальциурия, а не гиперкальциурия. Поскольку такая практически нормальная экскреция кальция могла явиться результатом сочетания высокой всасываемости кальция и низкого его потребления, пациентам было предложено в течение недели повысить потребление кальция на 1500 мг/сут в виде пищевых добавок. Независимо от абсорбционного или почечного ответа на острую нагрузку повышенное потребление кальция выявило группу пациентов, чувствительных к потреблению кальция с ранее нормальным его выведением [5]. У большинства пациентов с гиперкальциурией, которым было предложено увеличить потребление кальция, не обнаружилось соответствующего увеличения содержания кальция в моче. Это показывает, что в условиях низкого потребления кальция, что характерно для бразильской популяции [6], у пациентов экскреция кальция превышает его потребление, и, таким образом, может считаться кальций-независимой. Кроме того, поскольку утреннее увеличение соотношения кальций/креатинин (Ca/Cr) представляется единственным параметром, который позволяет различить пациентов с ренальной и абсорбтивной гиперкальциурией с уровнем сокращения 0,11, мы повторили это определение у 31 больного [5]. Было обнаружено, что у 87% этих больных результаты изменились с уровня, превышавшего 0,11, до более низкого. Эти данные позволяют предположить, что абсорбтивная и почечная гиперкальциурия должны считаться скорее единым состоянием, чем различными (такая гипотеза была ранее высказана Коэ с соавторами [3, 7]), и представляют собой две крайние степени нарушения регуляции метаболизма витамина 1,25 D. В большом проспективном эпидемиологическом исследовании, проведенном Кархэном с соавт. [8], в течение 8 лет были прослежены здоровые люди с различными

уровнями потребления кальция. Результаты были неожиданными: чем ниже было потребление кальция, тем чаще развивалась мочекаменная болезнь. Гипотеза, объясняющая эти, на первый взгляд, противоречивые взаимоотношения, состоит в том, что низкая концентрация кальция в просвете тонкой кишки вызывает вторичное повышение содержания оксалатов в моче вследствие снижения связывания оксалатов с кальцием в желудочно-кишечном тракте. Однако Бушински с соавт. [9] в эксперименте с крысами с генетической гиперкальциурией, которых кормили высококальциевой пищей, отметили, что пропорциональное повышение уровня кальция в моче было сравнимо с контрольной группой, но не сопровождалось одновременным снижением содержания оксалатов в моче. Нашей группой было недавно исследовано воздействие повышения потребления кальция (с 500 до 1500 мг/сут) на экскрецию оксалатов у пациентов с кальциевыми камнями [10]. Предварительные результаты показали, что значительное снижение содержания оксалатов в моче отмечалось у пациентов с гиперкальциурией, но не при нормальном выведении кальция с мочой. Для дальнейшего выяснения взаимоотношений между всасыванием оксалатов в кишечнике и нагрузкой кальцием при гиперкальциурии и нормокальциурии нужны дополнительные исследования. Сфокусировав внимание на состоянии костей, многие исследователи отмечали потерю костной массы у больных с гиперкальциурией [11–17]. Было высказано предположение, что высокое потребление животного белка и натрия также является дополнительным фактором риска [12–16]. Авторы также подчеркивают роль низкокальциевой диеты в генезе таких потерь [11–18]. Но следует иметь в виду, что на экскрецию кальция влияет не только его потребление, но и потребление других нутриентов, таких как животный белок, натрий, оксалаты и калий [12, 19, 20, 21].

Суммируя вышесказанное, можно перечислить причины, по которым ограничение кальция не должно быть рекомендовано пациентам с гиперкальциурией:

I. Нет четкого разграничения между всасыванием кальция и ренальной гиперкальциурией.

II. Нет проспективных исследований, позволяющих подтвердить, что ограничение кальция ведет к уменьшению рецидивов камнеобразования.

III. Ограничение кальция вызывает вторичную гипероксалурию.

IV. Оно предрасполагает к потере костной массы вследствие отрицательного кальциевого баланса.

V. Кроме того, хроническое ограничение кальция может привести к нарушению регуляции рецепторов к витамину D, что ведет к более интенсивному всасыванию кальция в кишечнике и резорбции кости.

VI. Другие нутриенты, такие как белок, натрий, оксалаты и калий, также воздействуют на экскрецию кальция.

В настоящее время большинство экспертов рекомендует высокое потребление кальция. Гипотетически это может иметь дополнительные преимущества [22]. Замещение белков мяса белковыми продуктами приведет к повышению потребления фосфора, который осаждается с кальцием в просвете кишки, так что уровень фосфора в моче не повышается; а поскольку кальций и магний имеют общий механизм реабсорбции в петле

Генле, повышение экскреции кальция с мочой должно вызывать повышение в моче уровня магния, который является известным ингибитором кристаллообразования. Однако следует учитывать, что преимущества высокого потребления кальция не относятся к кальциевым добавкам, которые обычно не принимаются вместе с пищей и таким образом теряют свои оксалатсвязывающие свойства [23].

Оксалаты

Помимо случаев первичной и кишечной гипероксалурии, в большинстве случаев у пациентов с кальциевыми камнями отмечалась «легкая гипероксалурия», определяемая по уровню оксалатов в моче 40–100 мг/сут и встречающаяся с частотой 12–63% [24]. Маранелла и соавт. [25] предположили, что «легкая гипероксалурия» может быть вторичной по отношению к гиперабсорбции кальция. Обоснованием к ограничению оксалатов служит тот факт, что оксалат кальция является основным компонентом большинства мочевых камней и что молярность оксалатов мочи меньше, чем молярность кальция (кальциево-оксалатный коэффициент – CaOx – составляет 5:1). Это означает, что незначительные изменения в концентрации оксалатов имеют гораздо большее воздействие на CaOx-кристаллизацию, чем значительные изменения концентрации кальция. Последние экспериментальные исследования Бушински и соавт. [26] показали, что повышение содержания оксалатов в диете до 2% в течение 18 недель у крыс с гиперкальциурией вызывает повышение экскреции оксалатов и снижение экскреции кальция, возможно, благодаря связыванию оксалатов с кальцием в кишечнике. В этой модели до тех пор, пока высокое содержание оксалатов в моче компенсировалось низким содержанием кальция, суммарный эффект давал снижение коэффициента сатурации CaOx. Эти результаты поднимают вопрос: а нужно ли вообще ограничивать потребление оксалатов у больных с камнеобразованием? У людей только 10–15% содержания оксалатов в моче определяется диетой [27]. Кроме того, способность богатых оксалатами продуктов усиливать экскрецию оксалатов зависит не только от их содержания, но и от биодоступности, растворимости и формы, в которой существуют их соли. Только шпинат и ревень, как считается, представляют риск как пищевые продукты, так как содержат большое количество биодоступных оксалатов. Арахис, растворимый чай, миндаль, шоколад и орех-пекан представляют умеренный риск [28]. Наконец, воздействие пищевых оксалатов на содержание оксалатов в моче зависит от потребления кальция, поскольку снижение кальциевой нагрузки в просвете кишки вызывает повышение концентрации свободных оксалатных анионов, доступных для всасывания. Гесс и соавт. [22] недавно показали, что у здоровых субъектов гипероксалурия, вызванная 20-кратным повышением оксалатной нагрузки, может быть полностью предотвращена высоким, около 4 г/сут, приемом кальция. Мы также в настоящее время исследуем, относится ли это и к небольшим количествам обоих нутриентов у больных с кальциевыми камнями (неопубликованные исследования). Предварительные результаты показали, что не было никаких изменений экскреции оксалатов или кальция при 2-кратном

повышении количества оксалатов, вызванном употреблением одной большой плитки молочного шоколада, содержащей 95 мг оксалатов и 430 мг кальция, в день. Маршалл и соавт. [29] изучали воздействие ограничения оксалатов и кальция раздельно, а также совместно у пациентов с камнеобразованием и в контрольной группе. У больных ограничение оксалатов не влияло в значительной степени на экскрецию кальция и вызывало лишь незначительное снижение уровня оксалатов в моче. Активность СаОх существенно не менялась. С другой стороны, резкое ограничение кальция (менее 250 мг/сут) вызывало существенное повышение уровня оксалатов в моче, только если прием оксалатов с пищей был обычным. Только совместное ограничение кальция и оксалатов предотвращало такое повышение экскреции оксалатов и вело к эффективному снижению произведения СаОх ниже уровня камнеобразования [29]. Батай с соавт. [30] оценивал вероятность камнеобразования после сочетанного ограничения кальция и оксалатов. Он наблюдал, что одновременное ограничение не снижает вероятность образования камней у пациентов с диетнезависимой гиперкальциурией, поскольку сопутствующее повышение экскреции оксалатов по-прежнему отмечалось у этих больных. Суммируя все сказанное, утверждение, что следует поддерживать пищевой баланс между кальцием и оксалатами, не вызывает сомнений. Однако для решения вопроса, следует ли рекомендовать ограничение обоих продуктов, необходимы длительные контролируемые исследования.

Белок

Белок является нутриентом, который очевидным образом оказывает универсальный эффект на большинство параметров, вовлеченных в камнеобразование. Высокое потребление белка животного происхождения вызывает гиперурикозурию вследствие перегрузки пуринами, гипероксалурию вследствие повышения синтеза оксалатов и гиперцитратурию вследствие повышения реабсорбции цитрата [31, 32]. Кроме того, обусловленная потреблением белка гиперкальциурия может вызывать резорбцию кости и снижение канальцевой реабсорбции кальция для компенсации нагрузки кислотами, а также за счет повышения фильтратной нагрузки кальцием и за счет присутствия нерабсорбируемого сульфата кальция в просвете канальцев [31]. Умеренное острое ограничение белка снижает содержание в моче оксалата, фосфата, гидроксипролина, кальция и мочевой кислоты и повышает экскрецию цитрата, как сообщалось недавно [33].

Калий

Эпидемиологические исследования показали, что низкое потребление калия (ниже 74 ммоль/сут) повышает относительный риск камнеобразования [8]. Такой эффект может быть отнесен за счет повышения уровня кальция в моче и снижения экскреции цитрата, вызванных низким потреблением калия [21]. В предыдущих исследованиях, проведенных в нашей лаборатории [24], субнормальное потребление калия и повышенное потребление NaCl было отмечено у больных с камнеобразованием при сравнении со здоро-

выми. Суммарный эффект выражался в значительном повышении коэффициента Na/K [34], что повышает риск образования камней, как ранее предполагали Сирилло и соавт. [35].

Натрий

Воздействие потребления хлорида натрия (NaCl) на экскрецию кальция хорошо известно. Повышение натрия в пище на каждые 100 ммоль повышает экскрецию кальция с мочой на 25 мг [36]. Побочный эффект высокого потребления NaCl и происходящее в результате повышение экскреции кальция было достаточно документировано многими исследователями [20, 37, 38]. В предыдущих данных нашей группы [39] регрессионный анализ позволил предположить, что высокое потребление натрия (>16 мг/сут) было единственным предиктором риска снижения минеральной плотности кости у 85 больных (коэффициент различия: 3,8) после выравнивания по возрасту, весу, индексу массы тела, длительности мочекаменной болезни, потреблению кальция и белка и содержанию цитрата кальция и мочевой кислоты в моче. Наконец, высокое потребление NaCl снижает также экскрецию цитрата [40].

Потребление жидкости

Высокое потребление жидкости является очень важной задачей, имеющей целью уменьшение концентрации мочи. Тщательно проведенное 5-летнее рандомизированное проспективное исследование [41], в которое были включены пациенты с первым эпизодом камнеобразования, показало снижение частоты рецидивов (12%) у больных с повышенным потреблением жидкости и без (27%). Следует отметить, что пациенты не получали лекарственной терапии и не имели каких-либо ограничений в диете, так что эффект может быть объяснен исключительно избирательным увеличением объема мочи [41]. В вопросе, до какой степени жесткость и минеральный состав воды влияют на риск образования камней, до сих пор остаются противоречия [42–44]. При увеличении содержания кальция в питьевой воде увеличивается экскреция кальция, но экскреция оксалатов снижается [43, 45]. Вода с высоким содержанием бикарбоната может повышать экскрецию цитрата [43], а содержание магния может благоприятно сказываться на экскреции цитрата и магния [46]. Так что до сих пор не ясно, действительно ли жесткая вода, богатая кальцием и магнием, более литогенна, чем мягкая. В самом последнем эпидемиологическом исследовании, основанном на опроснике по питанию, изучалось влияние основных напитков на риск возникновения симптомов мочекаменной болезни у женщин [47]. Употребление чая, обычного и декофеинизированного кофе ассоциировалось со снижением риска на 8–10%, белое вино снижало риск на 50%. А потребление грейпфрутового сока ассоциировалось с повышением риска образования камней на 44%. Авторы полагают, что протективный эффект кофе, чая и вина оуясняется разведением мочи, связанным со способностью кофеина и алкоголя ингибировать антидиуретический гормон. В таком случае снижение риска при употреблении декофеинизированного кофе может быть связано

с другим механизмом. Воздействие грейпфрутового сока остается необъясненным, поскольку другие соки цитрусовых, такие как апельсиновый и лимонный, также предотвращают [48, 49] или, по крайней мере, не стимулируют образование камней из-за высокого содержания в них цитрата. Суммируя, можно сказать, что эти результаты следует интерпретировать с осторожностью до проведения адекватного долгосрочного рандомизированного исследования влияния диеты.

Витамин С

Воздействие больших доз витамина С на повышение экскреции оксалатов с мочой неоднозначно [50, 51]. По крайней мере отчасти речь может идти о методологическом артефакте, основанном на превращении витамина С в оксалат во время проведения анализа [51]. В последнем большом эпидемиологическом исследовании потребление витамина С не было ассоциировано с риском образования камней у женщин [52].

Таким образом, влияние диеты на развитие мочекаменной болезни представляется гораздо более сложным, чем это считалось раньше, поскольку имеют место многочисленные взаимодействия между различными нутриентами, которые различным образом влияют на состав мочи. Рекомендации по диете при мочекаменной болезни суммированы в табл. 1.

Лекарственная терапия

Таблица 1
Диетические рекомендации при мочекаменной болезни

Диета должна быть приспособлена к специфическому метаболическому расстройству, а также к индивидуальным пищевым привычкам, чтобы быть уверенным в сотрудничестве больного
Ограничений кальция следует избегать
Необходим баланс кальция и оксалатов
Потребление животного белка и NaCl должно быть «адекватным» или умеренно ограниченным
Потребление калия должно быть высоким
Прием жидкости должен обеспечивать образование, по меньшей мере, 2 литров мочи в сутки

Учитывая высокую частоту рецидивов мочекаменной болезни, не вызывает сомнений необходимость программ медикаментозной профилактической терапии. Но для оценки эффективности таких программ необходимы рандомизированные исследования, проведенные двойным слепым методом с плацебо-контролем. Немногочисленность исследований лекарственных препаратов обусловлена несколькими факторами: 1) нежелание пациентов сотрудничать из-за отсутствия клинических симптомов вне рецидивов; 2) гетерогенность мочекаменной болезни и непредсказуемость ее течения, требующие длительного периода лечения и, по крайней мере, 5-летнего наблюдения для оценки положительного эффекта; 3) для сравнения леченных и нелеченных пациентов необходимы достаточно большие группы с одинаковой степенью риска; 4) эффект одного препарата должен быть сравнен с плацебо без какой-либо диеты, которая могла бы повлиять на результаты. Несмотря на потенциальные достоинства

консервативного лечения, включающего только диету и изменения питьевого режима, т. н. «эффект клиники» [1], только потребление жидкости было подтверждено проспективным исследованием [41]. Исходя из этических соображений, в большинстве исследований группы, получавшие плацебо, получали также рекомендации по диете и потреблению жидкости.

Тиазиды

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 [42], и второе, включающее 42 больных, получавших хлорталидон – 25–50 мг/сут [55]) 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. Мы и другие авторы [56, 57] подтвердили дополнительные преимущества тиазидов в отношении массы кости на маленьких группах больных. С другой стороны, побочные эффекты (часто дозозависимые), такие как импотенция, потери калия, повышение уровня сывороточного холестерина и нарушение толерантности к глюкозе, отмечались почти в 23% случаев [55].

Аллопуринол

Аллопуринол блокирует продукцию мочевой кислоты, уменьшая гетерогенную нуклеацию оксалата кальция как мочевой кислотой, так и уратом натрия. Кроме того, мочевая кислота и урат натрия адсорбируют существующие в норме макромолекулы, ингибирующие кристаллизацию оксалата кальция. Этот усиливающий камнеобразование эффект становится обратимым при применении аллопуринола. В единственном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 29 пациентов получали аллопуринол в дозе 300 мг ежедневно в течение 3 лет. У 51% больных рецидивы встречались реже, чем в группе, получавшей плацебо [58]. Аллопуринол редко вызывает побочные эффекты, но эффективен в отношении уменьшения рецидивов только у больных с оксалатно-кальциевыми камнями, у которых гиперурикозурия является единственным метаболическим расстройством [59].

Цитрат калия

Цитрат калия снижает насыщение мочи солями кальция, связывая кальций и уменьшая концентрацию ионов кальция. Благодаря этому ощелачивающему эффекту он также повышает диссоциацию мочевой кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты, и уменьшает склонность к образованию уратных камней. Снижение содержания кальция в моче в начальном периоде лечения [49, 60] представляет многообещающее дополнительное

преимущество этого препарата. Цитрат калия предпочтительнее цитрата натрия в предотвращении уролитиаза [60]. Последний снижает скорость образования камней, как было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 18 больных с низкой экскрецией цитрата, получавших цитрат в дозе 45 мЭкв/сут в течение 3 лет [61]. Однако побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как боли в эпигастрии, вздутие живота и диарея, встречались достаточно часто. Многообещающими являются результаты использования у больных с идиопатическим оксалатно-кальциевым литиазом, безотносительно к биохимическим свойствам мочи, новых цитратных солей, таких как калиево-магниевая соль, которые еще не одобрены Управлением по пищевым продуктам и лекарственным препаратам [62].

Другие лекарственные средства

Кислый фосфат калия [63] и гидроокись магния [55] не оказывают сколько-нибудь значительного эффекта в отношении предотвращения камнеобразования. Нейтральный фосфат калия, как было показано, несколько эффективнее, чем плацебо, снижает экскрецию кальция и повышает уровень ингибиторов камнеобразования в моче в результате подавления агрегации кристаллов СаОх и спонтанной нуклеации [64].

В последнее время произошла эволюция подходов к предотвращению образования оксалатно-кальциевых камней. Метаболический профиль не следует считать руководством к профилактике, поскольку его определение является дорогостоящим и требует значительного времени. Неселективная терапия достаточно эффективна, как было недавно хорошо показано [65]. Успешное применение препаратов у больных, не разделенных на категории по составу мочи, подтверждает правильность такого подхода. Кроме того, у отдельных больных образование камней может быть обусловлено более чем одной аномалией. В целом цитрат калия представляет собой наиболее подходящий препарат для неселективной терапии, поскольку он показан при гипоцитратурии, гиперкальциурии, гиперурикозурии и ренальном тубулярном ацидозе. С другой стороны, идентификация аномалий, являющихся фактором риска развития мочевых камней, по-прежнему важна для выяснения вторичных причин нефролитиаза, таких как цистинурия, гипероксалурия, ренальный тубулярный ацидоз и инфекция. Среди всех этих примеров цистинурия – наиболее редкое состояние, она представляет собой единственную патологию, требующую специфической терапии тиопропином в добавление к ощелачивающей терапии цитратом калия. В ходе лечения цитратом калия происходит также растворение уратных камней, как это было показано в представленном нами случае. Единственным противопоказанием к применению цитрата калия может быть инфекция мочевых путей из-за ощелачивающих свойств такого сочетания.

В заключение следует сказать, что первоначальным мотивом для больного к проведению профилактики рецидивов является почечная колика. К несчастью, вместе с исчезновением симптомов исчезает и жела-

ние больного сотрудничать и соблюдать оптимальный диетический режим и принимать лекарства. Хорошо документированные крупные проспективные эпидемиологические исследования, предпринятые на здоровых субъектах, однако не внушают надежды на длительные программы. Адекватные рандомизированные исследования диетических воздействий на рецидивирование камнеобразования и длительное изучение состава мочи сложны, но, тем не менее, должны быть предприняты.

Литература

1. Hosking D.H., Erickson S.B., Van Den Berg C.J., Wilson D.H., Smith L.H. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983; 130: 1115–1118.
2. Pak C.Y.C. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: 1797–1801.
3. Coe F.L., Parks J.H. New insights into the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis: new research venues. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 522–533.
4. Pak C.Y.C., Kaplan R., Bone H., Townsend J., Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 1975; 292: 497–500.
5. Heilberg I.P., Martini L.A., Draibe S.A., Ajzen H., Ramos O.L., Schor N. Sensitivity to calcium intake in calcium stone forming patients. *Nephron* 1996; 73: 145–153.
6. Martini L.A., Heilberg I.P., Cuppari L., Medeiros F.A.M., Draibe S.A., Ajzen H., Schor N. Dietary habits of calcium stone formers. *Brazilian J Med Biol Res* 1993; 26: 805–812.
7. Coe F.L., Favus M.J., Crockett T. et al. Effects of a low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)₂D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25–32.
8. Curban G.C., Willet W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833–838.
9. Bushinsky D.A., Kim M., Sessler N.E., Nakagawa Y., Coe F.L. Increased urinary saturation and kidney calcium content in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1994; 45: 58–65.
10. Nishiura J.L., Martini L.A., Andriolo A., Schor N., Heilberg I.P. Effect of calcium intake upon urinary oxalate excretion in calcium stone forming (CSF) patients. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 511–512.
11. Heilberg I.P., Martini L.A., Szejnfeld V.L. et al. Bone disease in calcium stone-forming patients, *in Nephrol* 1994; 42: 175–182.
12. Bataille P., Achard J.M., Fournier A. et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193–1205.
13. Jaeger P., Lippuner K., Casez Jp., Hess B., Ackermann D., Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Min Res* 1994; 9: 1525–1532.
14. Weisinger J.R. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507–1518.
15. Zanchetta J.R., Rodrigucz G., Negri A.L., del Valle E., Spivacou R. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 1996; 73: 557–560.
16. Pietschmann F., Breslau N.A., Pak C.Y.C. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1383–1388.
17. Heilberg I.P., Martini L.A., Teixeira S.H. et al. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *Nephron* 1998; 79: 430–437.
18. Trinchieri A., Nespoli R., Ostini F., Rovera F., Zanetti G., Pisani E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159: 654–657.
19. Massey L.K., Roman-Smith H., Sutton R.A. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 901–906.
20. Massey L.K., Whiting S.J. Dietary salt, urinary calcium and bone loss. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 731–736.
21. Lemann J.J., Pleuss J.A., Gray R.W., Hoffmann R.G. Potassium administration increases and potassium deprivation reduces urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 1991; 39: 973–983.

22. Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger P. High calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2241–2247.
23. Curban G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Spiegelman D., Stampfer M.J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Inter Med* 1997; 126: 497–504.
24. Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. *Kidney Int* 1991; 39: 1283–1298.
25. Marangella M, Fruttero B, Bruno M, Linari F. Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease: further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate. *Clin Sci* 1982; 63: 381–385.
26. Busbinsky D.A., Bashir M.A., Riordon D.R., Nakagawa Y., Coe F.L., Grynpas M.D. Increased dietary oxalate does not increase urinary calcium oxalate saturation in hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999; 55: 602–612.
27. Hess B. Low calcium diet in hypercalciuric calcium nephrolithiasis patients: first do no harm. *Scanning Microsc* 1996; 10: 547–554.
28. Brinkley L.J., Gregory J., Pak C.Y.C. A further study of oxalate bioavailability in foods. *J Urol* 1990; 144: 94–96.
29. Marshall R.W., Cochran M., Hodgkinson A. Relationships between calcium and oxalic acid intake in the diet and their excretion in the urine of normal and renal-stone-forming subjects. *Clin Sci* 1972; 43: 91–99.
30. Bataille P., Charransol G., Gregoire I. et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol* 1983; 130: 218–223.
31. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D., Pak C.Y.C. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 140–146.
32. Holmes R.P., Goodman H.O., Hart L.J., Assimos D.J. Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 1993; 44: 366–372.
33. Giannini S., Nobili M., Sartori L. et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 267–271.
34. Martini L.A., Cuppari L., Cunha M.A., Schor N., Heilberg. Potassium and sodium intake and excretion in calcium stone forming patients. *J Renal NuU* 1998; 8: 127–131.
35. Cirillo M., Laurenzi M., Panarelli W., Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 1133–1139.
36. Lemann J.J., Adams N.D., Gray R.W. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: 535–541.
37. Muldowney F.P., Freaney R., Moloney. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22: 292–296.
38. Breslau N.A., McGuire J.L., Zerwekk J.E., Pak C.Y.C. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 369–373.
39. Martini L.A., Szejnfeld V.L., Colugnati A.B., Cuppari L., Schor N., Heilberg I.P. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone forming patients. *Am J Nephrol* 1999; (in press).
40. Sakbaee K., Harvey J.A., Padalino P.K., Whitson P., Pak C.Y.C. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993; 150: 310–312.
41. Borghi L., Meschi T., Amato F., Briganti A., Novarini A., Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839–843.
42. Agreste A.S., Schor N., Heilberg I.P. The effect of hardness of drinking water upon calculi growth in rats. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 487.
43. Caudarella R., Rizzoli E., Buffa A., Bottura A., Stefoni S. Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998; 159: 658–663.
44. Agreste A.S., Schor N., Heilberg I.P. Mineral composition of natural (NW) and sparkling water (SW) and calculi growth in rats. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 489.
45. Marangella M., Vitale C., Petrarulo M., Rovera L., Dutto F. Effects of mineral composition of drinking water on risk for stone formation and bone metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 313–318.
46. Rodgers A.L. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int* 1997; 58: 93–99.
47. Curban G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Beverage use and risk of kidney stones in women. *Ann Inter Med* 1998; 128: 534–540.
48. Seltzer M.A., Low R.K., McDonald M., Shami G.C., Stoller M.L. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 1996; 156: 907–909.
49. Wabner C.L., Pak C.Y.C. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405–1408.
50. Hughes C., Dutton S., Trusella A. High intakes of ascorbic acid and urinary oxalate. *J Hum Nutr* 1981; 35: 274–280.
51. Wandzilak T., D'Andre S., Davis P., Williams H. Effect of high dose of vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 1994; 151: 834–837.
52. Curban G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 840–845.
53. Tiselius H.G. Drug treatment: a critical review and future outlook. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 127–128.
54. Laerum E., Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. *Acta Med Scand* 1984; 215: 383–389.
55. Ettinger B., Citron J.T., Livermore B., Dolman L.I. Chlortalidonone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988; 139: 679–684.
56. Heilberg I.P., Martini L.A., Szejnfeld V.L., Schor N. Effect of thiazide diuretics on bone mass of nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997; 12: S479 (Abstract).
57. Adams J.S., Song C.F., Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydro-chlorthiazide. *Ann Inter Med* 1999; 130: 658–660.
58. Ettinger B., Tang A., Citron J.T., Livermore B., Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 315: 1386–1389.
59. Ettinger B. Hyperuricosuria and calcium oxalate lithiasis: a critical review and future outlook. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 51–57.
60. Sakbaee K., Nicar M., Hill K., Pak C.Y.C. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983; 24: 348–352.
61. Barcelo P., Wubl O., Servitge E., Rousaud A., Pak C.Y.C. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761–1764.
62. Ettinger B., Pak C.Y.C., Citron J.T., Thomas C., Adams-Huet B., Van Gessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069–2073.
63. Ettinger B. Recurrent nephrolithiasis: natural history and effect of phosphate therapy; a double-blind controlled study. *Am J Med* 1976; 61: 200–206.
64. Breslau N.A., Padalino P., Kok D.J., Kirn Y.G., Pak C.Y.C. Physicochemical effects of a new slow-release potassium phosphate preparation (Urophos-K)* in absorptive hypercalciuria. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1995.
65. Pak C.Y.C. Medical prevention of renal stone disease. *Nephron* 1999; 81 (Suppl 1): 60–65.