

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ СПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗИРОВОК ПРЕПАРАТА УРОЛЕСАН ПРИ УРОЛИТИАЗЕ

THE INVESTIGATION OF THE UROLESAN DIURETIC ACTION OF THE DIFFERENT DOSAGES IS IN UROLITHIASIS

С.С. КАРИЕВ

(Урологическая клиника Института Усовершенствования Врачей, Ташкент, Узбекистан).

Abstract.

The preparations of herbal nature are wide popular for the additional and prolonged stimulation of diuresis. The complex herbal preparation Urolesan (joint-stock company "Galichpharm", Ukraine) is applied in the practical medicine, including the urology, for more than 50 years. The diuretic action of the sublingual drops of Urolesan in the most spread type of stone formation – calcium urolithiasis, in the region with hot and dry climate as the diuretic drug for the prolonged application, are not yet studied.

It has been performed the analysis of 36 patients with uncomplicated calcium urolithiasis (So, Sres, Rmo categories) and with calcium preurolithiasis. Urolesan in the dosage of 8-10 drops has increased the diuresis for 15.1%. The preparation has mild diuretic action (the increase of diuresis less than 25%) in this dosage. In the dosage of 15-20 drops, Urolesan has increased the diuresis for 34.7% - the moderate diuretic effect (diuresis has been increased more than 25%, but less than 50%). The mechanism of the diuretic action is: the increase of GF (on the average for 40.7% from baseline) and the decrease of CR (for 57.7% from baseline).

Keywords. Complex phytopreparations, Urolesan, diuresis, calcium urolithiasis, phytotherapy, herbal diuretics.

Актуальность.

После избавления пациента от мочевого камня, первичной задачей для него становится предупреждение повторного камнеобразования. В регионах с жарким и сухим климатом, только усиление питьевого режима, согласно рекомендациям ЕАУ [1, 2], для усиления диуреза часто оказывается недостаточным [3, 4]. В связи с этим возникает необходимость в дополнительной и длительной стимуляции мочеотделения. Применение для этой цели синтетических препаратов нередко проявляется нежелательными побочными действиями [2, 5], что порождает добавочные расходы на дополнительные препараты [6, 7]. В этом отношении препараты растительной природы широко популярны и в современной научной прессе не оставлены без должного внимания [8-15]. Фармацевтический рынок сегодня представлен широким ассортиментом различных комплексных растительных препаратов [16-22].

Изготовители пытаются путем сочетания различных растительных компонентов усилить их эффективность. Тем не менее, завершения данного направления пока ещё не предвидится.

Особое место в ряду растительных препаратов для пациентов с уролитиазом имеет группа терпенов [21-25]. Кроме мочегонного действия они способствуют как самостоятельному отхождению конкрементов так и очищению мочевых путей от фрагментов камней после ЭУВЛ [23-25]. К препаратам данной группы следует отнести и Уролесан (производства АО «Галичфарм», Украина), который применяется в практической медицине, в том числе и урологии уже более 50 лет [26-35]. Особенностью его состава является то, что он содержит растительные компоненты с достаточно разнообразным составом, богатым эфирными маслами (100 мл спиртового раствора содержит эфирное масло пихты (8 г), эфирное масло мяты перечной (2 г), жирное касторовое масло (11 г), спиртовой экстракт семян моркови дикой (23 г), спиртовой экстракт соплодий хмеля (33 г), спиртовой экстракт травы душицы обыкновенной (23 г), трилон Б (0,005 г)). К сожалению, в доступной литературе мы не нашли научной информации по детальному изучению диуретических способностей препарата Уролесан для больных уролитиазом. В частности для нас

было интересно изучить диуретические (мочегонные) свойства сублинвальных капель Уролесан при наиболее распространенном типе литогенеза – кальциевом, в регионе с жарким и сухим климатом, в качестве диуретика для длительного применения.

Материал и методы исследования.

В данной работе приведены результаты лечения 36 пациентов с неосложненным кальциевым уролитиазом (категорий So, Sres, Rmo) и кальциевым преуrolитиазом, без сопутствующих соматических патологий, отягощающих течение основного заболевания. Средний возраст больных составил 41,6±15,7 лет (17-61 лет). Пациенты были равномерно распределены в две группы, согласно предписанной инструкции препарата дозировке. Перед началом лечения все больные получали общие письменные и устные рекомендации по образу жизни в период проводимого лечения (8 недель фитотерапии Уролесаном) и после прекращения приёма препарата (4 недели после отмены Уролесан).

Пациентам первой группы Уролесан назначали по 8-10 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев. Из 16 пациентов первой группы, у 5 был диагностирован кальциевый преуrolитиаз. У 11 - неосложненный кальциевый уролитиаз. Из них по категориям: So – 5 больных, Sres-3 больных и Rmo - 3 больных.

Во второй группе препарат назначали по 15-20 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев. Из 20 пациентов второй группы, кальциевый преуrolитиаз был диагностирован у 6. У 14 - неосложненный кальциевый уролитиаз. Из них по категориям: So – 4 больных, Sres-3 больных и Rmo - 7 больных.

Осмотр пациентов и исследование параметров диуретического состояния почек проводили накануне назначения Уролесан и далее на 10, 20, 30 и 60 сутки приема препарата и каждые 10 суток после прекращения его приёма. Критерии оценки – объём суточного диуреза (ОСД), клубочковая фильтрация (КФ) и канальцевая реабсорбция (КР). Диурез контролировали путем заполнения пациентами дневников. КФ и КР рассчитаны по клиренсу эндогенного креатинина.

Результаты.

В группе 1 мы наблюдали, постепенное увеличение ОСД на 12,49%, которое приобрело достоверное различие с исходным уровнем уже к 10 суткам ($p < 0,05$). В дальнейшем диурез держится на этом уровне, но не превышает 1,5л в сутки. Этого объёма, к сожалению, недостаточно для проведения профилактики и метафилактики у пациентов с уролитиазом и преуролитиазом. В среднем в течение всего курса фитотерапии Уролесаном в дозе по 8-10 капель, ОСД увеличился на 15,1%. То есть в данной дозировке препарат обладает слабым мочегонным действием (увеличение диуреза менее 25%).

После прекращения приема капель Уролесан в данной группе 1, ОСД возвращается к исходному уровню только к 20-м суткам наблюдения после отмены.

Сроки Наблюдения	Приём Уролесан					Прекращение приёма		
	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут	10сут	20 сут	30 сут
Группа 1 (по 8-10 кап, n=16)								
Мср	1,28	1,44	1,49	1,47	1,5	1,42	1,27	1,32
	$\pm 0,19$	$\pm 0,21^*$	$\pm 0,13^*$	$\pm 0,19^*$	$\pm 0,12^*$	$\pm 0,21$	$\pm 0,20$	$\pm 0,21$
Δ% сисх		12,49	16,41	14,67	16,85	10,37	-1,17	2,78
Группа 2 (по 15-20 кап, n=20)								
М(ср)	1,19	1,57	1,61	1,62	1,61	1,29	1,23	1,21
	$\pm 0,29$	$\pm 0,31^*$	$\pm 0,39^*$	$\pm 0,404^*$	$\pm 0,31^*$	$\pm 0,25^*$	$\pm 0,24^*$	$\pm 0,22$
Δ% сисх		32,59	35,15	36,26	34,96	9,19	3,85	2,29
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим								

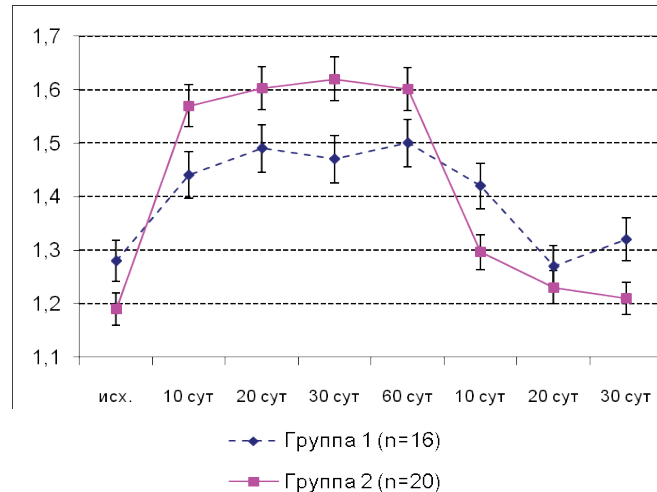


Диаграмма 1. Динамика диуреза в группах.

В группе 2, исходная величина ОСД ($1,19 \pm 0,29$ л) оказалась достоверно ниже, чем в группе 1 ($1,28 \pm 0,19$ л). Но диуретический эффект в первые 10 суток был значительно выраженным, чем в группе 1. Так прирост составил в данной группе 32,59% (от $1,19 \pm 0,29$ л до $1,57 \pm 0,31$ л, $p < 0,05$). В последующие сроки контроля (20, 30 и 60 сутки фитотерапии) ОСД имел дальнейшую продолжающуюся тенденцию роста (до $1,61 \pm 0,39$; $1,62 \pm 0,404$ и $1,61 \pm 0,31$ л соответственно). Хотя эти величины и не имеют между собой достоверного различия, но они значимо превышают исходный уровень. В среднем за весь период фитотерапии Уролесаном, ОСД увеличился на 34,74% и превышал порог в 1,6л/сут. Этот уровень диуреза уже следует считать приемлемым для метафилактики уролитиаза и профилактики преуролитиаза. А данная дозировка Уролесан показывает уже умеренный диуретический эффект - диурез увеличился больше 25%, но меньше 50%.

После прекращения приема препарата, к сожалению

уже на 10 сутки после отмены препарата, диурез резко снизился до $1,29 \pm 0,25$ л ($p < 0,05$). Для последующего анализа механизма диуретического действия препарата, была отобрана доза в 15-20 капель 3 раза в день. Так как эта доза (эта сила диуретического действия) оказалась наиболее оптимальна для лечения пациентов с кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом.

Назначение препарата привело к росту показателя КФ на 58,52% от исходной величины уже к 10 суткам фитотерапии ($p < 0,05$). В последующие сроки контроля КФ имела тенденцию снижения, но оставалась достоверно выше исходного уровня (Табл. 2). В среднем период фитотерапии КФ был в среднем на уровне 72,92 мл/мин, что выше исходного на 40,66%. Только к 30-м суткам мы наблюдали достоверное снижение КФ. В этот период уже нет различия с исходным, до лечения показателем КФ. Возможности дать интерпретацию или связать с чем-либо причину этого резкого колебания КФ на данном этапе фитотерапии мы пока не можем (диаграмма 2).

	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут
М(ср)	51,84	82,18	75,55	55,62	78,33
	$\pm 22,08$	$\pm 31,46^*$	$\pm 24,45^*$	$\pm 20,03^*$	$\pm 18,05^*$
Прирост в %		58,52	45,73	7,29	51,09
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим					

В аналогичные сроки наблюдалось и изменение КР до 98,88% в среднем за весь период фитотерапии или на 1,24% от исходной величины (табл. 3). Но рассчитать достоверность изменений данного параметра в данном измерении не представилось возможным. В связи с этим для объективизации сравнения этого показателя, мы провели сравнение его не в процентном отношении, а в абсолютных величинах из расчёта в мл/мин при помощи пересчёта от величины КФ в соответствующие сроки (табл. 4). Так оказалось, что в среднем КР увеличилась до 72,09 мл/мин или на 42,31% от исходной величины.

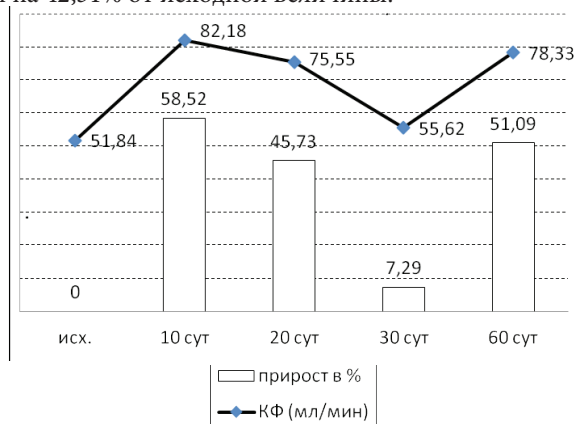


Диаграмма 2. Изменения КФ в динамике (группа 2).

	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут
М(ср)	97,67	98,94	99,04	99,02	98,5
	$\pm 1,78$	$\pm 0,56$	$\pm 0,67$	$\pm 0,46$	$\pm 0,45$
Прирост в %		1,31	1,41	1,39	0,85
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим					

КР мл/мин	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут
М(ср)	50,66	81,36	74,81	55,05	77,14
	$\pm 21,62$	$\pm 31,40^*$	$\pm 24,25^*$	$\pm 19,79^*$	$\pm 17,76^{**}$
Прирост в %		60,61	47,68	8,68	52,28
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим					

Как следует из таблицы 4 и наглядно представлено на диаграмме 3, уже к 10-м суткам фитотерапии изменения КР носят достоверный характер. Данные величины стабильны в течение 20 суток. Но к 30 дню курса как и КФ, показатели КР так же снижаются ($p < 0,05$). Далее к 60-м суткам мы наблюдали вновь обратное увеличение КР до уровня 10 и 2- суток фитотерапии.

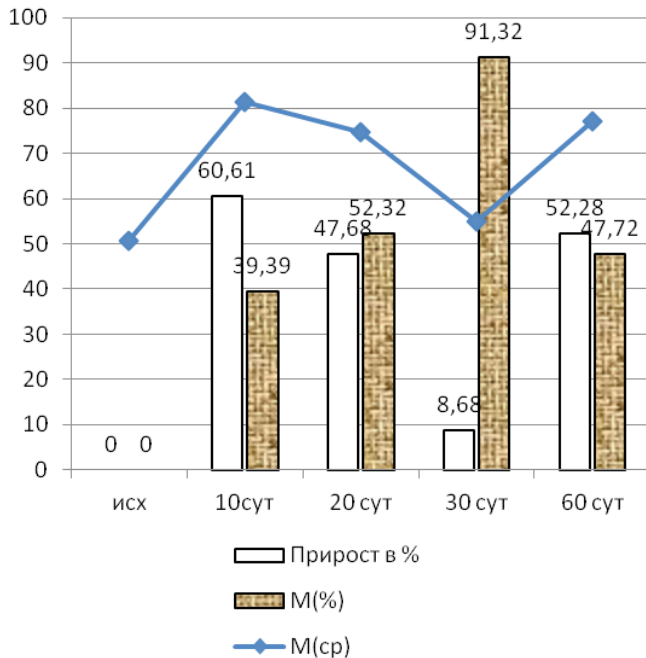


Диаграмма 3. Динамика КР: данные при пересчёте в мл/мин и сравнение в %.

Обсуждение

Для пациентов с неосложненным кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом считается достаточным выполнение общих рекомендаций. Но для нашего жаркого региона только усиление питьевого режима для достижения адекватного (для предупреждения литогенеза) объёма диуреза недостаточно. Поэтому приходится прибегать к назначению дополнительных стимуляторов мочеотделения. Считается, что фитопрепараты самые безвредные средства достижения данной цели. В практической медицине, диуретические способности препаратов являются основным критерием выбора. Хотя, как показывают опросы, врачи даже не обращают внимания на их мочегонную силу и тем более на наличие каких-либо других свойств изменять мочевые факторы литогенеза. Неоспорим факт, то что, кроме результатов фармакогнозических исследований информация по свойствам лекарственных растений при МКБ очень скудная.

Из 36 пациентов, результаты лечения которых отобраны для анализа, 25 человек (69,4% от общего числа) лица у которых отходили или были удалены кальциевые камни. Причём у 10 пациентов этого контингента было рецидивное камнеобразование (Rmo). Остальные 15 – с первичным камнеобразованием (So, Sres). Остальные 11 пациентов – лица с кальциевым преуролитиазом, у которых в анамнезе были приступы почечной колики и в моче наблюдали кристаллы оксалаты.

Изучено состояние пациентов минимум через 1 месяц после перенесенной колики, отхождения или удаления камня. В ходе лечения мы так же вели учёт баланса между объёмами потребляемой жидкости и выделяемой мочи. Важным условием считали, чтобы выделяемая почками за сутки моча составляла 80% от объёма потребляемой пациентами в течение суток жидкости.

Полученные результаты продемонстрировали, что Уролесан в дозе по 8-10 капель, увеличил суточный диурез только на 15,1%. В данной дозировке препарат обладает слабым мочегонным действием (увеличение диуреза менее 25%). В дозе 15-20 капель, Уролесан увеличил суточный диурез уже на 34,74 %, то есть продемонстрировал умеренный диуретический эффект (диурез увеличился больше 25%, но меньше 50%). Это позволяет предложить, что доза по 15-20 капель наиболее оптимальна для лечения пациентов с кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом. В данной дозировке препарат увеличивает диурез за счёт роста КФ в среднем на 40,66% от исходной величины и более выраженное снижение КР на 57,69%. То есть сочетанного влияния, как на процессы фильтрации, так и реабсорбции.

После прекращения приема капель Уролесан в группе 1, ОСД возвращается к исходному уровню только к 20-м суткам наблюдения после отмены. То есть мочегонный эффект при дозировке Уролесан по 8-10 капель следует считать стойким. Повторный курс фитотерапии направленной только на увеличение диуреза, следует проводить не позже чем через 3 недели после завершения предыдущего.

После прекращения курса фитотерапии Уролесаном в дозе по 15-20 капель, к сожалению уже на 10 сутки после отмены препарата, диурез резко снизился до $1,29 \pm 0,25$ л ($p < 0,05$). С одной стороны этот феномен подтверждает, что увеличение диуреза связано непосредственно с приёмом препарата. С другой стороны мы обнаружили, что продолжительность диуретического действия препарата в данной дозировке после прекращения его приёма, оказалась непродолжительной. В подобных случаях, повторный курс с целью только увеличения диуреза, следует проводить не позже чем через 2 недели после завершения предыдущего.

Выводы

При назначении капель Уролесан в дозе по 8-10 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев диурез увеличивается в среднем на 15,1%. При назначении препарата в дозе по 15-20 капель - 3 раза в день происходит увеличение диуреза на 34,74% в среднем от исходной величины. То есть наиболее эффективной дозой для стимуляции диуреза у пациентов с неосложненными формами кальциевого уролитиаза и кальциевого преуролитиаза следует считать по 15-20 капель 3 раза в день.

Механизм диуретического действия препарата достигается за счёт увеличения КФ (в среднем на 40,66% от исходной величины) и более выраженного снижения величины КР (в среднем на 57,69% от исходной величины). Продолжительность диуретического действия Уролесана в данной дозировке после прекращения курса фитотерапии составляет 10 дней.

Повторные курсы стимуляции диуреза у пациентов с кальциевым уролитиазом и преуролитиазом, после фитотерапии Уролесаном в дозе 8-10 капель следует проводить не позже 3-х недель, а после курсов Уролесаном по 15-20 капель – не позже чем через 2 недели.

Литература.

1. Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Türk, C. 2009. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology:1-116.
2. Türk, C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. 2011. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology:1-104.
3. Gaybullaev A.A., Kariev S.S., Tursunov B.Sh. The Possibility to Contribute on Diuresis and Calciuria in Idiopathic Calcium Urolithiasis. J. of Endourology, 2005, Vol. 19, Sup. 1, p. 156
4. Кариев С.С. Воздействие лекарственных растений диуретического действия (кукурузных рыльцев, эрвы шерстистой, янтака ложного, зверобоя пронзенного) на компоненты камнеобразования при оксалатном нефролитиазе. Автореферат дис. канд. мед. наук -Ташкент, 1999. 28с.
5. Hymes LC, Warsaw BL. Thiazide diuretics for the treatment of children with idiopathic hypercalciuria and hematuria. J Urol 2007; 138:1217
6. Nickar MJ., Peterson R., Pak CY. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol 1984; 131(3):430-3.
7. Strohmaier WL. 2000. Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. Urologe A 39:166-170.
8. Valenta P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Saebra RM, Bastos ML. 2003. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small Centaury (centaurium erythraea) infusion. A comparative study with green tea (Camellia sinensis). Phytomedicine 10:517-522
9. Ramsout R. et al. Investigation of the effects of Phyllanthus niruri on in vitro calcium crystallization. Eur Urol Suppl. 2011; Vol. 10, Issue 7, p.467
10. Wittenberger R, Naber KG. 1980. Therapie des chronisch-rezidivierenden Harnwegsinfektes mit Phytotherapeutika. Therapiewoche 30:4269-4279
11. Yamahara J, Konoshima T, Sawada T, Fujimura H. 1978. Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of Swertia japonica extracts, swertiamarine and genticianine. Ykugaku Zasshi: 1446-1451
12. Yarnell E. 2002. Botanical medicines for the urinary tract. World J Urol:285-293
13. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. 2000. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea. J Ethnopharmacol 21:465-472.
14. Chou-Huang Tsai Yu-Cheng Chen Lih-Der Chen. A traditional Chinese herbal antilithic formula, Wulingsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol-fed rats. Urol Res, 2008; 36, p.17-24
15. Mercieca A. et al. "Xkattapietra"; Phytotherapy of UL in Mediterranean culture and history. Eur Urol Suppl. 2011; Vol. 10, Issue 7, p.504
16. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. Урология, "Медицина", 2010, №5, с.65-71.
17. Григорян В.А., Амосов А.В., Султанова Е.А., Шпоть Е.В., Крупинов Г.Е., Акопян Г.Н. Применение Канефрона Н при мочекаменной болезни."РМЖ (Русский Медицинский Журнал)" 2011: № 16, реф.№ 1033
18. Srivastava R.K. et al. Role of Cystone in Management of Urinary Tract Infections. Current Medical Practice, 1991: (35), 4, 89-94.
19. Veereshwar Bhatnagar, Agarwal, S., Gupta, S.K., Effect of Cystone on pediatric urolithiasis with special reference to urinary excretion of calculogenesis inhibitors. Medicine Update 2004;11(11), 47-54.
20. Константинова О.В., Чудовская М.В., Кульга Л.К., Яненко Э.К. Показания к применению фитопрепаратов – Уролесана, Фитолизина, Цистона – при мочекаменной болезни. Материалы 4 всесоюзного съезда урологов 10-12 октября 1990г. Москва.
21. Сивков А.В., Дзернов Н.К., Черепанова Е.В., Константинова О.В., Голованов С.А., Шадркина В.А. Результаты применения препарата «Роватинекс» у больных, страдающих уролитиазом. Экспериментальная и клиническая урология, 2011: №4 с. 21-24
22. Thorsten Bach. Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis. Eur Urol Suppl. 2010; Vol. 8, Issue 12, 814:818
23. Павлов В.Н., Алексеев А.В., Гатиятуллина Р.С., Чингизова Г.Н. Влияние терапии оригинальным растительным лекарственным препаратом на показатели водно-электролитного обмена после дистанционной литотрипсии у пациентов с нефролитиазом. "РМЖ (Русский Медицинский Журнал)" 2010: № 17, реф.№1090.
24. Качук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Аммо Ризан. Опыт применения фитотерапии у больных нефролитиазом после дистанционной ударноволновой литотрипсии. Урология, «Медицина», 2010: №5, с.8-10.
25. Romics I., Siller G., Kohnen R., Mavrogenis S., Varga J., Holman E.. Improving Stone Clearance After ESWL in Urolithiasis Patients by a Special Terpene Combination (RowatinexW): Results of a Placebo-Controlled, Randomized Trial. Eur Urol Suppl. 2010: Vol. 8, Issue 12, 819-825
26. Антонян И.М., Шукин Д.В., Мегера В.В., Россихин В.В., Стецишин Р.В., Мысько С.Я., Зеленский А.И., Шусь А.В., Базаринский О.Г., Якубовский В.Н. Современные тенденции в диагностике и лечении острого неосложненного пиелонефрита. Новости медицины и фармации в мире. 2011: № 15 (378), с.6-9.
27. Гресько І. В. Комплексне лікування хронічного пієлонефриту з використанням уролесану, біотичних доз хлориду кобальта та норваску. Автореферат дис. канд. мед. наук. — Івано-Франківськ, 1997. — 21 с.
28. Дельва Ю. В., Нейко Е. М., Шпак Б. Ю. Влияние Уролесана на гемодинамику у больных хронической ишемической болезнью сердца // Врачебное дело. 1962: № 4. С. 29–30.
29. Карлов М. Растворяет камни внутри нас // Изобретатель и рационализатор. 1982: №6, С.8–10.
30. Макаренко М. В., Говсеев Д. А., Панайтиди В. Б., Алауи И. Ю. Применение Уролесана у беременных с инфекцией мочевых путей // Репродуктивное здоровье женщины. 2002: № 1 (10). С. 26–28.
31. Нейко Е. М., Дума З. В., Дельва Ю. В., Шпак Б. Ю. и др. Уролесан в лечении больных стенокардией // Врачебное дело. 1989: № 11, С. 57–59.
32. Нейко Е. М., Скробач Н. В. Применение уролесана и феникаберана в комплексном лечении хронических холециститов // Врачебное дело. 1985: № 7. С. 13–16.
33. Терещенко Н. К. Применение Уролесана в комплексном лечении хронического простатита // Здоровье мужчины. 2002: № 1. С. 39–42.
34. Киселева Т.Л., Дронова М.А., Препарат «Уролесан» с точки зрения современных представлений о биологически активных веществах растительного происхождения. Поликлиника, 2011: 4, с.31-33.
35. Терещенко Н.К. Применение Уролесана в комплексном лечении хронического простатита. Здоровье мужчины. 2002: №1, С 39-42.