

- 2006; 29(23): 2751–6.
7. Melrose J., Ghosh P., Taylor T.K. et al. A longitudinal study of the matrix changes induced in the intervertebral disc by surgical damage to the annulus fibrosus. *J Orthop Res* 1992; 10: 665–76.
8. Palmgren T., Gronblad M., Virri J. et al. An immunohistochemical study of nerve structures in the annulus fibrosus of human normal lumbar intervertebral discs. *Spine* 1999; 24: 2075–9.
9. Cardon G., De Bourdeaudhuij I., De Clercq D. et al. The significance of physical fitness and physical activity for self-reported back and neck pain in elementary school-children. *Pediatr Exerc Sci* 2004; 16: 1–11.
10. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S. et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988; 166: 193–9.
11. Yamashita T., Cavanaugh J.M., El-Bohy A.A. et al. Mechanosensitive afferent units in the lumbar facet joint. *J Bone Joint Surg* 1990; 72: 865.
12. Ryder J.J., Garrison K., Song F. et al. Genetic associations in peripheral joint and spinal degenerative disease: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(5): 584–91.
13. Yamakawa T., Horikawa K., Kasai Y. et al. Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondylolisthesis among the elderly in a Japanese village. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2006; 14(1): 9–12.
14. Jordan K.M., Arden N.K. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1145–55.
15. Бадюкин В.В. Пиаскледин — новый структурно-модифицирующий препарат в лечении остеоартроза. *Фарматека* 2004; 7(85).

Применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой с нефролитиазом

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Цель исследования — оценка влияния Блемарена на показатели обмена мочевой кислоты (МК) у больных подагрой с нефролитиазом, а также возможности его применения в комбинированной терапии подагры.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных (26 мужчин и 4 женщины) кристаллверифицированной подагрой с наличием нефролитиаза в возрасте 50 [36; 61] лет. Все больные принимали Блемарен в начальной дозе 3 г/сут, доза препарата менялась в зависимости от показателя кислотности мочи (поддерживался уровень pH 6,2–6,8). Осмотр, лабораторные исследования осуществляли до и через 1 мес после приема препарата. Лечение, проводившееся до включения в исследование, было неизменным не менее чем 2 мес. Аллопуринол принимали 15 больных в дозе 100–200 мг/сут.

Результаты исследования. После завершения курса терапии Блемареном зарегистрировано снижение среднего сыровоточного уровня МК на 8%, коррелирующее с увеличением уровня суточной экскреции МК (в среднем на 20%). Наибольшее увеличение экскреции МК наблюдалось у 20 больных с исходной гипоекскрецией (<700 мг/сут): с 226,3 [201,6; 436,8] до 635,0 [272,2; 705,6] мг/сут ($p=0,01$). У больных с нормальным уровнем урикозурии (>700 мг/сут) экскреция МК существенно не изменялась. Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, не зафиксировано.

Заключение. Применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой с нефролитиазом приводит к значительному увеличению почечной экскреции МК ($p=0,01$) и нормализации показателей обмена МК, характеризуется высокой безопасностью, не вызывает ухудшения показателей функции печени, почек и электролитного обмена.

Use of Blemaren citrate formula in gout patients with nephrolithiasis

M.S. Eliseyev, V.G. Barskova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective — to evaluate the effect of Blemaren on uric acid (UA) metabolic parameters in gout patients with nephrolithiasis and the possibilities of its use in combined therapy for gout.

Patients and methods. The study included 30 patients (26 males and 4 females) aged 50 years (range 36 to 61 years) who had crystal-verified gout in the presence of nephrolithiasis. All the patients took Blemaren in an initial dose of 3 g/day; the dose of the drug was adjusted depending on the urine acidity (the pH value was maintained at 6,2–6,8). Physical and laboratory studies were conducted before and a month after the drug's administration. The treatment performed before the patients' inclusion into the study remained the same for at least 2 months. Fifteen patients received allopurinol in a dose of 100–200 mg/day.

Results. After completion of a course of Blemaren therapy, there was an 8% reduction in the mean serum UA levels, which correlated with an increase in its daily excretion (by an average of 20%). The highest increase in UA excretion was observed in 20 patients with baseline hypoecretion (<700 mg/day): from 226,3 (range 201,6–436,8) to 635,0 (range 272,2–705,6) mg/day ($p = 0,01$). UA excretion substantially unchanged in patients with normal uricosuria (>700 mg/day). Side effects that could cause the agent to be discontinued were absent.

Conclusion. The Blemaren citrate formula used in gout patients with nephrolithiasis causes a significant increase in the renal excretion of UA ($p = 0,01$), normalizes its metabolic parameters, and shows a high safety, without worsening hepatic and renal functions and electrolyte metabolism.

Известно, что частота образования у больных подагрой уратных камней с формированием мочекаменной болезни (МКБ) крайне высока. Причиной этого является хроническая гиперурикемия (ГУ) — ключе-

вой патогенетический фактор развития как подагры, так и уратного нефролитиаза.

К сожалению, роль ГУ в генезе поражения почек не ограничивается только высоким риском нефро-

лителиаза. Недавно проведенные исследования доказали, что независимо от других факторов ГУ может приводить к непосредственному повреждению почек, например, инициируя и поддерживая прогрессирование клубочковой гипертрофии, артериолопатии и гипертензии [1–4]. И наоборот, учитывая, что около 70% конечного метаболита пуриновых оснований – мочевой кислоты (МК) – выводится почками, ухудшение их функции может способствовать развитию ГУ и подагры. Так, частота выявления подагры у больных с хронической почечной недостаточностью (как у мужчин, так и у женщин) во много раз превышает популяционную [5].

Действительно, МКБ у больных подагрой выявляется во много раз чаще, чем в популяции, и примерно в 40% случаев предшествует ее дебюту [6]. Причем камни либо полностью состоят из МК и ее кристаллов, либо могут быть смешанными: вокруг мочекислото ядра формируются отложения оксалата кальция и фосфата кальция. Характерный состав камней у больных подагрой подчеркивает их схожесть с подкожными и внутрикостными отложениями кристаллов моноурата натрия (МУН) и позволяет рассматривать наличие у них нефролитиаза как тофусную форму заболевания.

В свою очередь, больные подагрой склонны к камнеобразованию и формированию уратной нефропатии, связанной с постепенным отложением микролитов в интерстиции и пирамидках, развитием вялотекущего хронического воспаления и часто приводящей к снижению экскреторной функции почек. Снижению почечной функции способствует и прием больными подагрой нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков для купирования острых приступов артрита [7].

По собственным данным, основанным на клиническом обследовании более чем 300 больных подагрой, конкременты по результатам УЗИ выявлялись в 68% наблюдений, а частота нефролитиаза тесно коррелировала с длительностью заболевания [8]. Причиной столь высокой частоты нефролитиаза может служить «стандартный» для больных подагрой набор факторов риска ГУ и гиперурикозурии: потребление богатой пуринами пищи и алкоголя, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, прием лекарственных препаратов (салицилаты, мочегонные препараты и др.), гипертриглицеридемия, наличие почечной недостаточности. В результате в условиях ГУ и гиперурикозурии существенно снижается кислотность мочи, что создает оптимальные условия для уратного камнеобразования.

В связи с этим при назначении больным подагрой адекватной уратснижающей терапии нужно учитывать и наличие высокого риска повреждения почек и использовать в комбинированной терапии пре-

параты, способствующие предупреждению образования мочекислото и смешанных камней или их растворению. Одно из таких средств – Блемарен. Действие препарата основано на изменении рН мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений, что обеспечивает условия для растворения конкрементов и сдерживания процесса кристаллизации. Отличительной чертой препарата является оптимальное соотношение в нем лимонной кислоты и ее солей и низкое содержание натрия, благодаря чему при минимальном влиянии на кислотно-щелочное равновесие достигается высокая скорость растворения мочекислото камней [9].

Цель исследования – изучение влияния короткого курса применения буферной цитратной смеси Блемарен, состоящей из цитрата натрия, гидрокарбоната калия и лимонной кислоты, на показатели обмена МК у больных подагрой с нефролитиазом.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование включено 30 больных подагрой (26 мужчин и 4 женщины), обследованных в Институте ревматологии РАМН с сентября 2007 г. по февраль 2008 г. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 50 [36; 61] лет, от 25 до 77 лет. У 24 из них отмечалось хроническое течение артрита, у остальных – рецидивирующее течение, межприступный период заболевания. У 24 (80%) из 30 больных имелись подкожные тофусы.

Все больные удовлетворяли классификационным критериям подагры S. Wallace [10]. В соответствии с рекомендациями по диагностике подагры экспертного комитета Европейской антиревматической лиги в каждом случае диагноз подагры был подтвержден обязательной верификацией кристаллов МУН в синовиальной жидкости или подкожных тофусов по данным поляризационной микроскопии [11]. Другим обязательным критерием включения в исследование было наличие конкрементов в почках по результатам УЗИ.

Больных с сердечно-легочной и печеночной недостаточностью, тяжелыми инфекциями, постоянно принимающих мочегонные препараты, антикоагулянты, препараты калия и кальция, с наличием в анамнезе злокачественных новообразований и принимающих более 1 условной единицы (соответствует 50 г крепких спиртных напитков) алкоголя в день, в исследование не включали.

Лечение, проводимое до начала исследования, было неизменным на протяжении не менее чем 2 мес. Доза аллопуринола, гипотензивных и сахароснижающих препаратов не изменялась в течение всего исследования. На момент включения в исследование аллопуринол принимали 15 больных (50%) в дозе 100–200 мг/сут. Из 24 больных с хроническим течением артрита 8 постоянно принимали НПВП в средних терапев-

тических дозах. Из больных, постоянно принимавших аллопуринол, НПВП получали 5.

Осмотр, лабораторные исследования проводили до и через 1 мес после приема Блемарена, исходно назначаемого в дозе 3 г по 3 растворимые таблетки в сутки (во время еды). В дальнейшем доза препарата могла быть изменена как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения (преимущественно) в зависимости от показателей кислотности мочи, которая поддерживалась в пределах рН 6,2–6,8. Дозу препарата больные изменяли самостоятельно в зависимости от показателей рН мочи по данным индикаторных полосок.

Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК в крови и моче с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Показатели почечной функции и функции печени (соответственно уровень эндогенного креатинина и мочевины, скорость клубочковой фильтрации – СКФ – и уровень печеночных ферментов – аланин-трансаминазы – АЛТ – и аспартаттрансаминазы – АСТ) определяли с помощью принятых в Институте ревматологии РАМН методов.

Всем больным проводили УЗИ почек на аппарате COMBISON® 530 (Австрия).

Количественные данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение (SD) в случае близкого к нормальному распределения признака. Остальные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Статистическую обработку проводили на компьютере с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для определения различий в сравниваемых группах применяли критерии Вилкоксона. Связи между некоторыми признаками исследовали с помощью корреляционного анализа Спирмена.

Результаты исследования. Все 30 больных были обследованы через 1 мес лечения Блемареном. 24 (80%) пациента указали на хорошую, 5 (17%) – на отличную и 1 (3%) – на удовлетворительную его переносимость, которая не зависела от сопутствующего приема аллопуринола и НПВП. Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, не зафиксировано. У 1 больного в первые несколько дней лечения отмечались тошнота и изжога, исчезнувшие после снижения дозы препарата. За время исследования обострение подагрического артрита отмечено у 1 больного с хроническим течением подагры на 2-й неделе приема Блемарена, в связи с чем ему была временно изменена доза НПВП (на протяжении 5 дней суточная доза нимесулида была увеличена со 100 до 200 мг).

После завершения курса терапии Блемареном зарегистрировано снижение среднего сывороточного уровня МК на 8% (с $515,5 \pm 105,6$ до $474,3 \pm 102,0$

мкмоль/л), однако это не было статистически достоверным ($p=0,14$) и не зависело от параллельного приема аллопуринола. При сопутствующем приеме аллопуринола медиана сывороточного уровня МК уменьшилась с $518,3$ [392,7; 621,8] до $477,0$ [422,1; 520,3] мкмоль/л ($p=0,45$), а при монотерапии Блемареном – с $520,4$ [455,0; 579,3] до $509,4$ [478,0; 578,4] мкмоль/л ($p=0,78$).

Уровень суточной экскреции МК, напротив, увеличился с $436,8$ [201,6; 720,7] до $564,5$ [272,2; 756,0] мг/сут ($p=0,18$). В среднем увеличение экскреции МК составило 20%. В группе больных, получавших монотерапию Блемареном, суточная экскреция МК увеличилась в значительно большей степени – с $201,6$ [174,7; 720,7] до $705,6$ [423,4; 873,6] мг/сут ($p=0,02$; рис. 1). Среднее же значение экскреции МК при монотерапии Блемареном увеличилось на 66%. У больных, принимавших аллопуринол, назначение Блемарена не привело к существенному изменению показателей экскреции МК: медиана исходного уровня МК была $511,9$ [272,2; 635,1] мг/сут, после 1 мес терапии Блемареном – $546,0$ [389,3; 798,0] мг/сут ($p=0,80$). Наибольшее же увеличение экскреции МК после терапии Блемареном наблюдалось при исходно низких ее значениях: у 20 больных с гипоекскрецией МК (<700 мг/сут) отмечалось ее возрастание с $226,3$ [201,6; 436,8] до $635,0$ [272,2; 705,6] мг/сут ($p=0,01$; рис. 2). Среднее значение экскреции МК у этих больных возросло более чем в 1,9 раза. У больных с нормальным уровнем урикозурии (>700 мг/сут) она осталась практически неизменной.

Кроме того, выявлена прямая корреляционная зависимость между снижением сывороточного уровня МК и увеличением суточной ее экскреции с мочой ($R=-0,36$, $p<0,05$).

Существенной динамики показателей функции печени и экскреторной функции почек, электролитного обмена до и после курса терапии Блемареном не получено.

Обсуждение. Подбор оптимальной терапии у больных подагрой – не простая задача. Частое сочетание подагры с другими обменными нарушениями предполагает, помимо необходимой большинству больных уратснижающей и противовоспалительной терапии, прием гипотензивных, сахароснижающих, гиполипидемических и многих других лекарственных средств. Нередко количество принимаемых больными жизненно необходимых препаратов столь велико, что показания к назначению любого нового лекарства должны быть строго обоснованными. Однако некоторые принципы медикаментозного лечения больных подагрой и нефролитиазом следует считать незыблемыми. К ним относится коррекция основных лабораторных показателей, отражающих тяжесть течения подагры: сывороточного уровня МК и уровня урикозурии. На достижение нормоурикемии

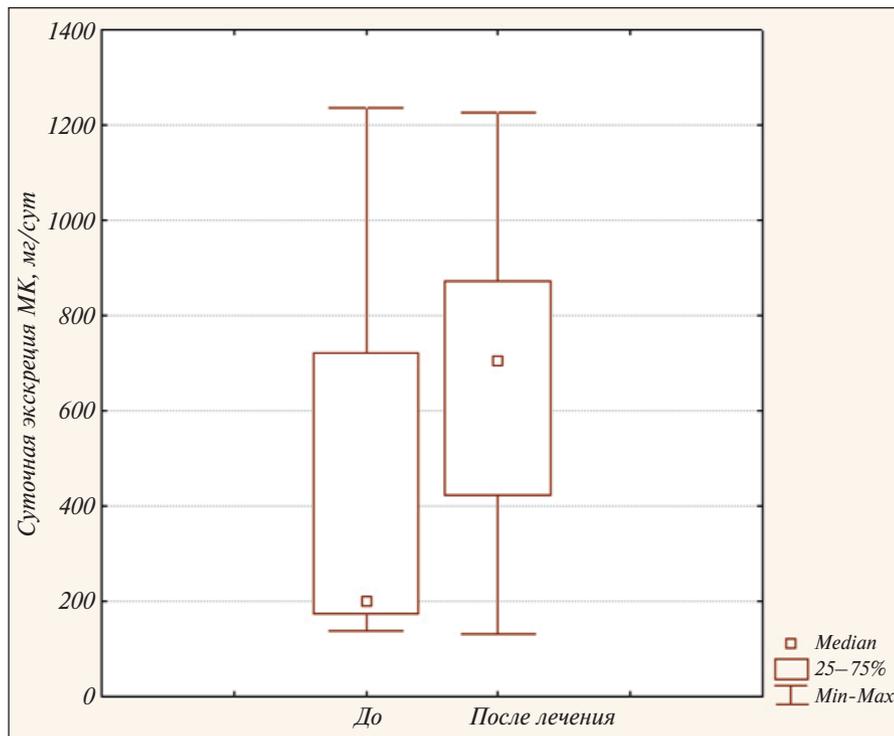


Рис. 1. Суточная экскреция МК до и через 1 мес терапии Блемареном у больных подагрой (n=15)

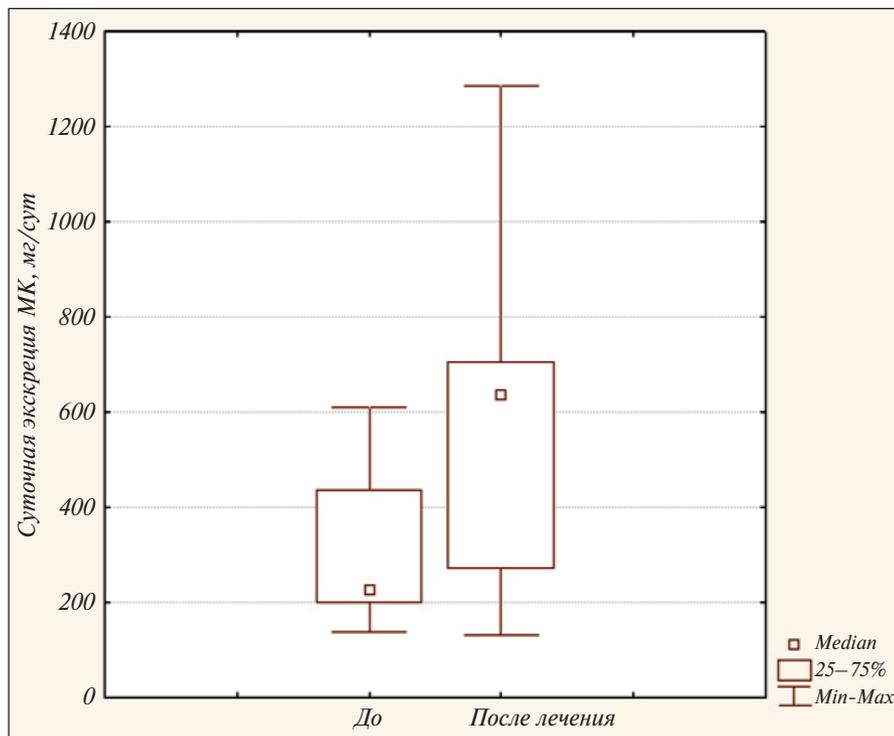


Рис. 2. Суточная экскреция МК до и через 1 мес терапии Блемареном у больных подагрой с гипоекскрецией МК (n=20)

неральных источников (благо- творное влияние минеральных вод на рН мочи и ее электролит- ный состав). Однако к назначе- нию минеральных вод необходи- мо относиться с осторожностью: их применяют только после отхо- ждения камней при удовлетвори- тельной функции почек, они зна- чительно повышают диурез, что допустимо не у всех больных, мо- гут изменять кислотно-основное состояние. К сожалению, не мож- ет служить альтернативой кон- сервативному и хирургическое лечение МКБ, так как у 60–70% больных после удаления камней они образуются вновь.

В последние 30–40 лет для профилактики и лечения МКБ и подготовки к литотрипсии стали применять высокоэффективные и безопасные цитратные смеси. В ряде исследований показано, что под влиянием цитратных смесей происходит постепенное дозоза- висимое растворение большинст- ва солей, прежде всего, наиболее часто встречаемых – уратов и ок- салатов [12–14].

Поддержание оптимальной кислотности мочи у больных по- дагрой может иметь принципи- альное значение не только для снижения риска уrolитиаза и растворения уже имеющихся кон- крементов. Известно, что гипо- экскреция МК – наиболее частая причина развития подагры и ГУ [15]. Показано, что существенное увеличение кислотности мочи с кислой до щелочной, в том числе при применении цитратов, наря- ду с увеличением растворимости МК приводит к многократному повышению ее экскреции [13, 16]. Исключительно важными яв- ляются в этом отношении полу- ченные нами данные, свидетель- ствующие о возрастании экскре- ции МК, коррелирующей со сни-

жением урикемии и направлено и консервативное лечение уратного нефролитиаза. Напомним, что на протяже- нии последних столетий важнейшим компонентом комплексной терапии как подагры, так и МКБ было санаторно-курортное лечение с использованием ми-

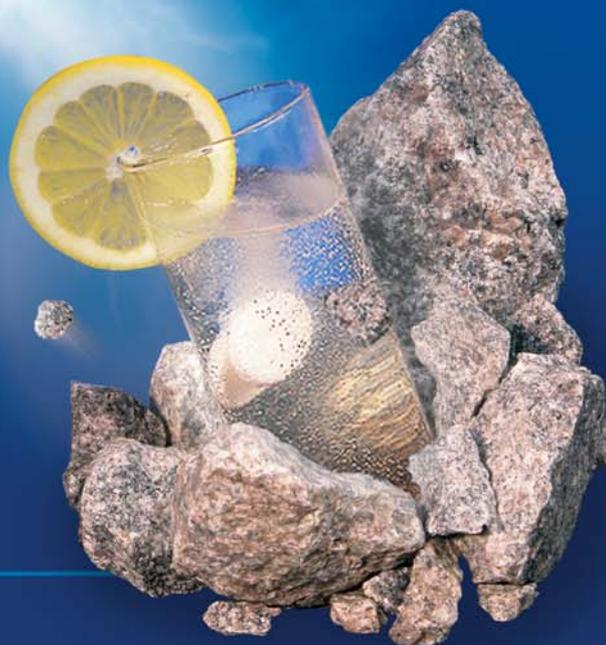
жением урикемии после короткого курса терапии Блемареном. Это позволяет предположить, что уменьшение выраженности ГУ может быть следстви- ем нормализации экскреции МК именно в результа- те приема препарата. В то же время в случае исходно

Блемарен®

лечение и профилактика нефролитиаза
при подагре



- Нормализует рН мочи
- Доказанная эффективность
- Высокая биодоступность (100%)
- Хорошая индивидуальная переносимость
- Не содержит углеводов



esparma®

www.esparma-gmbh.ru

нормальных значений экскреции МК этот уровень оставался неизменным.

Важный итог исследования связан и с отсутствием при приеме Блемарена побочных эффектов, негативного влияния на показатели функции печени, почек, сывороточные уровни электролитов.

Заключение. Таким образом, результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1) применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой с нефролитиазом улучшает показатели обмена МК благодаря значительному увеличению почечной экскреции МК ($p=0,01$), что приводит к его нормализации. Исходно нормальный

уровень экскреции МК при этом существенно не меняется;

2) увеличение экскреции МК при приеме Блемарена способствует снижению урикемии в среднем на 8%, обратно коррелируя с сывороточным уровнем МК ($p<0,05$);

3) Блемарен характеризуется высокой безопасностью, при его приеме не наблюдается ухудшения показателей функции печени, почек и электролитного обмена;

4) наличие у больных подагрой нефролитиаза следует рассматривать в качестве показания к назначению им цитратных смесей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282: F991—F997.
- Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol* 2002; 283: F1105—F1110.
- Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888—97.
- Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003; 23: 2—7.
- Ohno I., Ichida K., Okabe H. et al. Frequency of Gouty Arthritis in Patients with End-stage Renal Disease in Japan. *Internal Medicine* 2005; 44(7): 706—9.
- Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia, 1976.
- Perez-Ruiz F., Calaborozo M., Herrero-Beites A.M. et al. Improvement of Renal Function in Patients in with Chronic Gout after Proper Control of Hyper-uricemia and Gouty Bouts. *Nephron* 2000; 86: 287—91.
- Кудаева Ф.М., Гордеев В.Г., Барскова В.Г. Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой и факторы, на нее влияющие. *Современная ревматология* 2007; 1: 42—6.
- Сергиенко Н.Ф., Шапльгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза. *Урология и нефрология* 1999; 2: 34—6.
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895—900.
- Zhang W., Doherty M., Pascual-Gomez E. et al. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl. III): 501.
- Sakhaee K., Nizar M., Hill K. et al. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983; 24(3): 348—52.
- Khanniazi M.K., Khanam A., Naqvi S.A. et al. Study of potassium citrate treatment of crystalluric nephrolithiasis. *Biomed Pharmacother* 1993; 47(1): 25—8.
- Pak C.Y., Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 1986; 146(5): 863—7.
- Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout — 1971. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A: 357—72.
- Peters J.P., Van Slyke D.D. Purines and pyrimidines, chap 13. *Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations*, vol 1, 2nd ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1946; 953.

Опыт применения Кеторола у больных остеоартрозом с выраженным болевым синдромом

Е.А. Галушко, И.Б. Виноградова, Е.Г. Зоткин, И.Г. Салихов, Ш. Эрдес

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Цель исследования — изучение клинической эффективности и переносимости двух лекарственных форм Кеторола (таблетки и раствор для инъекций) у больных остеоартрозом (ОА) в открытом контролируемом рандомизированном испытании в сравнении с аналогичными формами диклофенака натрия.

Материал и методы. В исследовании участвовало 109 пациенток с ОА (по критериям R. Altman и соавт.) с преимущественным поражением коленных суставов из 4 ревматологических центров РФ. Основную группу составили пациентки с гонартрозом ($n=51$), получавшие терапию Кеторолом (25 — таблетированную форму и 26 — инъекционную форму). В контрольную группу вошли 58 больных, которым назначали диклофенак натрия (29 — таблетированную форму и 29 — раствор для инъекций). Длительность терапии Кеторолом составляла 5 дней. Обе инъекционные формы использовали только в течение 2 сут, а затем переводили больных на таблетированные формы.

Результаты исследования. Установлено, что по краткосрочной эффективности (выраженность купирования болевого синдрома) Кеторол превосходит диклофенак на 25—30%. При сравнении результатов лечения в основной и контрольной группах отмечено достоверно более эффективное купирование болевого синдрома у получающих таблетированную форму препарата. Обе формы Кеторола снизили индекс тяжести на 25%, а диклофенака — только на 15—18%. Такая же картина наблюдалась и при оценке общего состояния здоровья по мнению врача. Анализ динамики индекса WOMAC показал, что к концу исследования процент улучшения при использовании Кеторола был значительно выше для обеих форм (31% для таблетированной и 33% для инъекционной), чем при назначении диклофенака (18 и 6%). При попарном сравнении оказалось, что, по мнению врачей, эффективность таблетированной формы Кеторола достовер-