

Применение α_1 -адреноблокаторов в лечении больных с камнями мочеоточника

В.В. Дутов, Д.В. Попов, А.А. Румянцев, В.Б. Пашенко

Урологическая клиника ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

МУЗ ГКБ г. Жуковский, Московская область

УРОЛОГИЯ, 2012, № 5

Представлены результаты исследования по оценке эффективности применения α_1 -адреноблокаторов в комплексном лечении больных с конкрементами мочеоточника.

Проведено сравнительное проспективное плацебо-неконтролируемое нерандомизируемое одноцентровое исследование, в которое вошли 118 пациентов с единичными диагностированными конкрементами различных отделов мочеоточника. После купирования боли всем пациентам проведена консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов. Максимальная длительность консервативного лечения составила 28 сут. Ежедневно у всех пациентов осуществлялся ультразвуковой мониторинг.

Больные контрольной группы получали только дротаверин 40 мг 3 раза в сутки и анальгетики.

В основной группе наряду с дротаверином и анальгетиками назначали α_1 -адреноблокатор тамсулозин в стандартной дозе 0,4 мг 1 раз в сутки. Общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеоточника, была достоверно ($p=0,02$) выше в группе пациентов, получавших α_1 -адреноблокаторы. Больным основной группы схема лечения позволяла лучше контролировать боль во все периоды наблюдения – даже в том случае, если отхождения конкрементов отмечено не было. Общая вероятность миграции конкрементов из проксимальных в дистальный отдел мочеоточника у больных основной группы составила 52% против 32% в контрольной ($p=0,17$). Частота неблагоприятных эффектов в обеих группах была сопоставимой. В основной группе пациентов достоверно чаще встречались головокружение, постуральная гипотензия и слабость.

Однофакторный и многофакторный анализ модели пропорциональных рисков продемонстрировал, что включение в терапию α_1 -адреноблокаторов приводило к увеличению вероятности отхождения конкремента из дистального отдела мочеоточника. Показано, что характер применяемой терапии напрямую влиял на риск более раннего отхождения конкрементов. Включение в схему лечения α_1 -адреноблокаторов увеличивало вероятность отхождения конкремента в 4,11 раза.

Ключевые слова: медикаментозное лечение, камни мочеоточника, α_1 -адреноблокаторы.

Несмотря на развитие и совершенствование медицинского инструментария и методик оперативного удаления камней, применение консервативных мероприятий, способствующих самостоятельному отхождению камней и их фрагментов, не теряет своей актуальности. Наиболее часто с этой целью используют диуретики и спазмолитики, а также повышенную водную нагрузку [1, 2]. По мере накопления знаний о молекулярно-биохимических особенностях физиологии гладкомышечных клеток мочеоточника и развития фармакологии растет интерес к медикаментозным средствам, которые могли бы существенно ускорить процесс самостоятельного отхождения камней [3–5]. Физиологические изменения, происходящие при воздействии на мочеоточник фармакологических агентов – антагонистов α_1 -адренорецепторов, наталкивают на возможность использования этих препаратов в комплексе консервативной терапии при конкрементах мочевыводящих путей [6–8]. Более того, применение этих препаратов может снижать

частоту повторных болевых приступов и в целом выраженность болевой симптоматики на фоне лечения.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения α_1 -адреноблокаторов в комплексном лечении больных с камнями мочеоточника.

В задачи исследования входили оценка эффективности и сроков применения α_1 -адреноблокаторов при конкрементах мочеоточника по сравнению со стандартно используемыми спазмолитиками; оценка вероятности самостоятельного отхождения камней в зависимости от их размера и локализации на фоне применения α_1 -адреноблокаторов по сравнению со стандартными спазмолитиками; оценка вероятности достижения миграции камней из проксимальных отделов мочеоточника в дистальный на фоне применения α_1 -адреноблокаторов по сравнению со стандартной терапией; определение выраженности влияния на возможность отхождения конкремента таких предикторов, как размер камня, его локализация и характер терапии; оценка выраженности боли при проведении консервативной терапии с использованием α_1 -адреноблокаторов; оценка безопасности назначения α_1 -адреноблокаторов с целью консервативного лечения больных с камнями мочеоточника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное проспективное плацебо-неконтролируемое нерандомизированное одноцентровое исследование с участием 118 пациентов с единичными конкрементами различных отделов мочеоточника.

Всем пациентам после купирования боли проведена консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов. Максимальная длительность консервативного лечения составила 28 сут. Ежедневно у всех пациентов проводили ультразвуковой мониторинг.

Поскольку плотность распределения α_1 -адренорецепторов по данным проведенных исследований [9, 10] выражено различается в нижней трети мочеоточника и остальных его отделах, мы выделяли проксимальную и дистальную локализацию конкрементов, которую определяли по отношению к терминальной линии таза. Таким образом, к проксимальной локализации мы относили верхнюю и среднюю трети мочеоточника, а к дистальной – только нижнюю треть. В зависимости от использованной схемы консервативной терапии пациенты были разделены на две группы. Больным контрольной группы ($n=58$) назначали только стандартную терапию – спазмолитик и анальгетики (по показаниям). В качестве спазмолитика мы применяли широко используемый в урологической практике дротаверин (но-шпа) по 40 мг 3 раза в сутки, действие которого связано с неспецифическим ингибированием фосфодиэстеразы – ключевого фермента функционирования гладкомышечных клеток. В основной группе ($n=60$) наряду со стандартными препаратами пациенты получали α_1 -адреноблокатор тамсулозин. Данный препарат, являясь селективным антагонистом $\alpha_{1A/D}$ -подтипов адренорецепторов, практически не воздействует на α_{1B} -подтип рецепторов, локализованных преимущественно в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. Этим объясняются хорошая переносимость тамсулозина пациентами и низкая частота развития неблагоприятных эффектов [11]. Тамсулозин назначали в стандартной дозе 0,4 мг 1 раз в сутки.

Распределение пациентов в зависимости от локализации конкрементов в мочеточнике

Локализация конкремента	Основная группа, n=60 (%)	Контрольная группа, n=58 (%)
Нижняя треть	42 (70)	41 (70,6)
Интрамуральный отдел	10 (16,7)	10 (17,2)
Юкставезикальный отдел	32 (53,3)	31 (53,4)
Проксимальная часть	18 (30)	17 (29,3)
Средняя треть	6 (10)	7 (12,1)
Верхняя треть	12 (20)	10 (17,2)

Если приходилось менять первоначальную тактику лечения, данный факт мы относили к числу цензурированных наблюдений. Кроме того, к цензурированным наблюдениям относили факт отказа пациента от приема α_1 -адреноблокатора.

В исследование не включены пациенты с обструкцией единственно функционирующей почки; аномалией мочеточника; выраженными патологическими изменениями позвоночника; оперированных на верхних мочевыводящих путях; выраженной дилатацией верхних мочевыводящих путей; не купирующимся приступом почечной колики; сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации; выраженной степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (<30 мл/мин/1,73 м²); склонностью к гипотонии; непереносимостью α_1 -адреноблокаторов по данным анамнеза.

Для оценки выраженности боли на фоне лечения использована числовая рейтинговая шкала боли [12].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием статистического пакета программ STATISICA 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Различия качественных данных проанализированы с помощью критерия χ^2 ; при частоте количественных данных не более 5 использован точный тест Фишера. Для оценки достоверности различий средних между группами применен непараметрический критерий Манна–Уитни, для оценки повторных изменений – дисперсионный анализ Friedman. Для оценки общей вероятности наступления самостоятельного отхождения конкрементов и «каменной дорожки», а также медианы отхождения использован моментный метод Каплана–Мейера с графическим отображением. Для оценки достоверности различий между кривыми использован log-rank-критерий. Анализ выраженности влияния факторов, обеспечивающих самостоятельное отхождение конкрементов, осуществлен путем построения однофакторной и многофактор-

ной логистической перцепсионных моделей Cox (Statistical Package for Social Sciences, version 15, SPSS, Chicago, IL). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов в зависимости от локализации конкрементов в мочеточнике в обеих группах лечения было сходным (табл. 1). Наиболее часто конкременты локализовались в дистальной части мочеточника – 83 (79%) пациента.

Обе группы пациентов были сходными по основным характеристикам: возрасту, гендерному соотношению, стороне локализации конкремента и среднему его размеру. Результаты лечения оценивали в зависимости от исходного уровня локализации конкрементов.

Полученные кривые (рис. 1) дают основание полагать, что общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеточника, была достоверно выше в основной группе пациентов, получавших α_1 -адреноблокатор, по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших только стандартную терапию (85 против 66%; $p=0,02$).

При сравнении выраженности боли на фоне проводимой терапии было отмечено, что повторные приступы, соответствующие уровню «выраженный», гораздо чаще возникали у больных контрольной группы (25% против 9%; $p=0,03$).

Медиана интенсивности боли у больных основной группы была достоверно ($p=0,003$) меньше по сравнению с контрольной (рис. 2).

Сравнительный анализ динамики интенсивности боли при использовании двух вариантов терапии продемонстрировал, что у больных основной группы болевая симптоматика гораздо лучше контролировалась даже в том случае, если отхождения конкрементов отмечены не были (рис. 3).

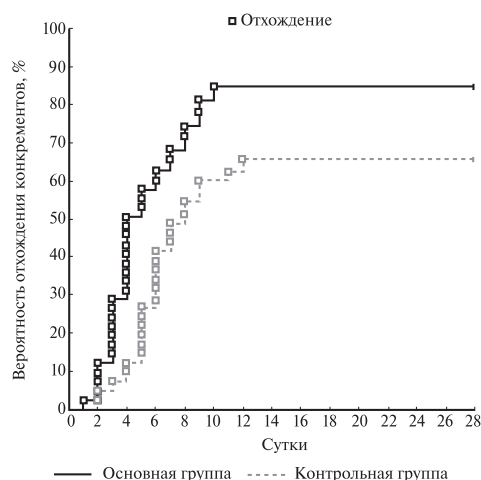


Рис. 1. Общая вероятность отхождения конкрементов дистального отдела мочеточника в зависимости от используемой схемы лечения

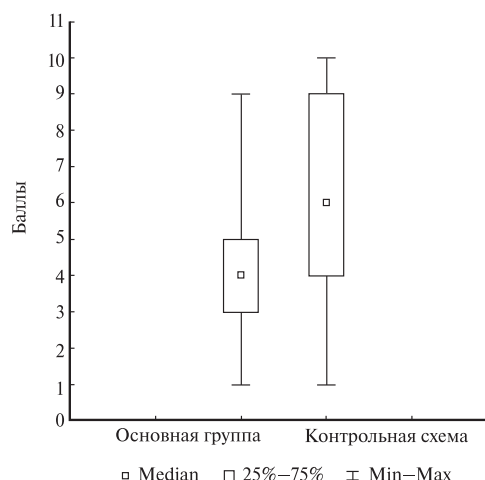


Рис. 2. Сравнение интенсивности боли на фоне консервативной терапии у больных обеих групп с конкрементами дистального отдела мочеточника

Таблица 2

Частота встречаемости нежелательных эффектов в зависимости от схемы лечения

Нежелательный эффект	Основная группа (%)	Контрольная группа (%)
Головокружение	9 (15)	4 (6,9)
Постуральная гипотензия	4 (6,7)	1 (1,7)
Тошнота	7 (11,7)	8 (13,8)
Головная боль	6 (10)	5 (8,6)
Ринит	2 (3,3)	1 (1,7)
Слабость	13 (22,4)	7 (12,1)

Результаты лечения пациентов с камнями проксимальной локализации продемонстрировали следующие закономерности. Общая вероятность миграции конкрементов в дистальный отдел мочеточника в основной группе была выше – 52% против 32% ($p=0,17$). Медиана вероятности отхождения конкремента у пациентов основной группы составила 6 сут, в то время как в контрольной группе достижений этого показателя не отмечено (рис. 4).

Интенсивность боли в течение первых 7 сут лечения в зависимости от использованной терапии достоверно различалась ($p=0,046$; рис. 5).

Сравнительный анализ выраженности боли в динамике продемонстрировал, что у больных основной группы боль лучше поддавалась контролю во все периоды наблюдения, включая 21-е и 28-е сутки. Медиана интенсивности боли в тот период (рис. 6) составила 4 балла в основной группе и 6 – в контрольной ($p=0,031$).

В целом частота встречаемости неблагоприятных эффектов в обеих группах была сопоставимой.

Достоверно чаще в основной группе пациентов, получавших α_1 -адреноблокаторы, имели место головокружение, постуральная гипотензия и слабость (табл. 2). Результаты анализа рисков отхождения конкрементов с использованием модели пропорциональных рисков приведены в табл. 3.

Лечение конкрементов мочеточника преследует две цели: устранить влияние тех факторов, которые препятствуют миграции конкремента по мочеточнику, и уменьшить выраженность боли во время миграции. К факторам, которые могут препятствовать миграции конкремента, но в то же время доступны для медикаментозного воздействия, относят отек стенки мочеточника, его спазм и мочевую инфекцию. Основным принципом консервативной терапии при конкрементах мочеточника должен заключаться в создании условий для прохождения тока мочи дистальнее конкремента, что в свою очередь будет способствовать его продвижению по мочеточнику [13].

Предупреждение развития повторных болевых приступов и снижение общего дискомфорта в ходе миграции конкремента достигаются за счет блокирования чрезмерной перистальтической активности гладкомышечной ткани мочеточника и снижения проведения болевой импульсации по афферентным волокнам к центрам болевой чувствительности, локализованным в спинном мозге [14, 15].

Фармакологическим агентом, воздействие которого позволяет совместить оба эти принципа лечения, являются α_1 -адреноблокаторы. Детально выяснено, что в стенке мочеточника присутствует значительное количество различных подтипов α_1 -адренорецепторов, причем наибольшая их плот-

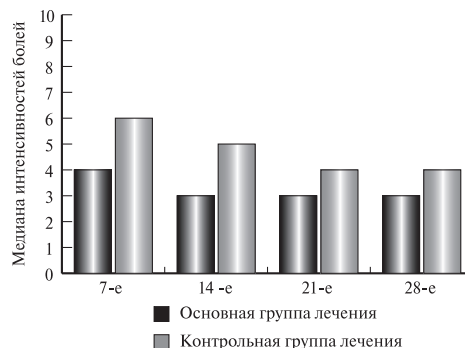


Рис. 3. Сравнительная оценка интенсивности боли у больных обеих групп с конкрементами дистального отдела мочеточника

ность отмечается в дистальной части мочеточника [9, 10]. В многочисленных экспериментах показано, что применение антагонистов α_1 -адренорецепторов вызывает уменьшение перистальтической активности мочеточника, снижение базального тонуса и уменьшение внутрипросветного давления [16–18]. Все эти аспекты должны способствовать улучшению транспорта мочи. При сравнении эффекта от применения фармакологических агентов разных классов веществ было продемонстрировано, что α_1 -адреноблокаторы обладают наибольшим эффектом в отношении описанных свойств мочеточника [19]. Выбор тамсулозина был обусловлен тем, что данный фармакологический агент хорошо переносится пациентами, а его лекарственная форма удобна в применении.

Проведенное исследование наглядно показало, что включение α_1 -адреноблокатора в схему лечения существенно по-

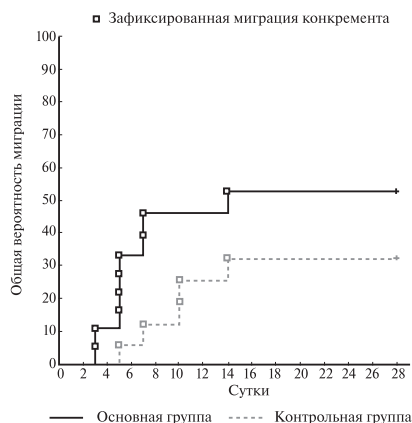


Рис. 4. Общая вероятность миграции конкрементов в дистальный отдел мочеточника в обеих группах

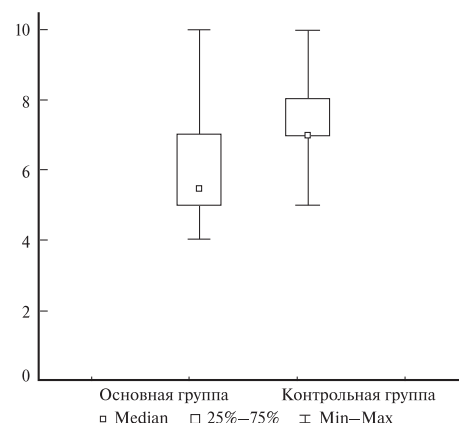


Рис. 5. Суммарная оценка боли на фоне консервативной терапии у больных обеих групп с конкрементами проксимального отдела мочеточника

Отношение рисков (OR) отхождения конкрементов в зависимости от влияния различных факторов (однофакторный и многофакторный варианты анализа)

Анализируемый фактор	OR		p
Однофакторный анализ			
Пол пациента (мужской/женский)	1,13	0,43-2,4	0,656
Сторона локализации (правая/левая)	0,08	0,86-1,76	0,127
Вариант терапии (основная схема/контрольная схема)	4,11	2,03-5,61	<0,0001
Локализация конкремента (дистальная/проксимальная)	9,67	7,45-11,82	<0,0001
Размер конкремента (<7 мм/≥7 мм)	6,10	5,11-8,86	<0,0001
Многофакторный анализ			
Вариант терапии (основная схема/контрольная схема)	4,36	2,92-5,61	<0,001
Размер конкремента (<7 мм/≥7 мм)	8,89	6,34-10,01	<0,001
Локализация конкремента (дистальная/проксимальная)	10,03	7,34-12,23	<0,001

Примечание: Для расчета использована регрессионная модель Сох. 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

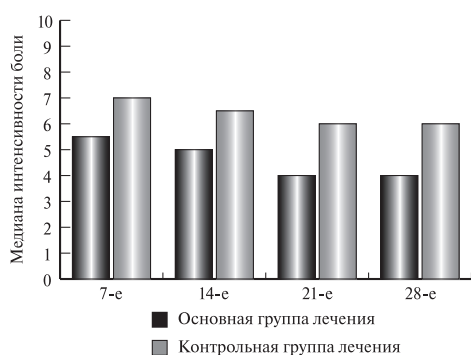


Рис. 6. Сравнительная оценка интенсивности боли у больных обеих групп с конкрементами проксимального отдела мочеточника

выпало вероятность отхождения конкремента или его миграции по мочеточнику.

Использование α_1 -адреноблокатора также обеспечивало хороший контроль болевой симптоматики.

Назначение тамсулозина способствовало меньшей интенсивности болевых приступов и частоте повторных интен-

сивных приступов боли как в течение 1-й недели, так и при более длительном наблюдении за пациентами.

Эффект от назначения α_1 -адреноблокаторов был отмечен только в течение первых двух недель. При дальнейшем наблюдении отхождений конкрементов отмечено не было, что не отличалось от использования только обычных спазмолитиков.

Назначение пациентам α_1 -адреноблокаторов совместно с блокаторами фосфодиэстеразы не приводило к появлению значительного числа неблагоприятных эффектов. Достоверно чаще у них отмечались лишь неблагоприятные эффекты, связанные с блокированием α_1 -адренорецепторов, локализованных в сосудистой стенке: постуральная гипотензия, головокружение. И только у одного пациента зафиксирован отказ от приема препарата.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования, в том числе проведенных однофакторного и многофакторного анализов модели пропорциональных рисков, продемонстрировали, что характер применяемой терапии напрямую влиял на отхождение конкрементов из дистального отдела мочеточника. Включение в схему лечения α_1 -адреноблокатора увеличивало вероятность отхождения конкремента в 4,11 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kaid-Omar Z., Belouatek A., Driouch A. et al. Effects of diuretic therapy on spontaneous expulsion of urinary calculi, urinary pH, and crystalluria in lithiasic patients. *Prog. Urol.* 2001;11:450–454.
- Worster A., Richards C. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database. Sys. Rev.* 2005; CD 004926.
- Weiss R.M. Physiology and Pharmacology of the renal pelvis and ureter. In: Campbell's Urology (P.C. Walsh, A.B. Retik, T.A. Stamey, E.D. Vaughan eds). 7th edn, Vol. 1, Chapt. 25. Philadelphia: WB Saunders Co., 1999;839–869.
- Lang R.J., Hashitani H., Tonta M. A. et al. Spontaneous electrical and Ca^{2+} signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of Cajal-like cells of mouse renal pelvis. *J. Physiol.* 2007;583:1049–1068.
- Lang R.J., Tonta M.A., Beata Z. Zolotkowski et al. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J. Physiol.* 2006;576:695–705.
- Lang R.J., Tonta M.A., Beata Z. Zolotkowski et al. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J. Physiol.* 2006;576:695–705.
- Rose J.G., Gillenwater J.Y. The effect of adrenergic and cholinergic agents and their blockers upon ureteral activity. *Invest. Urol.* 1974;11:439–441.
- Ross J.A., Edmond P., Griffiths J.M. The action of drugs on the intact human ureter. *Br. J. Urol.* 1967;39:26–29.
- Sigala S., Dellabella M., Milanese G. Evidence for the presence of α_1 -adrenoceptor subtypes in the human ureter. *NeuroUrol. Urodyn.* 2005;24:142–148.
- Hyoung K.P., Eun Y.C., Byong C.J. et al. Localizations and expressions of $\alpha_1\text{A}$, $\alpha_1\text{-1B}$ and $\alpha_1\text{-1D}$ adrenoceptors in human ureter. *Urol. Res.* 2007;35:325–329.
- O'Leary M.P. Tamsulosin (current clinical experience). *Urology.* 2001;58(Suppl. 6):42–48.
- Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain. Pract.* 2003;3(4):310–316.
- Griffiths D.J. The mechanics of urine transport in the upper urinary tract. 2. The discharge of the bolus into the bladder and dynamics at high rates of flow. *NeuroUrol. Urodyn.* 1983;2:167–177.
- Crowley A.R., Byrne J.C., Vaughan Jr.E.D. et al. The effect of acute obstruction on ureteral function. *J. Urol.* 1990;143:596–599.
- Gasser H.S., Grundfest H. Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A-fibers. *Amer. J. Physiol.* 1939;127:393–397.
- Dixon J.S., Gosling J.A. The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter. *J. Anatomy.* 1973;135:129–137.
- McLeod D.G., Reynolds D.G., Swan R.G. Adrenergic mechanisms in the canine ureter. *Am. J. Physiol.* 1973;224:1054–1059.
- Davenport K., Timoney A.G., Keeley F.X. A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and α_1 -adrenoceptor antagonism on human ureteric activity. *B.J.U. Int.* 2006;98(3):651–655.
- Davenport K., Timoney A.G., Keeley Jr.X. Effect of smooth muscle relaxant drugs on proximal human ureteric activity in vivo: a pilot study. *Urol. Res.* 2007;35:207–213.