

УДК 616.62-003.7-039.73

*С. И. Горелов, О. Ф. Каган, Д. Г. Балтачи***ПРИМЕНЕНИЕ α 1-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КАМНЯМИ МОЧЕТОЧНИКА.***Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург*

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) — одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным разных авторов, около 12 % населения в мире страдают уролитиазом [1, 2]. Частота заболевания имеет тенденцию увеличиваться в странах с развитой экономикой [1]. По локализации камней в мочевыделительной системе, клинически значимой ситуацией является определение камня в мочеточнике. Среди всех камней мочеточников, 70 % определяются в нижней трети [3].

Большинство камней мочеточников имеют тенденцию к самостоятельному отхождению. Принципиально определяют несколько факторов, влияющих на самостоятельное отхождение камней из мочеточников: размер, конфигурация и местоположение камня, тонус гладкой мускулатуры мочеточника, наличие или отсутствие отека слизистой оболочки, анатомические особенности пациента [3, 4].

Чтобы активизировать спонтанное отхождение камней из нижней трети мочеточника, в последние годы были предложены некоторые дополнительные виды медикаментозного лечения [5–13]. Некоторые из них применялись в ряде клинических исследований [11, 12]. К таким лекарственным средствам относятся α 1-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы синтеза простагландинов, стероидные гормоны (для уменьшения отека слизистой мочеточника).

В настоящее время известно несколько типов α -адренорецепторов [14]. При этом препаратами выбора для лечения симптомов нижних мочевых путей являются блокаторы α 1-адренорецепторов. Это объясняется тем, что при проведении многих рандомизированных, контролируемых клинических исследований было доказано, что α 1-адренорецепторы значительно чаще встречаются в гладкой мускулатуре мочеточника, чем другие адренергические рецепторы. Они контролируют основной тонус и частоту перистальтической волны мочеточника. α 1-адренорецепторы, делятся на 3 класса и имеют разное доминирующее расположение — α 1A, α 1B, α 1D. Так, например, α 1A-рецепторы широко распространены в проксимальных отделах мочеиспускательного канала, предстательной железе и в шейке мочевого пузыря, α 1B-рецепторы найдены в большом количестве в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а α 1D-рецепторы преобладают в мышечной стенке мочевого пузыря. При этом α 1D-рецепторы являются ведущими в расслаблении мышечной стенки мочевого пузыря и спазма нижней трети мочеточника [14–18]. В нашем исследовании изучалась эффективность блокаторов α 1-адренорецепторов в комплексном лечении пациентов с камнями, локализованными в нижней трети мочеточников.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 78 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $47,3 \pm 4,2$), среди них 29 женщин и 49 мужчин с диагнозом МКБ, камень нижней трети мочеточника (сторона поражения не учитывалась). У всех пациентов имелось рентгенологическое подтверждение наличия камня в нижней трети мочеточника.

Критериями исключения служили: наличие активной инфекции в мочевыделительной системе, рентгеноконтрастные камни, выраженное нарушение оттока мочи на стороне поражения, сопровождающееся гидронефрозом, декомпенсированный сахарный диабет, язвенная болезнь и гипотония. Также из исследования были исключены пациенты, которым ранее производились хирургические вмешательства на уровне нижних мочевых путей.

Всем пациентам перед исследованием проводилась обзорная и внутривенная экскреторная урография, УЗИ почек и мочевого пузыря. У каждого пациента был определен размер камня, который не превышал 6 мм. Кроме этого проводилось контрольное исследование крови и мочи.

По методу лечения пациенты были рандомизировано разделены на 2 группы. Группа 1 состояла из 38 пациентов и представляла собой группу контроля. В этой группе проводилась традиционная симптоматическая терапия, включающая в себя: спазмолитики («Баралгин» по 50 мг), анальгетики («Диклофенак» по 50 мг до 3-х раз в сутки), увеличенный объем потребляемой жидкости (не менее 2 л в сутки). Группа 2 включала 40 пациентов, которые получали наряду с традиционной терапией, какой либо α 1-адреноблокатор. Препарат Кардура в дозе от 1 до 4 мг принимали 23 пациента, «Омник» по 0,4 мг — 11 пациентов, «Дальфаз СР» по 10 мг — 6 пациентов. Препарат «Кардура» применялся чаще в связи с тем, что была возможность титровать дозу от 1 мг до 4 мг в сутки в зависимости от переносимости.

Лечение длилось до 1 месяца. С целью определения непосредственного выхода камней, пациентам советовали контролировать мочеиспускание и фильтровать мочу. Тем, у кого самостоятельно выходили камни, лечение останавливали. Каждую неделю пациенты проходили контрольное обследование: обзорную рентгенографию мочевых путей и ультрасонографию почек и мочевого пузыря. Отмечались число эпизодов болевых приступов, дозировки и частота применения болеутоляющих препаратов и количество дней, потребовавшихся для спонтанного отхождения камня.

Пациентам, у которых возникало ухудшение состояния или в течение месяца камни не отходили самостоятельно, проводилась дистанционная литотрипсия либо уретероскопия с контактной литотрипсией и литоэкстракцией.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы «Медицинская статистика». Параметры: размер камня, частота спонтанного изгнания, время изгнания, частота эпизодов боли и количество болеутоляющего средства.

Результаты. Статистически существенных различий между группами, относительно возраста, пола, высоты, веса, размера и локализации камня не получено. Демографическое распределение пациентов представлено в табл. 1.

Камень вышел спонтанно у 15 из 38 пациентов в группе 1 (39,47%), и у 29 из 40 пациентов в группе 2 (72,50%). В группе 2 частота спонтанного выхода камня было достоверно выше, чем в группе 1 ($p > 0,05$) (табл. 2).

Эпизоды болевых приступов, требующие дополнительного введения анальгетиков, отмечались в группе 1 в $8,21 \pm 3,22$ случаях, в группе 2 — в $2,11 \pm 1,23$. Количество эпизодов боли было статистически значительно ниже в группе 2 по сравнению с группой 1 ($p = 0,004$). В связи с этим доза анальгетика были значительно

Таблица 1
Демографическое распределение пациентов

	Группа I	Группа II
<i>n</i>	38	40
Средний возраст \pm лет	$46,5 \pm 4,1$	$47,7 \pm 5,3$
Пол (М / Ж)	24 / 14	25 / 15
Рост, см	$171,07 \pm 5,37$	$171,32 \pm 6,78$
Вес, кг	$73,31 \pm 6,22$	$72,48 \pm 6,47$
Размер камня \pm мм	$5,0 \pm 1,02$	$5,0 \pm 0,8$
Локализация камня (интрамуральный отд. / до уровня подвздошных сосудов)	14 / 24	17 / 23

меньше в группе 2 по сравнению с группой 1 ($p > 0,005$). Суммарная доза анальгетика в группе 1 была $425,25 \pm 15,25$ мг, а в группе 2— $110,15 \pm 6,50$ мг (табл. 2).

Среднее время составляло $16,54 \pm 3,12$ дня (диапазон 6–21) в группе 1, $5,31 \pm 1,88$ дня (1–11)—в группе 2. Отмечается существенное статистическое различие по времени изгнания между группами 1 и 2 ($p > 0,04$) (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительные результаты
в двух группах больных

	Группа I	Группа II
Эпизоды изгнания камня	15 / 38 (39,47 %)	29 / 40 (72,50 %)
Кол-во дней до изгнания	$16,54 \pm 2,12$	$5,31 \pm 1,88$
Кол-во эпизодов боли	$8,21 \pm 3,22$	$2,11 \pm 1,23$
Кол-во анальгетика (мг)	$425,25 \pm 15,25$	$110,15 \pm 6,50$

В обеих группах не было обнаружено различий между пациентами моложе и старше 50 лет относительно частоты спонтанного выхода камней. Было также отмечено, что не было различий среди групп относительно половой принадлежности пациентов. При определении локализации камня было отмечено, что частота спонтанного выхода камней одинакова в обеих группах и не зависит от стороны поражения. У четырех пациентов второй группы, принимающих «Дальфаз СР»

по 10 мг, в связи с развившейся гипотонией была произведена замена на «Кардуру» в дозе 2 мг/сутки. Двоим пациентам, принимавшим «Кардуру» по 4 мг, доза была последовательно снижена до 1 мг в сутки по причине гипотонии. Нужно отметить, что на всем протяжении исследования неблагоприятных явлений, которые бы потребовали прекратить лечение, не возникало.

По окончании 4 недель лечения 23 пациентам 1 группы и 11 пациентам 2 группы была проведена ДУВЛ. Процедура оказалась не эффективна для 3 пациентов из 1 группы и 5 пациентов—из 2 группы, в связи с чем им была предпринята уретероскопия с контактной уретеролитотрипсией и уретеролитоэкстракцией.

Обсуждение. За последние два десятилетия минимально агрессивные терапии (ДУВЛ и уретероскопии) получили широкое распространение в урологической практике. Эффективность этих методов лечения была подтверждена большим опытом во всем мире. Однако, хотя такие процедуры довольно эффективны, они имеют ряд вероятных осложнений, а так же, что существенно, весьма дороги [12, 13]. Но в то же время, ограничение терапии простым осторожным выжиданием может привести к осложнениям типа обтурационного пиелонефрита или гидронефроза и значительно нарушить функцию почек.

Вероятность спонтанного отхождения камней нижней трети мочеточников небольших размеров (<6 мм в диаметре) достаточно высокая (около 85 %), и поэтому в таких случаях целесообразно использовать тактику выжидательного наблюдения [12–15]. Как правило, в течение первых 3–4 недель вероятность осложнений не высока, в то время как возможность самостоятельного отхождения камня высокая [2]. По этой причине можно ждать в течение 4 недель, проводя симптоматическую терапию. Чтобы оптимизировать спонтанный выход камней из мочеточника целесообразно применять α 1-адреноблокаторы [6–11, 16]. Но в то же время необходимо оценивать состояние и прогноз течения болезни в каждом конкретном случае и не допускать развития осложнений [15].

В 1970 Malin продемонстрировал присутствие α - и β -адренергических рецепторов в человеческом мочеточнике и α -адренергических рецепторов—в мочеточнике у животных [14]. Эффект сокращения гладкой мускулатуры стенки мочеточника зависит

от концентрации адреномиметиков. Норадреналин, эндогенный адреномиметик, увеличивает частоту сокращений мышечной стенки мочеточника и усиливает перистальтическую волну. При повышении концентрации адреномиметиков возникает гипертонус стенки мочеточника и может нарушаться перистальтическая волна, что приводит к физиологической обструкции мочеточника.

Obaga и К. (1996 г.) продемонстрировали присутствие подтипа $\alpha 1$ -адренорецепторов в человеческом мочеточнике [18]. Поэтому $\alpha 1$ -адреноблокаторы снижают тонус стенки мочеточника, уменьшая давление ниже камня. В связи с этим выход камня в мочевой пузырь может быть достигнут вымыванием его потоком мочи. Кроме того, $\alpha 1$ -адреноблокаторы ограничивают применение болеутоляющих средств за счет уменьшения частоты перистальтического сокращения в зоне обструкции мочеточника и, таким образом, уменьшают частоту почечной колики [9, 19, 20].

В нашем исследовании было подтверждена эффективность применения $\alpha 1$ -адреноблокаторов при консервативном лечении камней нижней трети мочеточников.

Таким образом, применение $\alpha 1$ -адреноблокаторов в комплексной симптоматической терапии у пациентов с камнями нижней трети мочеточников увеличивают вероятность спонтанного отхождения камней уменьшает частоту болевых приступов, что позволяет снизить дозы болеутоляющих препаратов. Снижается необходимость применения инвазивных методов лечения.

Summary

Gorelov S. I., Kagan O. F., Baltachi D. G. Application of 1-adrenoblockers in conservative therapy of patients with stones of ureter.

Application of 1-adrenoblockers in complex symptomatic therapy of patients with the stones of the lower third of ureter increases the probability of spontaneous output of the stone, diminishes frequency of pain attacks that allows reducing the doses of sedative preparations. The necessity of application of invasion methods of treatment goes down.

Key words: ureter stones, conservative treatment, adrenoblockers.

Литература

1. Pak C. Y. Kidney stones. *Lancet*. 1998. 351. P. 1797.
2. Menon M., Parulkar B. G. and Drach G. W. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis and medical management. In: Campbell's Urology, 7th ed. / Edited by P. C. Walsh, A. B. Retik, E. D. Vaughan, Jr. and A. J. Wein // Philadelphia. 1998. Vol. 3. P. 2702.
3. Coll D. M., Varanelli M. J. and Smith R. C. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT // *AJR Am. J. Roent-genol*. 2002. 178. P. 101.
4. Roberts W. W., Cadeddu J. A., Micali S., Kavoussi L. R. and Moore R. G. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi // *J. Urol*. 1998. 159. P. 723.
5. Dellabella M., Milanese G. and Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. // *J. Urol*. 2003. 170. P. 2202.
6. Porpiglia F., Destefanis P., Fiori C. and Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones // *Urology*. 2000. 56. P. 579.
7. Porpiglia F., Ghignone G., Fiori C., Fontana D. and Scarpa R. M. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. // *J. Urol*. 2004. 172. P. 568.
8. Saita A., Bonaccorsi A., Marchese P., Condorelli S. V. and Motta M. Our experience with nifedipine and prednisolone as expulsive therapy for ureteral stones. // *Urol. Int*. 2004. 72. P. 43.
9. Cervenakov L., Fillo J., Mardiak J., Kopečný M., Smirala J. and Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1 blockers — tamsulosin // *Int. J. Urol. Nephrol*. 2002. 34. P. 25.

10. *Ahmad M., Chaughtai M.N. and Khan F.A.* Role of prostaglandin synthesis inhibitors in the passage of ureteric calculus // *J. Pak. Med. Assoc.* 1991. 41. P. 268.
11. *Hussain Z., Inman R. D., Elves A. W., Shipstone D. P., Ghiblawi S. and Coppinger S. W.* Use of glyceryl trinitrate patches in patients with ureteral stones: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *Urology.* 2001. 58. P. 521.
12. *Segura J. W., Preminger G. M., Assimos D. G., Dretler S. P., Kahn R. L., Lingeman J. E., Jr. et al.* Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report on the management of ureteral calculi // *J. Urol.* 1997. 158. P. 1915.
13. *Milanese G., Dellabella M. and Muzzonigro G.* Cost comparison for different medical treatments in conservative expulsive therapy of distal ureteral stones // Presented at XIX Congress of the EUA. Vienna, Austria, 2004.
14. *Malin J. M., Jr., Deane R. F. and Boyarsky S.* Characterisation of adrenergic receptors in human ureter // *Br. J. Urol.* 1970. 42. P. 171.
15. *Miller O. F. and Kane C. J.* Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education // *J. Urol.* 1999. 162. P. 688.
16. *Dellabella M., Milanese G. and Muzzonigro G.* The medicalexpulsive therapy for distal ureteral stones: which is the optimal choice? // *J. Urol. suppl.* 2004. 171. Abstract 1151. P. 303.
17. *Morita T., Wada L., Suzuki T. and Tsuchida S.* Characterization of alpha-adrenoreceptor subtypes involved in regulation of ureteral fluid transport // *Tohoku J. Exp. Med.* 1987. 152. P. 111.
18. *Obara K., Takeda M., Shimura H., Kanai T., Tsutsui T., Komeyama T. et al.* Alpha-1 adrenoreceptor subtypes in the human ureter. Characterization by RT-PCR and in situ hybridization // *J. Urol. suppl.* 1996. 155. Abstract 646. P. 472A.
19. *Ukhal M. L., Malomuzh O. L., Strashnyi V. V. and Shumilin M. V.* The use of the alpha 1-adrenoblocker doxazosin in the pharmacotherapy of disorders of urine outflow of spastic origin // *Lik. Sprava.* 1998. 8. P. 118.
20. *Tekin A., Aklan E., Beysel M., Yucebas E., Asian R. and Sengor P.* Alpha-1 receptor blocking therapy for lower ureteral stones a randomized prospective trial. // *J. Urol., suppl.* 2004. 171. Abstract 1152. P. 304.