

14. Felson D.T. Osteoarthritis new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:637—9.
15. Hill C.L., Hunter D.J., Niu J. et al. Changes in synovitis are associated with changes in pain in knee osteoarthritis. *Digest for ours. Osteoarthritis* 2006;1:3.
16. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема. *РМЖ* 2005;13(24):1627—31.
17. Benito M.J. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1263—7.
18. Маколкин В.И. Остеоартроз коленного сустава. *Тер арх* 2005;77(5):83—6.
19. Haywood L., Mc Williams D.F. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:2173—7.
20. Buckland-Wright C. Review of the anatomical and radiological differences between fluoroscopic and non-fluoroscopic positioning of osteoarthritic knee. *Workshop for Consensus in OA Imaging*, 2005.
21. Ding C., Garnero P., Cicuttini F. et al. Knee cartilage defects: association with early radiographic osteoarthritis, decreased cartilage volume, increased joint surface area and type II collagen breakdown. *Osteoarthr Cartilage* 2005;13(3):198—205.
22. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494—501.
23. Букина И.Е. Синозит и кисты Бейкера на ранних стадиях остеоартроза. *Клин мед* 2002;80(9):27—30.
24. Букина И.Е., Мач Э.С., Пушкова И.Е. Возможности артросонографии для диагностики субклинического синовиита у больных гонартрозом на ранних стадиях (предварительные данные). *Науч-практич ревматол* 2002;2:10—3.
25. Grassi W., Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998;57(5):268—71.
26. Hattori K., Mori K., Habata T. et al. Measurement of the mechanical condition of articular cartilage with an ultrasonic probe: quantitative evaluation using wavelet transformation. *Cli Biomech (Bristol, Avon)* 2003;18:553—7.
27. Manger B., Kalden J.R. Joint and connective tissue ultrasonography — a rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthr Rheum* 1995;38:736—42.
28. Elliot A.L., Kraus V.B., Luta F. et al. Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in african americans and caucasians in the johnston county osteoarthritis project. *Arthr Rheum* 2005;52(1):105—11.
29. Garnero P. Biochemical markers in osteoarthritis: will they measure up? *Nat Clin Pract Rheum* 2006;2(3):116—7.
30. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of the knee osteoarthritis: Report of a Task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISI). *Ann Rheum Dis* 2003;33(11):2271—9.
31. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthrosis. *Arthr Rheum* 1999;42:256.
32. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и др. Комбинированный препарат «Артра» при лечении остеоартроза. *Тер арх* 2005;11:69—75.
33. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Результаты применения препарата Артра при гонартрозе. *Науч-практич ревматол* 2004;2:45—7.
34. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *Здоровье Украины* 2004;7:40—5.
35. Елисеева Л.Н., Давыдова А.Ф., Кисьян Ж.А. Эффективность Терафлекса в лечении остеоартроза крупных суставов. *Науч-практич ревматол* 2006;2:84.
36. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *РМЖ* 2005;13(24):1618—22.
37. Маличенко С.Б., Колосова И.Р. Отчет: изучение клинической эффективности препарата Терафлекс компании «Сагмел» при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе. *Здоровье Украины* 2005;6:7—21.
38. Zhang W., Moskovitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:137—62.
39. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. *Arthr Rheum* 1986;29:1039—49.

## Клинический опыт применения препарата уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом

М.С. Елисеев, И.С. Денисов, В.Г. Барскова  
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Изучено влияние у больных подагрой и нефролитиазом 4-недельного курса терапии препаратом уралит-У (калия-натрия гидроцитрат) на показатели обмена мочевой кислоты (МК). Отмечено, что увеличение суточной экскреции МК с мочой напрямую коррелирует со снижением сывороточного уровня МК через 4 нед терапии уралитом-У ( $p < 0,05$ ), приводит к улучшению и нормализации обмена МК. Терапия уралитом-У безопасна, не вызывает ухудшения показателей функции печени, почек и электролитного обмена.*

**Ключевые слова:** подагра, уратный нефролитиаз, гиперурикемия.

**Контакты:** Виктория Георгиевна Барскова [Barskova@irramn.ru](mailto:Barskova@irramn.ru)

### CLINICAL EXPERIENCE WITH URALYT-U USED IN PATIENTS WITH GOUT AND NEPHROLITHIASIS

M.S. Eliseyev, I.S. Denisov, V.G. Barskova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The impact of a 4-week course of therapy with Uralyt-U (potassium-sodium hydrocitrate) on uric acid (UA) metabolic parameters was studied in patients with gout and nephrolithiasis. Elevated daily urinary excretion of UA was found to be directly correlated with its lower serum level*

after 4-week therapy with Uralyt-U ( $p < 0.05$ ), resulting in improvement and normalization of UA metabolism. Uralyt-U therapy is safe and causes no worsening of the parameters of hepatic and renal function and electrolyte exchange.

**Key words:** gout, urate nephrolithiasis, hyperuricemia.

**Contact:** Viktoriya Georgiyevna Barskova [Barskova@irramn.ru](mailto:Barskova@irramn.ru)

Общее звено патогенеза подагры и уратного нефролитиаза — гиперурикемия — предопределяет высокую частоту сочетания данных заболеваний. Известно, что подагра является независимым фактором риска развития нефролитиаза [1, 2]. Вместе с тем более чем в трети случаев развитие мочекаменной болезни (МКБ) предшествует дебюту подагры [3]. Параллельно происходит и увеличение заболеваемости подагрой и нефролитиазом. Так, в США 6,3% взрослых мужчин и 4,1% женщин страдают МКБ, а затраты на диагностику и лечение этого недуга составляют 2 млрд долларов в год [4]; за последнее десятилетие XX в. заболеваемость подагрой увеличилась в 1,8 раза [5]. При этом частота выявления МКБ у больных подагрой намного выше (примерно 35%), чем в популяции, и прямо коррелирует с уровнем урикемии и урикозурии [6].

Особенностью нефролитиаза, в том числе и при сочетании его с подагрой, часто является длительное бессимптомное течение болезни. Однако даже в этом случае нефролитиаз может индуцировать развитие и прогрессирование почечной недостаточности [7], а сопутствующая подагре и нефролитиазу гиперурикемия может приводить к непосредственному повреждению почек, инициируя и поддерживая прогрессирование клубочковой гипертрофии, артериолопатии и артериальной гипертензии (АГ) [8, 9]. Причиной высокой частоты нефролитиаза у больных подагрой могут быть и нередко сопутствующие подагре заболевания — АГ, сахарный диабет, ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром [10–14]. В результате в условиях гиперурикемии существенно снижается кислотность мочи и создаются оптимальные условия для уратного камнеобразования.

Общность патогенеза подагры и уратного нефролитиаза находит отражение и в схожести основных принципов их лечения. Как и при подагре, ведущую роль в профилактике и лечении которой играет диетотерапия [15], коррекция пищевого рациона — существенный компонент лечения нефролитиаза [16]. Не менее важна при обоих заболеваниях и оптимизация потребления жидкости. И наличие болезней почек, прежде всего МКБ, и диагноз подагры всегда были основанием для направления больного «на воды» [17]. В последние годы этот компонент терапии претерпел существенную модификацию благодаря внедрению в терапевтическую практику цитратов. Действительно, назначение минеральных вод возможно только после отхождения камней и при удовлетворительной функции почек. Минеральные воды значительно повышают диурез, что допустимо не у всех больных, могут изменять кислотно-основное состояние, имеют не всегда оптимальный состав.

Основа механизма действия цитратных смесей заключается в изменении рН мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений и обеспечение условий для растворения конкрементов и сдерживания процесса кристаллизации.

**Цель** данного исследования — изучение у больных подагрой и нефролитиазом влияния 4-недельного курса тера-

пии препаратом уралит-У (калия-натрия гидроцитрат) на показатели обмена МК.

**Пациенты и методы.** В проспективное открытое исследование включено 12 больных подагрой (9 мужчин и 3 женщины), обследованных в НИИР РАМН с октября 2011 г. по февраль 2012 г. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 51 [48; 53] год, от 44 до 69 лет. У 5 больных было хроническое течение артрита, у остальных 7 — интермиттирующее, межприступный период заболевания. У 4 (33%) из 12 пациентов имелись подкожные тофусы.

Все больные удовлетворяли классификационным критериям подагры S. Wallace, диагноз был подтвержден верификацией кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или подкожных тофусах при поляризационной микроскопии. Другими обязательными критериями включения в исследования являлись:

- 1) наличие нефролитиаза по данным УЗИ почек;
- 2) рН мочи  $< 6,0$ ;
- 3) возраст старше 20 лет;
- 4) подписанное согласие на участие в исследовании.

У исследование не включали больных при:

- 1) гиперчувствительности к исследуемому препарату;
- 2) наличию обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваний органов кровотока, тяжелых инфекционных заболеваний, печеночной, почечной недостаточности, клинически значимых стадий сердечно-легочной недостаточности, злокачественных образований, метаболического алкалоза, хронических инфекций мочевыводящих путей;

3) постоянном приеме аллопуринола, урикозурических препаратов;

- 4) участия в любом другом клиническом исследовании;

5) приеме мочегонных препаратов, антикоагулянтов, препаратов калия и кальция, алкоголя  $> 1$  усл. ед. в сутки (соответствует 50 г крепких спиртных напитков).

Четверо из 12 больных постоянно принимали нестероидные противовоспалительные препараты в средних терапевтических дозах. Осмотр больных, лабораторные исследования проводили до, через 1 и 4 нед после приема уралита-У, назначаемого в зависимости от исходного уровня рН мочи в дозе от 3 до 5 мерных ложек (30–50 г гранул) в сутки после еды (суточную дозу разбивали на 3 приема, снижение или увеличение дозы проводили за счет вечерней дозы препарата). В дальнейшем доза препарата могла быть либо увеличена, либо (преимущественно) уменьшена в зависимости от рН мочи, который поддерживался в пределах 6,2–6,8 (пациенты самостоятельно измеряли рН мочи с помощью тест-полосок перед каждым приемом препарата и фиксировали показатели в индивидуальном дневнике).

Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК в крови и моче с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Показатели почечной функции оценивали по уровню эндогенного кре-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

*Динамика сывороточного уровня МК и показатели суточной экскреции МК до, через 1 и 4 нед терапии препаратом уралит-У*

Показатель	До лечения	Через 1 нед терапии	Через 4 нед терапии
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л	542 [481; 560]	483 [341; 543]	476* [326; 547]
Суточная экскреция МК, ммоль/л	591,4 [298,4; 921,6]	703,1 [411,6; 840,0]	763,6* [316,9; 1362,9]

**Примечание.** \*—  $p < 0,05$  при сравнении с показателями до исследования.

атинина и мочевины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) принятыми в НИИР РАМН методами. Всем больным осуществляли 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). Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Для определения различий в сравниваемых группах применяли критерии Вилкоксона; для исследования связей между некоторыми признаками — корреляционный анализ Спирмена.

**Результаты исследования.** Все 12 больных обследованы через 1 мес приема уралита-У. Все они оценили переносимость терапии как хорошую. Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, не зафиксировано.

Исходный уровень pH мочи, исследованный перед первым приемом уралита-У, у всех пациентов не превышал 5,0. При этом стойкий целевой уровень pH мочи (6,2—6,8) достигнут у 6 больных в 1-й же день терапии, у 4 — на 2-й день и у остальных 2 — на 3-й день.

Динамика сывороточного уровня МК и показатели суточной экскреции МК представлены в таблице.

Снижение сывороточного уровня МК зафиксировано у 8 из 12 больных через 1 нед терапии уралитом-У и у 10 из 12 больных через 4 нед. В среднем снижение сывороточного уровня МК составило 7% через 1 нед лечения и 7,8% — через 4 нед.

Уменьшение сывороточного уровня МК происходило параллельно увеличению показателей суточной ее экскреции, и статистически достоверные различия по сравнению с исходными значениями определялись после 4 нед терапии уралитом-У (см. таблицу). В среднем увеличение экскреции МК после завершения курса терапии препаратом составило 19,6% (через 1 нед — 12,1%). Не зафиксировано увеличения суточной экскреции МК к концу исследования только у 2 больных с исходно высоким значением суточной экскреции МК.

Корреляционный анализ показал прямую зависимость между увеличением суточной экскреции МК с мо-

дой и снижением сывороточного уровня МК через 4 нед терапии уралитом-У ( $p < 0,05$ ).

Существенной динамики показателей экскреторной функции почек, электролитного обмена до и после курса терапии уралитом-У не получено.

**Обсуждение.** Процесс формирования уратных камней у больных подагрой реализуется при наличии двух взаимосвязанных условий: нарушения обмена МК (гиперурикемия

и гиперурикозурия) и низкого уровня pH мочи. Причем именно уровень pH может иметь первостепенное значение для формирования конкрементов: снижение pH мочи с 6,0 до 5,0 приводит к 6-кратному увеличению концентрации МК в моче, тогда как гиперпродукция МК — только к 2-кратному [17]. При низком pH мочи (<5,5) МК не растворима [13]. Назначение же цитрата может не только способствовать нормализации pH и приводить к полному растворению камней у подавляющего большинства пациентов (при оптимальном pH при пероральной специфической терапии у 3/4—4/5 больных с уратным нефролитиазом) [18], но и благоприятно влиять на показатели обмена МК.

Так, есть данные, что при длительном (12 нед) совместном применении аллопуринола и цитратных смесей сывороточный уровень МК снижается значительно больше, чем при монотерапии аллопуринолом [19], а одна из вероятных причин этого эффекта — увеличение экскреции МК с мочой [19, 20]. Подобные результаты, свидетельствующие о существенном снижении сывороточного уровня МК (в среднем почти на 8%) у подавляющего большинства пациентов (83%), принимавших уралит-У, были получены и в нашем исследовании. Как и в работе A.W. Thogbun и соавт. [19], падение сывороточного уровня МК коррелировало с увеличением ее экскреции с мочой. Причем эти эффекты были стойкими: зарегистрированные через 1 нед терапии уралитом-У, они сохранялись и к концу исследования.

Следует отметить и хорошую переносимость препарата: помимо отсутствия негативного влияния на показатели функции почек, сывороточный уровень электролитов, мы были приятно удивлены тем, что ни один из больных, принимавших уралит-У, самостоятельно не прекратил прием препарата. Это особенно важно при подагре, когда большинство пациентов легко прерывают лечение и склонны не доверять врачам [21]. Одной из причин низкой приверженности антигиперурикемической терапии является частое развитие на ее фоне обострений артрита [22], однако прием уралита-У ни в одном случае не привел к такому обострению.

Итак, можно предположить, что хороший эффект уралита-У у больных подагрой и нефролитиазом в отношении сывороточного уровня МК может служить основанием для дальнейшего исследования клинических эффектов препарата.

**Альтернатива оперативному  
вмешательству** + *Растворяет  
уратные камни* + *Предупреждает  
нефролитиаз* + Доказательства  
эффективности в многочисленных РКИ +  
**Оригинальный препарат** +  
*Немецкое качество* + **Одобен EAU\***



Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.  
В комплекте мерная ложечка, зажим и индикаторная бумага.  
Регистрационное удостоверение П №007951 от 09.06.2010  
117198, г. Москва, Ленинский пр-т, 113/1, оф. 404 В. Тел.: +7 (495) 033-67-94  
[www.rottopharm-madaus.ru](http://www.rottopharm-madaus.ru)

\* EAU — Европейское общество урологов



От производителя оригинального лекарственного препарата ДОНА®

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988—1994. *Am J Kidney Dis* 2002;40:37—42.
2. Барскова В.Г., Мукагова М.В. Современные представления о патогенезе и методах коррекции уратного нефролитиаза у больных подагрой. *Совр ревматол* 2011;4:39—44.
3. 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 Hyperuricemia and Gouty Bouts. *Nephron* 2000;86:287—91.
4. Pearle M.S., Calhoun E., Curhan G.C. Urolithiasis. In: Litwin MS, Saigal CS, eds. *Urologic Diseases in America*. Washington, DC: NIDDK 2007;283—319.
5. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N. et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582—7.
6. Murray J., Favus M. Chapter 14. Nephrolithiasis. In: *Diseases of bone and calcium metabolism*. 2010 <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroidcontributors.htm>
7. Ounissy M., Gargueh T., Mahfoudhi M. et al. Nephrolithiasis-induced end stage renal disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:21—6.
8. 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.
9. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2—7.
10. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:304—9.
11. Shimizu T., Hori H. The prevalence of nephrolithiasis in patients with primary gout: a cross-sectional study using helical computed tomography. *J Rheum* 2009;36:1958—62.
12. Alvares-Nemegyei J., Medino-Escobedo M., Villanueva-Jorge S. et al. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *J Rheum* 2005;32:2189—91.
13. Tin C. Ngo, Dean G. Assimos. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol* 2007;9(1):17—27.
14. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Метаболический синдром при подагре. *Вестник РАМН* 2008;6:29—33.
15. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312—24.
16. Pak C.Y. Pharmacotherapy of kidney stones. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(9):1509—18.
17. Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз, 1956;668 с.
18. Joan H., Fredric L. Coe. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int* 2009;5;103(9):1238—46.
19. Thorburn A.W., Storlien L.H., Jenkins A.B. et al. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1155—63.
20. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой с нефролитиазом. *Совр ревматол* 2008;3:35—40.
21. Riedel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol* 2004;31(8):1575—81.
22. Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H. et al. Medication adherence across seven medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28:437—43.