

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОСТНОГО СКЕЛЕТА НА ФОНЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО НЕФРОЛИТИАЗА

Д-р мед. наук С. К. ЯРОВОЙ

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрова РФ, Москва, Россия*

**Проанализированы данные мировой литературы по лечению метаболических поражений костного скелета на фоне рецидивирующего нефролитиаза. Рассмотрены основные группы лекарственных препаратов, применяемых с этой целью, — витамин D и его активные метаболиты, бисфосфонаты, цитраты и тиазиды. Отмечено, что бисфосфонаты могут рассматриваться как препараты выбора для лечения ренальной остеодистрофии на фоне нефролитиаза.**

*Ключевые слова: нефролитиаз, ренальная остеодистрофия, бисфосфонаты, витамин D, цитраты, тиазиды.*

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, которое встречается во всех возрастных группах, в том числе и у детей. По оценкам разных исследователей, мочекаменная болезнь отмечается у 1–5% населения индустриально развитых стран [1–3].

Костные изменения развиваются лишь при наиболее тяжелом, непрерывно рецидивирующем течении нефролитиаза. Поэтому лечение метаболических поражений костного скелета на фоне нефролитиаза напрямую связано с его метафилактикой, а точнее — лечение осложнений со стороны скелета является частью метафилактики. Лекарственные средства, применяемые для предотвращения рецидивов камнеобразования, в некоторых случаях могут быть использованы и для лечения костных осложнений. И наоборот, препараты, изначально предназначенные для терапии метаболических остеопатий, могут уменьшать риск рецидивов нефролитиаза.

Вопросы метафилактики различных форм нефролитиаза широко рассмотрены в литературе, однако особенности медикаментозного лечения пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и поражениями костного скелета, освещены недостаточно.

В данной статье рассмотрена проблема метафилактики нефролитиаза с позиции его влияния на костный метаболизм. Лекарственные препараты, которые бы эффективно действовали на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, до настоящего времени не разработаны. В то же время целесообразность медикаментозного воздействия в этой точке вызывает сомнения, поскольку, как предполагается, оно должно влиять на сильно пораженную, исчерпавшую свои резервные возможности, очень сложную систему реабсорбции и активной секреции. С другой стороны,

механизмы, регулирующие костный метаболизм, в этой ситуации интактны, что подразумевает принципиальную возможность эффективной патогенетической терапии ренальной остеодистрофии, а также метафилактики нефролитиаза.

В современной медицине для лечебного воздействия на костный метаболизм применяются препараты нескольких фармакологических групп. Их можно разделить на стимуляторы костеобразования, к которым относятся андрогены, анаболические стероиды, фториды, соматотропный гормон, и ингибиторы костной резорбции — бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов. Витамин D и его активные метаболиты обладают смешанным действием.

В клинической практике для лечения метаболических остеопатий чаще всего применяется витамин D, в меньшей степени — его активные метаболиты, бисфосфонаты, а для лечения постменопаузального остеопороза и эстрогены.

### **Препараты кальция, витамин D и его активные метаболиты**

До настоящего времени нет единого мнения о применении препаратов кальция и витамина D в качестве лекарственной терапии метаболических остеопатий. Среди экспертов достигнут определенный консенсус о том, что больше витамина D лучше для людей с остеопорозом. В то же время доказательная база в пользу этого мнения достаточно слабая, потому что не проводились клинические исследования, показавшие эффективность данного подхода для лечения переломов у пациентов высокой группы риска, которые были бы рандомизированы только на группу обследованных, принимавших препараты витамина D, и группу с плацебо. Есть доказательства того, что препараты кальция в сочетании с витамином D приводят к уменьшению риска переломов

примерно на 10%. Но сравнение с монотерапией препаратами витамина D сложно провести. Результаты мета-анализа заместительной монотерапии витамином D при оценке риска переломов у лиц старшего возраста (необязательно с высоким риском переломов) не подтвердили ее эффективность. До настоящего времени нет данных, свидетельствующих в пользу терапии бисфосфонатами в сочетании с витамином D по сравнению с монотерапией бисфосфонатами при лечении остеопороза. Нет убедительных доказательств того, что назначение высоких доз витамина D будет дополнительным фактором к антирезорбтивным или анаболическим эффектам других препаратов, влияющих на костный метаболизм. До сих пор не ясно, если устраняется недостаточность витамина D, дает ли это дополнительные преимущества для скелетного здоровья.

В последние годы появились публикации о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируемым с заместительной терапией препаратами кальция. Однако одновременно были опубликованы и прямо противоположные результаты. Таким образом, возникает вопрос о том, является ли заместительная терапия препаратами кальция позитивной для костей, но негативной для сердечно-сосудистой системы.

М. J. Bolland et al. [4] провели оценку 15 исследований, суммарно включающих около 20 000 пациентов. В пяти первых исследованиях у 143 больных, принимавших препараты кальция, развился инфаркт миокарда по сравнению со 111 обследованными из группы плацебо (отношение рисков 1,31; доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,67,  $p = 0,037$ ). Было также выявлено недостоверное увеличение частоты острого нарушения мозгового кровообращения или внезапной смерти (1,18; ДИ 1,00–1,39,  $p = 0,057$ ), смерти (1,09; ДИ 0,96–1,23,  $p = 0,18$ ). Мета-анализ данных на уровне всего исследования показал аналогичные результаты: у 296 пациентов диагностировали инфаркт миокарда (166 – принимали препараты кальция, 130 – плацебо) с увеличением частоты его встречаемости в группе принимавших препараты кальция (общий относительный риск – 1,27; ДИ – 95%, 1,01–1,59,  $p = 0,038$ ). Авторы сделали вывод о том, что препараты кальция ассоциируются с повышенным риском развития инфаркта миокарда.

Публикация этих результатов вызвала настолько большой резонанс у медицинской общности, что Американское костно-минеральное сообщество разработало консенсус о заместительной терапии препаратами кальция. Суть этого документа можно кратко изложить несколькими тезисами: продукты питания остаются лучшим источником кальция; дополнительный прием препаратов кальция показан, только когда невозможно достичь адекватного количества потребления кальция с пищей; положительные эффекты кальция отмечаются и при относительно низких дозах (больше – необязательно лучше); пациенты

старшего возраста, а также больные с нарушениями функции почек, принимающие препараты кальция, могут быть отнесены к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В отношении применения изучаемой группы лекарственных средств для лечения ренальной остеодистрофии ясности несколько больше. При синдроме Фанкони, гипофосфатемическом рахите, а также при развитии остеодистрофии вследствие хронической почечной недостаточности активные метаболиты витамина D – альфакальцидол и рокальтрол являются общепризнанными базовыми препаратами. Они упоминаются в качестве средств выбора во всех руководствах и рекомендациях, посвященных данной тематике [5–11].

Для лечения ренальной остеодистрофии зарубежные специалисты наряду с активными метаболитами используют нативный витамин D. Так, V. L. Sellares, V. Torregrosa [12] рекомендуют назначать холекальциферол или комбинацию холекальциферола и кальция (400 МЕ и 500 мг соответственно) при снижении уровня кальциферола крови менее 30 нг/мл. При повышении уровня сывороточного фосфата эти авторы используют фосфат-биндеры – карбонат и ацетат кальция, причем предпочтение отдается последнему, так как он действует в более широком диапазоне pH и лучше переносится.

Однако при наличии нефролитиаза целесообразность применения этих препаратов не столь однозначна. Точно известно, что ни витамин D, ни его активные метаболиты, ни препараты кальция не вызывают нефролитиаз *de novo*, т. е. на изначально интактных почках, по крайней мере, при использовании терапевтических дозировок. Существует мнение, что витамин D, а тем более его активные метаболиты могут способствовать рецидивированию нефролитиаза, что, впрочем не в полной мере доказано. В частности, в экспериментальной работе В. Baggio [13] отмечено стимулирующее влияние рыбьего жира (ранее одно из основных лекарственных средств с высоким содержанием витамина D) на образование почечных камней у крыс. Тем не менее, несмотря на отсутствие официальных противопоказаний для препаратов витамина D при сопутствующем нефролитиазе, инструкции по применению этих лекарственных средств, а также «Справочник лекарственных средств формулярного комитета» [14] рекомендуют использовать витамин D и его активные метаболиты в этой ситуации с осторожностью.

У рассматриваемой категории больных даже в случае успеха патогенетической терапии можно реально рассчитывать лишь на некоторое снижение частоты рецидивов нефролитиаза и на замедление прогрессирования остеодистрофии. Каждый рецидив нефролитиаза сопряжен с возможностью возникновения тяжелых осложнений в виде гнойно-деструктивного пиелонефрита, бактериального шока, потребовать нефрэктомии и т. д. Ситуация становится еще более непредсказуемой, если учесть

полное отсутствие официально принятых рекомендаций по лечению почечной остеодистрофии в условиях нефролитиаза.

На наш взгляд, в указанной ситуации вполне закономерны альтернативные препараты, но перечень их, по крайней мере официально, четко не определен.

### **Тиазиды, цитраты**

По мнению ряда зарубежных исследователей, одним из вариантов лечения мочекаменной болезни, осложненной остеопорозом, является комбинация тиазидных диуретиков с цитратом калия.

В литературе есть сведения о том, что, помимо подавления кальциурии, тиазиды способны стимулировать костеобразование. В ходе исследований *in vitro* они продемонстрировали избирательное влияние на остеобластоподобные клеточные линии, способность стимулировать выработку остеокальцина в остеобластах человека и повышать чувствительность котранспортеров хлорида натрия в остеобластоподобных клетках [14–19].

Было проведено два рандомизированных исследования эффективности цитрата калия при снижении минеральной плотности костной ткани. В одном из них участвовала 161 пациентка в постменопаузе, имеющая остеопению, во втором — 276 здоровых женщин также в постменопаузе. В обоих исследованиях курс терапии составил 1 год. У женщин, участвовавших в первом исследовании, после окончания терапии отмечено значительное увеличение минеральной плотности костной ткани, что авторы связывают с возможным стимулирующим влиянием цитрата на остеобласты [20]. Между тем у женщин, включенных во второе, более позднее, исследование, применение цитрата калия совершенно не изменило состояние костного скелета [21].

Интересные данные были получены в исследовании С. У. Pak et al. [22], посвященном определению роли цитрата калия в стабилизации плотности костной ткани у пациентов с оксалатным нефролитиазом. Курс терапии составил 5 лет. Через 2 года непрерывного приема цитрата калия минеральная плотность костной ткани увеличилась в среднем на 3,1%. Отмечено ощелачивание мочи, при этом почечная экскреция кальция не претерпела достоверных изменений.

Для изучения эффекта комбинированной терапии тиазидными диуретиками и цитратом калия тем же автором с коллегами было проведено проспективное исследование, включающее 28 пациентов с гиперкальциурией [23]. После окончания семилетнего курса терапии индапамидом и цитратом калия у обследованных было отмечено увеличение минеральной плотности костной ткани в области L2–L4 позвоночника в среднем на 7,1%, а в шейке бедра — в среднем на 4,1% по сравнению с начальным уровнем. Установлено увеличение значений Т-критерия на 5,7 и 4,6% соответственно. В процессе лечения обнаружено

снижение почечной экскреции кальция на фоне увеличения рН мочи и содержание в ней цитрата. Суточная экскреция оксалата кальция с мочой снизилась на 46%, а частота рецидивов камнеобразования уменьшилась более чем в 2,5 раза: с 2,94 до 0,05 в год [23].

Остеотропный эффект комбинированной терапии, включающей тиазидный диуретик и цитрат, можно считать доказанным удовлетворительно как экспериментально, так и клинически. Хотя эффект этот очень слаб — на грани целесообразности клинического применения, чтобы его уловить, требуются многолетние курсы терапии специально отобранных пациентов. Но даже при соблюдении всех условий изменения костной плотности выражаются несколькими процентами.

На наш взгляд, основным клиническим эффектом этой схемы терапии следует считать сокращение частоты рецидивов камнеобразования, а влияние на костный метаболизм — позитивным, но мало что решающим дополнением.

### **Бисфосфонаты**

Бисфосфонаты — соли бисфосфоновых кислот — известны с середины XIX в. Химики, изучавшие новый тогда класс соединений фосфора, обратили внимание на способность пиродифосфорной и бисфосфоновых кислот соединяться с малорастворимыми солями кальция и препятствовать их кристаллизации. Долгое время бисфосфонаты применялись для уменьшения жесткости воды, в первую очередь карбонатной. Пиродифосфорная кислота имеет в своем составе структуру Р-О-Р (фосфор-кислород-фосфор). В бисфосфоновых кислотах кислород заменяется углеродом (Р-С-Р). Наличие двух свободных валентностей углерода подразумевает существование двух боковых цепей, изменение структуры которых и определяет разнообразие физико-химических и фармакологических свойств бисфосфонатов. Одна из этих боковых цепей почти всегда представляет собой гидроксильную группу. Она увеличивает связь молекулы препарата с основным минеральным компонентом кости — гидроксиапатитом, причем связь эта очень прочная, а во многих случаях и необратимая. Это сродство бисфосфонатов к гидроксиапатиту и определяет их основное фармакологическое действие — угнетение костной резорбции. Бисфосфонаты сохраняются в структуре ткани до тех пор, пока не произойдет смена старой кости на новую, а это 10 лет и более. Также существуют данные о стимулирующем влиянии препаратов этой группы на остеобласты и об их цитотоксическом эффекте в отношении остеокластов [8, 24].

Бисфосфонат, впервые зарегистрированный в качестве лекарственного препарата, — этидронат применяется уже около 30 лет [25] и до настоящего времени фигурирует в рекомендациях ведущих российских урологических клиник для профилактики рецидива оксалатного нефролитиаза [10, 26, 27]. Для замедления рецидивов камнеобразования

при первичном оксалозе, кроме оксида магния и пиридоксина, рекомендуется этидроновая кислота курсами по 10–12 сут в месяц [28].

Эффективность этидроната для подавления гиперкальциурии подтвердили I. P. Neilberga et al. [29], которые, наряду с уменьшением почечной экскреции кальция, отметили значительный рост минеральной плотности костной ткани уже после первого года лечения.

Однако, несмотря на авторитет авторов вышеупомянутых источников, применение бисфосфонатов в роли ингибиторов кристаллообразования на сегодняшний день представляется не столь однозначным.

Сомнения в целесообразности использования бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза в качестве ингибиторов кристаллообразования были высказаны еще на заре их применения в клинической практике [25]. В фундаментальной работе Н. Fleisch [24], посвященной медицинскому применению бисфосфонатов, отмечено, что этидронат не может быть рекомендован для метафилактики нефролитиаза, так как его доза, минимально необходимая для торможения кристаллизации оксалата в растворе, настолько велика, что ее прием нарушает минерализацию костной ткани. Вместе с тем антирезорбтивная активность этидроната выражена сравнительно слабо. Например, антирезорбтивная активность часто назначаемого в эндокринологической практике алендроната более чем в 100 раз выше. Активность золендроната, применяемого онкологами для лечения метастатических поражений костей, превосходит активность этидроната минимум в 10 000 раз. В той же работе указывается теоретическая возможность применения бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза с учетом их антирезорбтивного влияния на костную ткань. При этом, по мнению автора монографии, эффект прямого ингибирования кристаллообразования в растворе будет столь незначителен, что его нет нужды и учитывать.

О возможности клинического применения бисфосфонатов в качестве ингибиторов костной резорбции не только для лечения метаболических остеопатий, но и как одного из подходов к метафилактике нефролитиаза стали говорить еще в конце 1990-х гг. [30, 31].

Интересное экспериментальное исследование было выполнено в 2004 г. в университете Нагоя (Япония) [32]. Изучалось влияние бисфосфонатов (алендроната и инкадроната) на особую культуру клеток почки собаки MDCK (Madin-Darby canine kidney), способную *in vitro* образовывать микролиты фосфата кальция, т. е. на экспериментальную модель фосфатного нефролитиаза. В результате удалось доказать, что алендронат, в отличие от фармакологически сходного с ним инкадроната, способен ингибировать образование кристаллов фосфата кальция в культуре почечной ткани. Здесь продемонстрирован эффект прямого торможения кристаллообразования, который в большей

степени по сравнению с инкадронатом оказался присущ алендронату, т. е. эффект второстепенный. К основному антирезорбтивному действию этих лекарственных средств результаты исследования никакого отношения не имеют. Алендронат может оказаться предпочтительнее инкадроната, но только в случае, если у них окажется одинаковая способность подавлять костную резорбцию и измеримый профиль безопасности.

В 2008 г. были опубликованы результаты другого экспериментального исследования влияния бисфосфонатов на формирование оксалатных камней, которое проводилось на 36 самцах крыс [33]. Животные были разделены на три равные группы. В мочевого пузыря крыс помещали цинковый диск массой 40 мг. Первую группу оставили без фармакотерапии (группа контроля). Животным второй и третьей групп для подавления камнеобразования проводилось еженедельное внутрибрюшинное введение алендроната (20 мг/кг) и золендроновой кислоты (7,5 мкг/кг) соответственно. Через 8 нед оценивалась прибавка массы удаленных дисков: в первой группе она составила 164 %, во второй — 90 % и в третьей — 71 %. Однако статистически значимых различий между препаратами выявить не удалось.

На наш взгляд, модель эксперимента выбрана не совсем корректно. Во-первых, обызвествление инородного тела мочевого пузыря — это не мочекаменная болезнь и не ее эквивалент. Во-вторых, обызвествление инородного тела мочевого пузыря в данном случае замедляется в результате прямого торможения кристаллообразования в растворе, а не вследствие уменьшения костной резорбции. По этой причине и показали одинаковые результаты два препарата с более чем 1000-кратной разницей в антирезорбтивной активности.

М. М. Arrabal et al. [34] провели ретроспективный анализ эффективности алендроната при лечении мочекаменной болезни с сопутствующей остеодистрофией. Препарат назначался по стандартной схеме — 70 мг 1 раз в неделю в режиме монотерапии или в сочетании с тиазидными диуретиками. В 100 % наблюдений отмечено положительное влияние проводимого лечения на костную систему. У 74 % больных констатировано снижение частоты рецидивов камнеобразования, у 26 % — вообще их не было. Следует отметить, что практически ни одна существующая в современной урологической практике схема метафилактики нефролитиаза, независимо от его формы, такой эффективностью не обладает. Однако, если учесть количество обследованных авторами больных — всего 25, говорить о высоком уровне доказательности не приходится.

В 2010 г. G. Bianchi et al. [35] оценивали влияние бисфосфонатов, в частности алендроната, на гиперкальциурию и минеральную плотность костной ткани. Через 4 нед терапии у пациентов с гиперкальциурией зафиксировано уменьшение почечной экскреции кальция, а через год приема

алендроната у всех обследованных наблюдалось увеличение минеральной плотности костной ткани, в том числе и в контрольной группе, состоящей из 10 соматически здоровых добровольцев. Однако прирост костной плотности был достоверно выше в группе пациентов с гиперкальциурией.

Результаты исследования, проведенного в апреле 2013 г. М. А. Arrabal-Polo et al. [36], также подтверждают высокую эффективность комбинированной терапии алендронатом и тиазидами при сочетании нефролитиаза и остео дистрофии.

Проведенные в НИИ урологии и интервенционной радиологии исследования свидетельствуют о высокой эффективности бисфосфонатов в лечении фосфатурии и рецидивирующего фосфатного нефролитиаза. Семинедельный курс алендроната (70 мг 1 раз в неделю) способствовал снижению почечной экскреции фосфата у этих пациентов на 7,1–13,4 ммоль/сут в зависимости от уровня фосфатурии до лечения [37–39].

Терапия рецидивирующего нефролитиаза и сопутствующей остео дистрофии бисфосфонатами представляется более эффективной по сравнению с цитратами, назначенными как в режиме монотерапии, так и в сочетании с тиазидами. Возможна комбинация бисфосфонатов и тиазидов, однако сочетание это пока не в полной мере изучено.

Теоретически можно допустить, что будет иметь место не сложение, а потенцирование эффектов этих препаратов. Если это окажется действительно так, то комбинированная терапия, включающая бисфосфонат и тиазид, может стать наиболее эффективным подходом к лечению оксалатного и фосфатного нефролитиаза, осложненного остео дистрофией.

Таким образом, проблема поражения костной системы у больных с рецидивирующим нефролитиазом представляется недостаточно изученной и дискуссионной. Несмотря на значительное количество проанализированных источников, остается открытым ряд вопросов. В частности, неясны механизмы, лежащие в основе нарушения минерализации кости при мочекаменной болезни, так как сывороточные уровни кальция, фосфата и витамина D при этом остаются нормальными. И, наконец, весьма слабо разработаны вопросы медикаментозной терапии пациентов, страдающих ренальной остео дистрофией на фоне нефролитиаза. В данной клинической ситуации затруднен обоснованный выбор даже фармакологической группы, не говоря уже о конкретном препарате, что по большей части связано с отсутствием сравнительных исследований.

#### Список литературы

1. Heilberga I. P. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment / I. P. Heilberga, N. Schor // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*— 2006.— Vol. 50, № 8.— P. 823–831.
2. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis / T. Knoll // *Eur. Urol.*— 2010.— Vol. 9.— P. 802–806.
3. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни / Э. К. Яненко, Д. С. Меринов, О. В. Константинова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая урология.*— 2012.— № 3.— С. 19–24.
4. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis / M. J. Bolland, A. Avenell, J. A. Baron [et al.] // *BMJ.*— 2010.— № 1.— P. 341–369.
5. Дедов И. И. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: метод. пособ. для врачей / И. И. Дедов, Е. И. Марова, Л. Я. Рожинская.— М., 1999.
6. Шварц Г. Я. Фармакотерапия остеопороза / Г. Я. Шварц.— М.: Медицинское информационное агентство, 2002.— 410 с.
7. Нефрология: руководство для врачей; под ред. И. Е. Тареевой.— М.: Медицина, 2000.— 688 с.
8. Руководство по остеопорозу; под ред. Л. И. Беневоленской.— М.: Бино, 2003.— 532 с.
9. Нефрология; под ред. Е. М. Шиловой.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 683 с.
10. Урология: Национальное руководство; под ред. Н. А. Лопаткина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 1021 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система); под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова.— Вып. X., 2009 год.— М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2009.— 890 с.
12. Lorenzo Sellares V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis) / V. Lorenzo Sellares, V. Torregrosa // *Nephrologia.*— 2008.— Vol. 28.— P. 67–78.
13. Baggio B. Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need? / B. Baggio // *J. Nephrol.*— 1999.— Vol. 12.— P. 371–374.
14. Справочник лекарственных средств формулярного комитета; под ред. П. А. Воробьева.— М.: Ньюдиамед, 2006.— 667 с.
15. Hofbauer J. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis — a prospective randomized study / J. Hofbauer, K. Hobarth, N. Szabo // *Br. J. Urol.*— 1994.— Vol. 73.— P. 362–365.
16. Whalley N. A. Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia / N. A. Whalley, A. M. Meyers, M. Martins // *Br. J. Urol.*— 1996.— Vol. 78.— P. 10–14.
17. Soygur T. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial / T. Soygur, A. Akbay, S. Kupeli // *J. Endourol.*— 2002.— Vol. 16.— P. 149–152.

18. *Rodgers A.* Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor / A. Rodgers, S. Allie-Hamdulay, G. Jackson // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2006.— Vol. 21.— P. 361–369.
19. *Kang D. E.* Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy / D. E. Kang, M. M. Maloney, G. E. Haleblan // *J. Urol.*— 2007.— Vol. 177.— P. 1785–1788.
20. *Sellmeyer D. E.* Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet / D. E. Sellmeyer, M. Schloetter, A. Sebastian // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87.— P. 2008–2012.
21. *Jehle S.* Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia / S. Jehle, A. Zanetti, J. Muser // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2006.— Vol. 17.— P. 3213–3222.
22. *Pak C. Y.* Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis / C. Y. Pak, R. D. Peterson, J. Poindexter // *J. Urol.*— 2002.— Vol. 168, № 7.— P. 31–34.
23. *Pak C. Y.* Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions / C. Y. Pak, H. J. Heller, M. S. Pearle // *J. Urol.*— 2003.— Vol. 169.— P. 465–469.
24. *Fleisch H.* Bisphosphonates in bone disease. From the Laboratory to the Patient / H. Fleisch.— London: The Parthenon Publishing Group, 1997.— 176 p.
25. *Heath D.* Нарушения обмена кальция / D. Heath, S. J. Marx.— М.: Медицина, 1985.— 334 с.
26. *Тиктинский О. Л.* Мочекаменная болезнь / О. Л. Тиктинский, В. П. Александров.— СПб.: Питер, 2000.— 379 с.
27. Рациональная фармакотерапия в урологии; под ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой.— М.: Литтерра, 2006.— 819 с.
28. Рациональная фармакотерапия в нефрологии; под ред. Н. А. Мухина, Л. В. Козловской, Е. М. Шилова.— М.: Литтерра, 2006.— 895 с.
29. Effect of Etidronate Treatment on Bone Mass of Male Nephrolithiasis Patients with Idiopathic Hypercalciuria and Osteopenia / I. P. Heilberga, L. A. Martinia, S. H. Teixeira [et al.] // *Nephron.*— 1998.— Vol. 79.— P. 430–437.
30. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphonate alendronate / J. R. Weisinger, E. Alonzo, C. Machado [et al.] // *Medicina (B Aires).*— 1997.— Vol. 57.— P. 45–48.
31. *Bushinsky D. A.* Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats / D. A. Bushinsky, K. J. Neumann, J. Asplin // *Kidney Int.*— 1999.— Vol. 55.— P. 234–243.
32. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model / H. Senzaki, T. Yasui, A. Okada [et al.] // *Urol. Res.*— 2004.— Vol. 32, № 7.— P. 223–228.
33. Are new-generation bisphosphonates effective for the inhibition of calcium oxalate stone formation in a rat model? / E. K. Basok, A. Basaran, N. Atsu [et al.] // *Urol. Int.*— 2008.— Vol. 81.— P. 325–329.
34. The treatment of renal lithiasis with bisphosphonates / M. Arrabal Martín, F. V. Díaz de la Guardia, A. Jiménez Pacheco [et al.] // *Arch. Esp. Urol.*— 2007.— Vol. 60, № 9.— P. 745–754.
35. Bisphosphonates in the management of idiopathic hypercalciuria associated with osteoporosis: a new trick from an old drug / G. Bianchi, A. Giusti, G. Pioli [et al.] // *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.*— 2010.— Vol. 2, № 1.— P. 29–35.
36. Effects of Aminobisphosphonates and Thiazides in Patients with Osteopenia/Osteoporosis, Hypercalciuria, and Recurring Renal Calcium Lithiasis / M. A. Arrabal-Polo, S. Arias-Santiago, T. de Haro-Muñoz [et al.] // *Urology.*— 2013.— Vol. 81, № 4.— P. 731–737.
37. *Яровой С. К.* Ретроспективный анализ применения алендроната у больных рецидивирующим фосфатным нефролитиазом / С. К. Яровой // *Остеопороз и остеопатии.*— 2009.— № 1.— С. 38–42.
38. *Яровой С. К.* Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза: выбор лекарственной терапии / С. К. Яровой, А. В. Сивков // *Экспериментальная и клиническая урология.*— 2010.— № 1.— С. 65–68.
39. *Яровой С. К.* Нефролитиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний. / С. К. Яровой, Р. Р. Максудов // *Экспериментальная и клиническая урология.*— 2015.— № 1.— С. 108–114.

## МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ УРАЖЕНЬ КІСТКОВОГО СКЕЛЕТА НА ТЛІ РЕЦИДИВУЮЧОГО НЕФРОЛІТІАЗУ

С. К. ЯРОВИЙ

Проаналізовано дані світової літератури щодо лікування метаболічних уражень кісткового скелета на тлі рецидивуючого нефролітіазу. Розглянуто основні групи лікарських препаратів, що застосовуються з цією метою, — вітамін D та його активні метаболіти, бісфосфонати, цитрати і тіазиди. Відзначено, що бісфосфонати можуть розглядатися як препарати вибору для лікування ренальної остеодистрофії на тлі нефролітіазу.

Ключові слова: нефролітіаз, ренальна остеодистрофія, бісфосфонати, вітамін D, цитрати, тіазиди.

**PHARMACOTHERAPY OF METABOLIC SKELETAL LESIONS AGAINST A BACKGROUND  
OF RECURRENT NEPHROLITHIASIS**

S. K. YAROVY

The data from world literature on treatment of metabolic involvement of the skeleton bones against a background of recurrent nephrolythiasis were analyzed. Basic groups of medication used for this purpose were discussed: vitamin D and its active metabolites, bisphosphonates, citrates and thiazides. Bisphosphonates can be described as medication of choice for renal osteodystrophy against a background of nephrolythiasis.

*Key words: nephrolythiasis, renal osteodystrophy, bisphosphonates, vitamin D, citrates, thiazides.*

Поступила 18.06.2015