

# Нові можливості медикаментозної терапії, що сприяє відходженню каменів при сечокам'яній хворобі

**І.М. Антонян, О.І. Зеленський, В.В. Мегера, Р.О. Зеленський, Р.В. Стецишин, Т.О. Торак**  
Харківська медична академія післядипломної освіти

Альтернативним методом лікування і профілактики неускладненої сечокам'яної хвороби (СКХ) з конкрементами розміром менше 10 мм можуть бути препарати, виготовлені з рослинної сировини. Метою даного дослідження було вивчення ефективності препарату Тутукон у 31 пацієнта з каменями сечоводу і 18 – з каменями нирок. Отримані дані свідчать про спазмолітичну, діуретичну, літолітичну дію препарату, що дозволяє істотно поліпшити стан пацієнтів з неускладненою СКХ. Подальші дослідження препарату Тутукон будуть спрямовані на вивчення механізму літолітичних властивостей препарату у пацієнтів з різними видами уролітіазу.

**Ключові слова:** уролітіаз, фітотерапія.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) належить до найпоширеніших захворювань в урологічній практиці: в розвинених країнах світу з 10 млн населення на уролітіаз страждають 400 тис. осіб, а за даними МОЗ України, на частку СКХ у структурі урологічної захворюваності припадає від 27,4% до 32,7%. Загальносвітова статистика уролітіазу свідчить про 12% найбільш соціально активного населення працездатного віку (20–50 років) [1, 2].

Протягом багатьох років залишаються актуальними питання етіології, патогенезу, а також профілактики СКХ. У багатьох географічних регіонах уролітіаз носить ендемічний характер, що зумовлено екзо- і ендегенними факторами, які негативно впливають на організм людини. При цьому виділяють кліматичні і геологічні, соціально-економічні, спадкові причини, також важливе значення мають фізіохімічні й гідрогеохімічні властивості питної води, особливості раціону місцевого населення. Невтішні також прогнози на майбутнє – частота СКХ і надалі матиме тенденцію до зростання [3–5].

Найбільші досягнення останніх десятиліть у вивченні уролітіазу пов'язані з розробленням нових і вдосконаленням уже існуючих лікувально-діагностичних технологій – ендоскопічних і малоінвазивних. Відбулися зміни в оцінці візуальних діагностичних методів. Сьогодні, згідно з клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урологів, неконтрастна мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) має 94–100% чутливість і 92–100% специфічність при виявленні СКХ, тоді як ультразвукове дослідження (УЗД) і рентгенографія (Rö) значно поступаються цьому методу (32–70% і 70–97%, 45–70% і 77% відповідно) [6].

Дистанційна та контактна, ультразвукова й лазерна, а також інші види літотрипсії з наступною екстракцією фрагментів дозволяють видалити камені практично в 100% випадків. У той самий час, дотепер медицині невідомі достовірні причини розвитку уролітіазу, тому не існує ефективних засобів впливу на утворення і розвиток рецидиву СКХ. Як і раніше, вивчаються процеси кристалізації та зростання сечових каменів, існування колоїдних розчинів, зміни кислотності сечі та регуляції обміну речовин, гомеостазу в цілому [7]. Проте, все наведене не пояснює причин каменеутворення.

Відходження каменів при СКХ дуже часто супроводжується синдромом ниркової кольки, має характерну картину і здебільшого супроводжується дизурією, частими позивами до сечовипускання, болем в поперековій області, що іноді переходить на нижню частину живота або пахову область, нудотою, блюванням. У разі виявлення каменя >10 мм Європейська асоціація урологів рекомендує пацієнтам госпіталізацію, виконання уретероскопії, дистанційної ударно-хвильової літотрипсії (ДУХЛ) або іншого хірургічного втручання, а при виявленні уроліту <10 мм можливе відходження каменя в амбулаторних умовах під впливом медикаментозної терапії [6].

В останніх мета-аналізах повідомляється, що частота мимовільного відходження невеликих дистальних сечових конкрементів варіює від 47% до 98% і медіана складає 68% (для каменів <5 мм), для уролітів 5–10 мм – 47%. При цьому, медикаментозна терапія, що сприяє відходженню каменя, наприклад з використанням  $\alpha$ -блокаторів, прискорює відходження каменів – більшість уролітів відходять протягом 4–6 тиж [8, 9].

Вважається, що самостійним альтернативним методом лікування і профілактики неускладненої СКХ з конкрементами <10 мм можуть бути препарати, виготовлені з рослинної сировини [6, 9].

Переваги фітотерапії перед синтетичними препаратами безперечні: практично відсутні ускладнення і небажані побічні ефекти, а головне – присутній ефект синергізму, а саме можливість підбору таких комбінацій лікарських рослин, які, з одного боку, взаємно потенціюють індивідуальні властивості, а з іншого – забезпечують увесь необхідний для хворого набір біологічно активних речовин: флавоноїди, ефірні олії, поліфеноли, глікозиди, алкалоїди, дубильні речовини, вітаміни, гіркота, слизи, органічні кислоти, кумарини, фітонциди, мінеральні солі, смоли, масла, камедь [7, 10].

Цей принцип лежить в основі створення сучасних фітозборів та полікомпонентних рослинних препаратів, одним з яких є Тутукон®, що виробляє фірма «Miguel Garriga S.A.» в Іспанії. В Україні цей препарат представляє компанія «Grand Medical Group».

Препарат є гідролатом, який отримують під час дистиляції восьми рослинних інгредієнтів (табл. 1).

**Хвоц польовий**, вміст якого в препараті найбільший і складає 570 мг на 100 мл, містить від 5% до 8% кремнієвих кислот – розчинну і найбільш легко засвоєну форму кремнію. У рослині присутні не менше 15 флавоноїдів, що зумовлюють діуретичну, протизапальну і антимікробну дію. За рахунок високого вмісту танінів хвоц чинить кровоспинну дію, що сприяє швидкому загоєнню мікротравм слизової оболонки сечоводів, які виникають при проходженні каменів і піску. Експериментально було доведено, що польовий хвоц на 68% посилює сечовиділення, проявляючи більш виражений діуретичний ефект, ніж нирковий чай і деякі препарати цієї групи. Ця дія польового хвоца розвивається досить швидко і зберігається тривалий час, що пояснює його застосування при запальних захворюваннях сечовивідних шляхів. Крім того, польовий хвоц сприяє

Рослинна лікарська сировина, що входить до складу препарату Тутукон (в 100 мл)

Рослинна лікарська сировина	Кількість, мг
Equisetum arvense - Хвощ польовий: стебло	570
Spergularia rubra - Торичник червоний: цілком	330
Peumus boldus - Болдо: листя	280
Opuntia ficus indica - Опуниця індійська: квітки	170
Sideritis angustifolia - Залізниця вузьколистна: квітуча частина	170
Rozmarinus officinalis - Розмарин лікарський: листя	170
Cynodon dactylon - Бермудська трава (пальчатник): корінь	170
Melissa officinalis - Меліса лікарська: листя	170

елімінації з організму свинцю, а також проявляє протизапальну і кровоспинну дію. Є відомості про те, що хвощ має ранозагоювальний та імуномодулювальний ефекти [11].

**Торичник червоний.** У цій траві містяться флавоноїди і кумарини. Застосовують як седативний, протисудомний та антисептичний засіб. Отримані сприятливі результати від застосування відвару трави при сечокам'яній хворобі. В експерименті виявлена здатність відвару торичника повністю або частково розчиняти оксалат кальцію, фосфат кальцію, урати і деякі мукопротейни, отримані з подрібнених ниркових каменів.

**Болдо** – трав'яниста багаторічна рослина, з якої виділений алкалоїд болдин, що відноситься до ізохінолінових алкалоїдів апорфінової підгрупи. Цей алкалоїд має низку властивостей, зокрема блокує зв'язок М-холінорецепторів з ацетилхоліном, в результаті чого знижується тонує гладком'язових клітин та проявляється спазмолітичний ефект. Екстракт листя Болдо має виражену сечогінну дію. Ефірна олія, яку отримують з рослини, має протимікробну активність, порушуючи функціональну і структурну цілісність мембран мікробної клітини.

**Опуниця індійська** містить нейтральні вуглеводи, D-галактуронову кислоту, олігосахариди і полісахарид пектин, флавоноїди, численні макро- й мікроелементи, аскорбінову кислоту, ніацин (вітамін В<sub>3</sub>) і має виражені антиоксидантні властивості. Слиз і пектини кладодію опунції захищають шлунок. Також встановлено, що полісахариди цього інгредієнта справляють загоювальну дію на шкіру на рівні клітинного матрикса [12, 13].

**Залізниця.** Трава залізниці містить 0,55–0,98% ефірної олії (у його складі камфен, мірцен, лімонен, ліналол, α-феландрен), іридоїди (гарпагід), фенолкарбонові кислоти та їхні похідні, флавоноїди. Рослина виявляє протипухлинну дію та антибактеріальну активність. Традиційно застосовують для поліпшення травлення, зміцнення імунної системи і як протизастудний засіб [14].

**Бермудська трава (пальчатник).** Кореневище її містить багато крохмало і глюкози, має діуретичні і послаблювальні властивості. Сечогінний ефект зумовлений поширювальною дією на судини нирок. Послаблювальний ефект виникає за рахунок високого вмісту в рослині слизових речовин і сапонінів. Настій кореневищ пальчатника застосовують при хворобах органів грудної клітки, сечостатевого органів і як тонізувальний, загальнозміцнювальний засіб. Кореневища цієї рослини включають у збори, які використовують при гломерулонефриті, СКХ, гіпертрофії передміхурової залози, еректильній дисфункції.

**Листя розмарину.** Ефірна олія розмарину містить цинеол, камфору, борнеол, лімонен, пінен, дубильні речовини, смоли, гіркоту. Розмарин є потужним стимулятором і джерелом декількох видів антиоксидантів. Найпотужніший з них – розмаринова кислота. Крім того, листя розмарину містить залізо, магній, фосфор, калій, натрій і цинк, що сприятливо впливає на

зміцнення імунної системи людини. Завдяки такому складу розмарин виявляє тонізувальну дію на кровоносну і нервову системи, при загальній слабкості, спричиненій хронічним захворюванням і застосуванням антибіотиків. Основні ефекти використання розмарину – сечогінний, знеболювальний, бактерицидний, жовчогінний та антиспастичний [11, 15].

**Меліса лікарська.** До хімічного складу меліси входять: ефірна олія, дубильні речовини і гіркота; фенольні кислоти (розмаринова, хлорогенова і каваова кислоти), кумарини, вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, урсолова кислота. Рослина чинить спазмолітичну, безпечну, заспокійливу, гіпотензивну, сечогінну дію, покращує травлення.

Усі наведені властивості рослинних інгредієнтів препарату Тутукон зумовлюють його спазмолітичну, діуретичну, протизапальну дію, що дозволяє істотно поліпшити стан пацієнтів з неускладненою СКХ.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності препарату Тутукон у хворих на СКХ (камені нирок та уретеролітаз).

#### Завдання дослідження:

- 1) тривалість і динаміка больового синдрому, у тому числі під час відходження каменя (окрім пацієнтів 2-ї групи);
- 2) зміна клініко-біохімічних показників, у тому числі сечового осаду, в процесі вживання препарату;
- 3) динаміка діурезу;
- 4) час відходження конкременту (від початку лікування);
- 5) зміна розмірів конкрементів в ході лікування та їхній стан після відходження з сечових шляхів.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри загальної, дитячої і онкологічної урології в КУОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології КЦУН ім. В.І. Шаповала» в 2014 р. (табл. 2).

До 1-ї групи був включений 31 хворий з локалізацією каменя в сечоводі, з них 15 чоловіків і 16 жінок. Вік пацієнтів – від 18 до 65 років. Розміри конкременту від > 4 до <10 мм. Усі хворі були госпіталізовані в ургентному порядку. У 14 пацієнтів спостерігався рецидивний уrolітаз. Тривалість знаходження каменя в сечоводі до моменту включення в дослідження коливалася від 1 до 14 діб.

Під час госпіталізації до клініки скарги пацієнтів були представлені характерним для ниркової коліки болем у поперековій – у 26 (83,9%), черевній – 19 (61,3%) і паховій області – у 12 (38,7%) пацієнтів, нудотою, блюванням. Діагноз СКХ встановлювали і підтверджували візуальними і лабораторними даними. За допомогою оглядової урографії й УЗД були визначені розміри сечових каменів в більшості випадків – у 22 хворих (70,9%), у 9 (29,1%) пацієнтів з Р6-негативними каменями розміри і локалізація уrolітів уточнювали при МСКТ (табл. 3).

До 2-ї групи були включені 18 пацієнтів (7 чоловіків і 11 жінок) у віці від 21 до 64 років, які спостерігалися в уролога від

Характеристика пацієнтів

Характеристика пацієнтів і патології	1-а група (n=31)	2-а група (n=18)
Чоловіки	15	7
Жінки	16	11
Вік	18-65	21-64
Розміри конкременту	Від > 4 до <10 мм	Від > 4 до <10 мм
Тривалість знаходження каменя	1-14 сут	1-6 міс
Локалізація каменя	Сечовід	Миски, чашки

Таблиця 3

Локалізація каменів в сечоводі пацієнтів 1-ї групи

Локалізація	n=31	Середній розмір каменю, мм
Верхня третина	6	4-6 (4,3±0,6)
Середня третина	10	4-7 (4,9±0,4)
Нижня третина	15	4-9 (6,6±0,5)

3 тиж до 2 років. Множинні (від 2 до 5) уроліті діагностовані у 4 (22,2%) пацієнтів. У 6 хворих місцем локалізації каменя була миска, у 12 – чашки. Загальна кількість каменів склала 26 штук (усі Rb-контрастні). У 7 пацієнтів раніше (від 1 до 6 міс) виконували ДУХЛ з приводу каменів миски, і в них була діагностована так звана резидуальна СКХ. Розміри уролітів коливалися від >4 до <10 мм. Усі пацієнти мали досвід застосування літокінетичної та літолітичної (14–77,8%) терапії. При цьому до моменту включення в дослідження чітко дотримували рекомендації з приводу харчового і питного режиму 10 (55,6%) хворих.

Однією з умов включення в дослідження була можливість проведення безпечної (без ризику розвитку ускладнень СКХ), альтернативної монотерапії фітопрепаратом, тобто пацієнти з ознаками гострої обструкції сечових шляхів, нападом ниркової кольки, що не купірувалася, загостренням калькульозного пієлонефриту, що вимагав антибактеріальної терапії, були з дослідження виключені. Також критеріями виключення були кардіальні, легеневі, онкологічні захворювання, патології нирок і сечових шляхів, що вимагають додаткового медикаментозного лікування або хірургічного втручання.

При відборі пацієнтів ми дотримувалися критеріїв, позначених терміном «типовий пацієнт» – це дорослий пацієнт, невагітна доросла пацієнтка з одностороннім каменем, що не містить цистину або сечової кислоти, рентгенконтрастним, розташованим в сечоводі, за відсутності каменів в нирках, з приводу чого необхідно проводити лікування, при збереженій функції нирок і стані здоров'я, статури, анатомічних особливостях, що дозволяють проведення будь-якого з видів лікування [Клінічні рекомендації EAU, 2010]. Єдиним відхиленням від вимог до «типового пацієнта» було включення в дослідження пацієнтів з Rb-негативними каменями сечоводу, які добре візуалізувалися при УЗД та МСКТ.

Згідно з клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урологів, якщо у пацієнта вперше виявлений камінь розміром <10 мм в сечоводі і клінічні прояви захворювання контролюються, лікування можливо почати зі спостереження за умови періодичного оцінювання стану каменя, верхніх сечових шляхів і нирки. Таким пацієнтам можна призначити на період спостереження відповідну медикаментозну терапію, що полегшує відходження каменя. Саме тому дизайн дослідження припускав, що після купірування ниркової кольки у всіх пацієнтів з позитивним ефектом можна використовувати препарат Тутукон.

Для визначення ефективності й безпеки застосування препарату Тутукон пацієнтам проводили комплексне обстеження, зокрема ультразвукове, рентгеноурологічне, у тому числі МСКТ, а також біохімічне і клінічне дослідження крові та сечі. Напади болю та його інтенсивність пацієнти оцінювали за допомогою 5-бальної вербальної шкали оцінки болю за А.М. Frank та співавторами (1982). Ці обстеження і оцінку симптомів вносили до індивідуальних реєстраційних карт.

Контрольні обстеження проводили в день надходження (або до початку застосування препарату), на 3-, 5-, 7-, 10-, 14-у і 30-у добу. Препарат Тутукон був призначений в дозі по 45 мл 3 рази на добу протягом 1 міс незалежно від терміну відходження каменя.

Під час дослідження хворі отримували загальноприйняті рекомендації з питного режиму (збільшення кількості рідини, що споживається до 8–10 склянок), про необхідність дотримання дієти, стосовно форми СКХ і можливості проведення медикаментозної терапії, що сприяє відходженню каменів.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після початку вживання препарату Тутукон у всіх пацієнтів 1-ї групи відзначали істотне зменшення болювого синдрому. Пацієнти 2-ї групи спостерігалися амбулаторно і на момент включення в дослідження скарг на болювий синдром не пред'являли. Проте незначний біль у поперековій області та дизурію на 3–10-у добу відзначали 6 (33%) пацієнтів, що можна пояснити кристалуричним діатезом, який приєднався.

На 3-ю добу застосування препарату з 11 (35,5%) пацієнтів 1-ї групи, які оцінювали свої болюві відчуття як сильні та ду-

Таблиця 4

Динаміка болювого синдрому у пацієнтів 1-ї групи

Шкала болю	Під час госпіталізації		3-я доба		5-а доба		10-а доба	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0-0 - Немає болю	-	-	-	-	-	-	-	-
1 - Слабкий біль	5	16,1	6	19,3	-	-	-	-
2 - Біль середньої інтенсивності	15	48,4	6	19,3	2	6,4	-	-
3 - Сильний біль	8	25,8	2	6,4	1	3,2	-	-
4 - Дуже сильний біль	3	9,7	1	3,2	-	-	-	-

Показники сечового осаду

Період	Мікрогематурія				Лейкоцитурія				Бактеріурія			
	1-а група (n=31)		2-а група (n=18)		1-а група (n=31)		2-а група (n=18)		1-а група (n=31)		2-а група (n=18)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
До початку лікування	28	90,3	3	16,7	16	51,6	6	33,3	10	32,2	4	22,2
3-тя доба	16	51,6	3	16,7	9	29,1	7	38,9	5	16,1	3	16,7
5-та доба	12	38,7	8	44,4	5	16,16	4	22,2	3	9,6	2	11,1
10-та доба	7	22,6	11	61,1	2	6,5	4	22,2	1	3,2	2	11,1
14-та доба	6	19,3	7	38,9	2	6,5	3	16,7	1	3,2	2	11,11
30-та доба	3	9,6	4	22,2	1	3,2	3	16,7	1	3,2	2	11,1

же сильні, лише 3 (27,3%) відзначали збереження болю на рівні 3 і 4 балів. До 5-ї доби прояви сильного болю відчував тільки один (3,2%) пацієнт, якому необхідно було призначення ненаркотичних анальгетиків 1 раз на 4-у добу і 2 рази на 5-у добу вживання Тутукоу, і 2 (6,4%) ідентифікували біль середньої інтенсивності. До 10-ї доби застосування препарату у жодного з досліджуваних больових відчуттів не було (табл. 4). У пацієнтів 2-ї групи ці події не оцінювали.

За даними загального аналізу сечі у 28 (90,3%) хворих 1-ї групи під час госпіталізації була виявлена протеїнурія (0,037–0,3 г/л) і мікрогематурія (15–30 в полі зору). До 3-ї доби після початку застосування препарату незмінні еритроцити спостерігали у 16 (51,6%), а до 10-ї – тільки у 7 (22,3%) пацієнтів. У 16 (51,6%) хворих при зверненні була виявлена лейкоцитурія (>15 в полі зору), після 2 тиж терапії тільки у 2 (6,5%) пацієнтів цей показник перевищував нормальні показники.

Отримані дані свідчать про зменшення вираженості бактеріурії і лейкоцитурії у хворих 1-ї групи вже протягом перших 5 днів застосування досліджуваного препарату (табл. 5).

Кристалурію спостерігали у 16 (51,6%) пацієнтів 1-ї групи на початку лікування. На 14-у добу кількість пацієнтів з цим проявом СКХ збільшилася до 21 (67,7%), а до 30-ї доби знизилася до 10 (32,3%). Серед пацієнтів 2-ї групи на початку дослідження кристалурію діагностували тільки у 5 (27,8%) пацієнтів, до 14-ї доби – у 14 (77,8%), до 30-ї доби – у 8 (44,4%) хворих. При цьому, до 14-ї доби лікування частіше діагностували оксалурію – 8 (44,4%), набагато рідше зустрічалася уратурія – 4 (22,2%) та фосфатурія – 2 (11,1%).

Динаміка змін показників сечового осаду в 2-й групі свідчила про збільшення частоти діагностики кристалурії разом з підвищенням еритроцитурії та гематурії – тріади, яка виникла на тлі застосування препарату у 9 пацієнтів з 13.

Таким чином, схожу динаміку показників сечового осаду спостерігали в обох групах, де відзначили збільшення еритроцитурії та протеїнурії в 3 рази в перші 10 днів лікування, одночасно зі зниженням лейкоцитурії й бактеріурії в 2 рази. Ці

зміни супроводжувалися появою досить інтенсивної кристалурії. Усе наведене вище було розцінене нами як істотні зміни щодо літолтичних властивостей сечі, які виникли з початком застосування препарату.

Основні показники функціонального стану нирок в динаміці дослідження були в межах нормальних значень. Застосування досліджуваного препарату в 1-й групі достовірно знижувало рівень сечової кислоти в сироватці крові (з  $0,456 \pm 0,065$  на початку лікування до  $0,365 \pm 0,107$  ммоль/л до 30-ї доби) та добову екскрецію сечової кислоти (з  $4,62 \pm 1,27$  до  $3,61 \pm 1,13$  ммоль/добу). У пацієнтів 2-ї групи не було відзначено достовірних змін основних показників азотистого обміну, у тому числі сечової кислоти, крові й сечі (табл. 6).

У нашому дослідженні підтверджений вплив компонентів препарату (хвоща польового, розмарину, пальчатника, меліси) на збільшення діурезу. Якщо у пацієнтів 1-ї групи до початку застосування препарату діурез склав  $768 \pm 153$  мл/добу, то до 10-ї доби лікування цей показник збільшився на 93% і склав  $1482 \pm 202$  мл/добу і зберігався протягом усього періоду застосування препарату.

Зміни діурезу в 2-й групі були менш виражені (з  $890 \pm 96$  мл/добу на початку лікування до  $1260 \pm 162$  мл/добу до 10-ї доби), ніж в групі з уретеролітіазом, що, мабуть, пов'язано з тим, що більша частина пацієнтів з дрібними каменями нирок до моменту включення в дослідження дотримувалися дієти, у тому числі і рекомендації щодо питного режиму (мал. 1).

Достовірної зміни рН сечі у процесі застосування препарату у наших пацієнтів не було відзначено, але це буде метою подальших досліджень. Для цього буде потрібно дещо змінити дизайн і виділити групи за видами СКХ та кристалурії.

Елімінація конкременту з сечоводу протягом 10 днів від початку вживання препарату була зафіксована у 20 (64,5%) пацієнтів 1-ї групи. Відсутність каменів і зникнення уретеропієлоектазії підтверджували дані УЗД або оглядової урографії. Ще у 6 пацієнтів (19,4%) відходження каменя сталося в терміни з 11-ї по 30-у добу на тлі підвищеного діурезу і не супроводжувалося больовим синдромом. У 3 (9,7%) випадках,

Таблиця 6

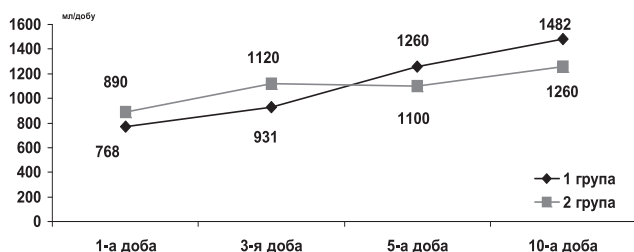
Біохімічні показники крові й сечі в динаміці

Показник	До початку лікування		14-а доба		30-а доба	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
Креатинін, мкмоль/л	91,9±2,6	86,3±3,9	90,4±2,1	80,1±3,8	89,3±1,7	83±4,01
Сечовина сироватки крові, міль/л	7,8±0,8	7,2±4,5	7,7±0,6	7,1±3,4	7,7±1,2	6,8±4,4
Сечова кислота сироватки крові, ммоль/л	0,0,456±0,065	0,0,396±0,065	0,0,421±0,082	0,0,384±0,078	0,0,415±0,107	0,0,376±0,088
Сечова кислота сечі, ммоль/добу	4,62±1,27	4,3±1,8	4,0±1,04	4,08±1,7	3,61±1,13	4,01±0,9



Терміни елімінації каменів з сечоводу (1-а група) і нирки (2-а група)

Розмір конкремента, мм	3-я доба		5-а доба		10-а доба		14-а доба		30-а доба		Не елімували	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
4-6 мм	4	0	3	2	4	1	2	0	2	2	0	2
6-8 мм	3	1	3	1	2	2	2	2	0	2	1	4
8-9 мм	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	4	5



Мал. 1. Зміна діурезу на тлі застосування Тутукону

коли відходження настало до 14-ї доби, оглянути конкременти, щоб віднести ці випадки до позитивного результату нам не вдалося (табл. 7).

Неефективність терапії Тутуконом на 30-у добу відзначили у 5 (16,1%) пацієнтів з досить великими рентгенконтрастними конкрементами в сечоводі, при цьому в 2 випадках відбувалася міграція каменя донизу до нижньої третини. У цій групі тільки 5 конкрементів при відходженні не відрізнялися за розмірами від діагностованих первинно (УЗД, Rb).

Слід зазначити, що в 1-й групі велика частина з конкрементів, що відійшли, які вдалося «упіймати» (18 випадків), була представлена 2–3, рідше фрагментами до 4 мм, які кришилися при легкому дотику. Велика частина об'єму каменя була представлена «сечовим гравієм» різної форми, кольору і розмірами до 1 мм. У зв'язку з цим логічно припустити, що основний ефект препарату пов'язаний із зміною властивостей сечі, при яких підвищується її здатність дезінтегрувати або розчиняти частину уроліту, що було зафіксовано у 16 хворих.

У 2-й групі у 18 хворих на початок дослідження рентгенологічним методом візуалізували, як зазначалося раніше, 26 конкрементів, які знаходилися в порожнинах нирки достатньо довго. На тлі лікування відзначали відходження 15 конкрементів (див. табл. 6). З 4 хворих з множинними (від 2 до 5, всього 12 штук) каменями (фрагменти великих конкрементів, які були піддані ДУХЛ) в результаті лікування у 3 відійшли 8 конкрементів в терміні від 14 до 30 дб. З 14 пацієнтів, що залишилися з поодинокими конкрементами, в результаті лікування від каменів позбавилися 7 пацієнтів.

Поодинокі камені з порожнинної системи: в перші 14 дб застосування препарату відійшли 7 уролітів, при цьому якщо первинні розміри були від 7 до 9 мм, то при відходженні максимальний фрагмент дезінтегрованого каменя зафіксований <4 мм, інша частина була представлена у вигляді гравію до 1 мм. Слід зазначити, що практично усі конкременти, які «стартували» з порожнин нирки при відходженні значно відрізнялися за розмірами від візуалізованих первинно. При цьому множинні камені відійшли у вигляді дрібних конкрементів – значно менших за розмірами, ніж при візуальній діагностиці під час включення у дослідження – тобто, очевидно, що їхня міграція по сечових шляхах стала можливою лише після зміни структури і розмірів.

У даний час на фармацевтичному ринку України існує достатнє різноманіття фітопрепаратів для використання у пацієнтів з уролітіазом. Поява влітку 2014 р. нового препарату

Тутукон зі спектром застосування при уролітіазі (урати, оксалати, фосфати, карбонати), циститах, уретритах, спазмах сечовивідних шляхів, синдромі подразненого кишечника, для профілактики уролітіазу після літотрипсії було сприйнято досить насторожено. Тому наше дослідження було представлено як порівняння результатів медикаментозної терапії, представлених в різних рекомендаціях, і монотерапії фітопрепаратом Тутукон у 49 «типових пацієнтів» з уролітами >4 до <10 мм, що знаходилися в сечоводі (1-а група – 31 пацієнт) і нирках (2-а група – 18 пацієнтів).

Ми звертали увагу на динаміку больового синдрому, наявність супутньої кристалурії, терміни від початку терапії до елімінації уроліту, час нормалізації сечового осаду, особливості відходження. Також в динаміці оцінювали розміри каменів і об'єм діурезу.

У складі препарату Тутукон високі концентрації трав, що мають виражений діуретичний, спазмолітичний ефект, можливо тому пацієнти з рецидивним уролітіазом відзначили, що порівняно з іншими фітопрепаратами ефект «повного благополуччя» – відсутність больового синдрому та дизурії спостерігається досить рано – на 3–5 дб.

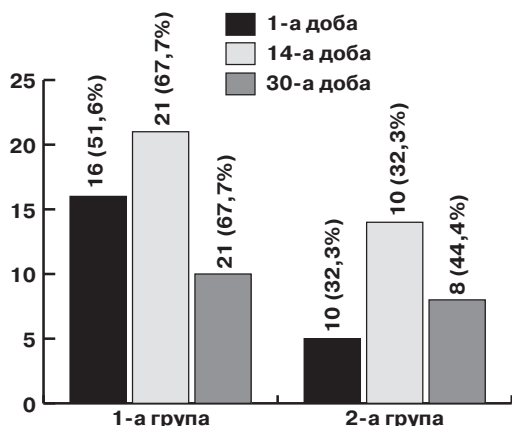
Монотерапія припускає відмову від застосування інших препаратів. У нашому дослідженні це могли бути анальгетики, спазмолітики, в особливих випадках – антибактеріальні засоби. Необхідність в додаткових препаратах (ненаркотичних анальгетиках) виникла у 3 пацієнтів з великими каменями – це були хворі з неефективним лікуванням. Слід зазначити, що регресія ретенції верхніх сечових шляхів настала практично у всіх пацієнтів, навіть в групі, де уроліти не були еліміновані (5 хворих, 16,1%), що свідчить про високу ефективність препарату.

Необхідно особливо відзначити вплив терапії на феномен кристалурії. У 1-й групі кристалурія на висоті больового синдрому супроводжувала уретеролітіаз у 16 (51,6%) пацієнтів, а на 14-у добу її показник діагностували у 21 (67,7%). У подальшому, на піку збільшення діурезу відмічено достовірне зниження діагностики цього показника до 10 (32,3%) пацієнтів. У 2-й групі динаміка діагностики кристалурії була такою: в перші 14 дб значно збільшувалася з 27,8% (5 хворих) до 77,8% (14 хворих), а до 30-ї доби знижувалася до 44,4% (8 пацієнтів). У частини хворих це зменшення супроводжувалося незначним болем, дизурією, еритроцитурією, протеїнурією й кристалурією (мал. 2).

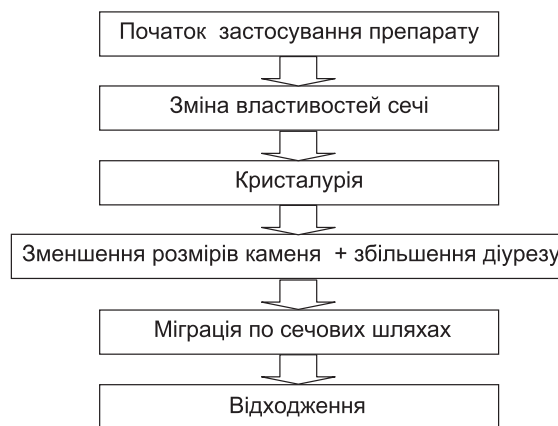
Таким чином, вживання препарату ініціювало характерну для кристалурічного діатезу тріаду у хворих з каменями нирки, що в 3 рази більше, ніж на початку лікування. До речі, така сама послідовність подій була і в 1-й групі. Логічно припустити наступну схему літолізу конкременту (мал. 3).

Під впливом досліджуваного препарату зазначено тенденцію до зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові (з  $0,456 \pm 0,065$  на початку лікування до  $0,365 \pm 0,107$  ммоль/л до 30-ї доби) і сечі (з  $4,62 \pm 1,27$  до  $3,61 \pm 1,13$  ммоль/добу). У пацієнтів 2-ї групи не було відзначено достовірних змін основних показників азотистого обміну, у тому числі сечової кислоти, крові та сечі.

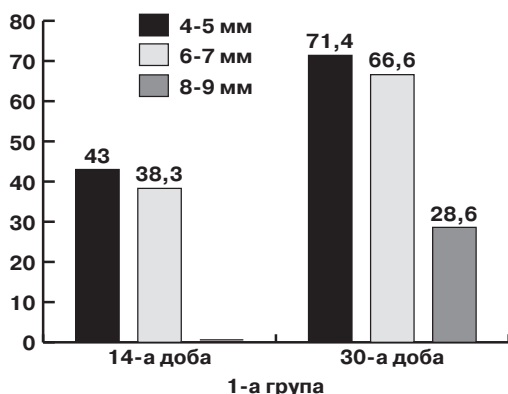
Препарат ініціював збільшення добового діурезу на 93% в 1-й групі (з  $768 \pm 153$  до  $1482 \pm 202$  мл/добу). Зміна діурезу в 2-й



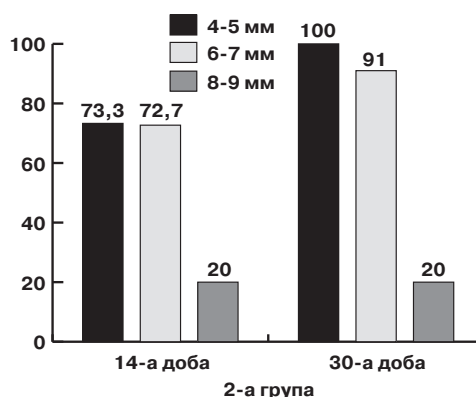
Мал. 2. Динаміка кристалурії



Мал. 3. Схема літолізу в результаті застосування препарату



Мал. 4. Результати відходження уролітів, %



групі була менш виражена, ніж в групі з уретеролітазом (з 890±96 мл/добу на початку лікування до 1260±162 мл/добу до 10-ї доби).

Аналізуючи наш досвід, слід зазначити, що використання Тутукону дозволяє досягти кінцевої мети: елімінації каменів сечоводу за досить короткі терміни (до 14 діб), що і сталося в результаті монотерапії у 26 (83,8%) пацієнтів 1-ї групи. Цей показник час/результат набагато перевершує дані по кожному з досліджень щодо спонтанного відходження [16].

Слід зазначити, що досить велика частина конкрементів в ході дослідження були дезінтегровані, про що свідчать зміни розмірів при повторних УЗД та рентгенологічних дослідженнях. Відходження у вигляді фрагментів набагато менших, ніж первинно виявлених уролітів зафіксовано у 18 (58,1%) хворих. Дуже важливо зазначити, що жоден з пацієнтів не виявив у себе будь-яких побічних ефектів або ускладнень при застосуванні препарату. Очевидно, що препарат має виражений дезінтегративний ефект – чим більше була виражена кристалурія, тим більше на 2–5-у добу відходило конкрементів, і практично завжди у вигляді окремих невеликих фрагментів.

Тутукон має літокінетичний вплив на сечові камені – спонтанна елімінація з сечоводу протягом 14 діб відзначена у 20 пацієнтів (64,5%), а до 30-ї доби – ще у 6 (19,4%), а також сприяє зменшенню розмірів елімінованих конкрементів (мал. 4).

У 1-й групі при розмірах каменя до 5 мм до 14-ї доби були еліміновані 73,3%, до 30-ї – 100% конкрементів; при 6–7 мм – 72,7% і 91% відповідно, при 8–9 мм – ефект склав лише 20%.

У 2-й групі загальний ефект елімінації досяг 57,7%. При розмірах конкременту 4–5 мм до 14-ї доби були еліміновані 43% і до 30-ї – 71,4% каменів, при 6–7 мм – 38,3% і 66,6% відповідно, при розмірах 8–9 мм лише 28,6%. «Скромніші» ре-

зультати ефективності в 2-й групі за частотою елімінації каменів свідчать не стільки про властивості препарату, скільки про недостатню тривалість його застосування. Багато пацієнтів 2-ї групи продовжили терапію Тутуконом вже за рамками нашого проекту, проте ці результати ми сподіваємося опублікувати пізніше.

### ВИСНОВКИ

Отримані в ході дослідження препарату Тутукон дані дозволили сформулювати такі висновки:

На 3–5-у добу у 90,3% пацієнтів 1-ї групи спостерігається ефект «повного благополуччя» – відсутність болювого синдрому і дизурії.

До 10-ї доби у пацієнтів 1-ї групи бактеріурія знижується на 90%, лейкоцитурія – на 87,5%. У 2-й групі відповідно на 89% і 78%.

До 14-ї доби в 1-й групі рівень кристалурії підвищувався на 16%, а в 2-й групі на 50%, що співпадає із максимумом відходження конкрементів.

Збільшення добового діурезу на 93% в 1-й групі (з 768±153 до 1482±202 мл/добу).

Зменшення розмірів конкременту, його дезінтеграція, відходження «по частинах» без порушень уродинаміки.

Найбільш виражена елімінація (>70%) в перші 10 діб при розмірах каменя сечоводу 4–7 мм.

Уроліти 8–9 мм відходять в 20%.

Камені порожнинної системи нирки 4-7 мм відходять до 10-ї доби від 38,3% до 43%, до 30-ї доби цей показник збільшується з 66% до 71,4%.

Подальші дослідження препарату Тутукон будуть спрямовані на вивчення механізму літолітичних властивостей препарату у пацієнтів з різними видами уролітазу.

**Новые возможности лекарственной терапии, способствующей отхождению камней при мочекаменной болезни**

**И.М. Антонян, А.И. Зеленский, В.В. Мегера, Р.А. Зеленский, Р.В. Стецишин, Т.А. Торак**

Альтернативным методом лечения и профилактики неосложненной мочекаменной болезни (МКБ) с конкрементами размером менее 10 мм могут быть препараты, изготовленные из растительного сырья. Целью данного исследования было изучение эффективности препарата Тутукон у 31 пациента с камнями мочеточника и 18 – с камнями почек. Полученные данные свидетельствуют о спазмолитическом, диуретическом, литолитическом действии препарата, позволяющем существенно улучшить состояние пациентов с неосложненной МКБ. Дальнейшие исследования препарата Тутукон будут направлены на изучение механизма литолитических свойств препарата у пациентов с различными видами уролитиаза.

**Ключевые слова:** уролитиаз, фитопрепараты.

**New possibilities of medication therapy contribute to stones removal in urolithiasis**

**I.M. Antonyan, A.I. Zelensky, V.V. Megera, R.A. Zelensky, R.V. Stetsyshyn, T.A. Torak**

Alternative method of treatment and prophylaxis uncomplicated urolithiasis with < 10 mm concernments may be a medication which is made from plant resources. Aim: to evaluate of Tutukon efficacy in 31 patients with stones in ureter and 18 patients with stones in kidneys. Presented data shows spasmolytic, diuretic and litholytic effects of the medication, which leads to significant improvement of patients condition in cases of uncomplicated urolithiasis. Continue researches of Tutukon will investigate mechanism of litholytic properties in patients with different types of urolithiasis.

**Key words:** urolithiasis, phytoodrugs.

**Сведения об авторах**

**Антонян Игорь Михайлович** – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Мегера Валерий Викторович** – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Зеленский Александр Иванович** – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Стецишин Роман Васильевич** – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Зеленский Роман Александрович** – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Торак Татьяна Алексеевна** – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Shoag J., Tasian G.E., Goldfarb D.S., Eisner V.H. The New Epidemiology of Nephrolithiasis / *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2015. – Issue 4. – P. 273–278.
- Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2005–2006 роки (відомче видання). – К., 2007.
- Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors // *Rev Urol*. 2010 Spring-Summer; 12 (2–3): e86–e96.
- Полиенко А.К., Севостьянова О.А., Мосеев В.А. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире // *Урология*. – 2005. – № 1. – С. 74–78.
- Черепанова Е.В. Факторы риска возникновения мочекаменной болезни у детей / Е.В. Черепанова, Н.К. Дзеранов // *Урология*. – 2007. – № 6. – С. 87–90.
- Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. Guidelines on Urolithiasis © European Association of Urology 2015.
- Чабан Н.Г., Степанов А.Е., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Подволоцкий Д.О. Фитохимические основы создания препаратов для литолиза оксалатных конкрементов // *Вестник МИТХТ*. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 37–45.
- Micali S, Grande M, Sighinolfi MC, et al. Medical therapy of urolithiasis. *J Endourol* 2006 Nov; 20 (11):841–7.
- Аляев Ю.Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, Е.В. Философова // *Рус. мед. журн.* – 2004. – Т. 12, № 8. – С. 534–540.
- Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Суворов А.П. Клиническая фитотерапия в урологии. – М.: МК, 2011. – 336 с.
- Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии. – М.: МЕДпресс, 2005. – 240 с.
- Tesoriere et al., Supplementation with cactus pear (*Opuntia Ficus-indica*) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comparative study with vitamin C, *Am. J. Clin. Nutr.* 2004 Aug; 80(2); 391–395.
- Vazquez-Ramirez R. et al., Reversing gastric mucosal alterations during ethanol-induced chronic gastritis in rats by oral administration of *Opuntia Ficus Indica* mucilage, *World J. Gastroenterol.* 2006 Jul 21; 12 (27): 4318–4324.
- González-Burgos E., Carretero M.E., Gómez-Serranillos M.P.. *Sideritis* spp.: Uses, chemical composition and pharmacological activities – A review. *Review Article Journal of Ethnopharmacology*. – Vol. 135, Issue 2, 17 May 2011. – P. 209–225.
- Иванов В.И. Траволечение. Новейший справочник. – М.: Эксмо, 2006. – 544 с.
- Miller OF, Kane CJ: Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999 Sep; 162(3 Pt 1): 688–90; discussion 690–1.

Статья поступила в редакцию 23.06.2015