

Эффект Аденорма на частоту отхождения конкрементов верхней трети мочеточников: открытое рандомизированное контролируемое исследование

М.Г. Ромانيук, П.В. Аксенов

Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Консервативная литогонная (экспульсивная) терапия (КЛТ) с использованием альфа-адреноблокаторов эффективна при камнях нижней трети мочеточника. Данное исследование было проведено для оценки эффективности тамсулозина в составе препарата Аденорм (АТ «Киевский витаминный завод», Киев, Украина) для выведения камней проксимальной трети мочеточника.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное контролируемое исследование было проведено с участием 108 пациентов, которые согласились на консервативное лечение единственного рентгеноконтрастного конкремента верхней трети мочеточника размерами ≤ 6 мм. Пациенты были рандомизированы на группу А ($n=54$) – получали только общую литогонную терапию) и группу Б ($n=54$) – получали по 0,4 мг тамсулозина один раз в день. Первичным показателем эффективности была частота отхождения конкрементов (ЧОК) в «популяции пациентов с намерением лечиться» через 4 нед лечения. Вторичные показатели эффективности оценивались в «популяции по протоколу» и представляли собой время прохождения конкремента, показатель шкалы Euro-Quality-of-Life (EuroQOL – Евро Качество жизни) после исследования, необходимость принимать обезболивающие и готовность снова пройти консервативное лечение.

Результаты. Обе группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов и конкремента. Семьдесят девять пациентов (73,1%; 35 из группы А и 44 из группы Б) завершили протокол исследования. Общая ЧОК составила 60,2% (65/108). Группа Б имела более высокую ЧОК (74,1%; 40/54), чем группа А (46,3%; 25/54; $p=0,003$) и значительно более короткое время прохождения камня (среднее количество дней: А – 19,6 против Б – 14,3; $p=0,005$). Группы не различались по шкале EuroQOL и по необходимости в обезболивании, в то время как 74,3% (26/35) пациентов группы А и 90,9% (40/44) пациентов группы Б были готовы пройти консервативное лечение ($p=0,048$). Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что размер камня (ОШ=1,474; $p=0,045$) и лечение тамсулозином (ОШ=3,314; $p=0,004$) достоверно влияли на отхождение камня. При многофакторном анализе только тамсулозин был статистически значимым (ОШ=3,198; $p=0,021$).

Заключение. Применение тамсулозина в составе препарата Аденорм (АТ «Киевский витаминный завод», Киев, Украина) было связано со значительно лучшей частотой отхождения конкрементов и более коротким временем их отхождения при первичных одиночных конкрементах верхней трети размерами ≤ 6 мм по сравнению только с общепринятой литогонной терапией.

Наши результаты показывают, что аналогично пациентам с камнями нижней трети мочеточника, консервативная литогонная терапия с использованием тамсулозина является

разумным вариантом лечения и для пациентов с конкрементами проксимальной трети мочеточника.

Ключевые слова: литогонная терапия, отхождение камней, верхняя треть мочеточника.

Согласно руководству АУА 2007 года по камням мочеточников (КМ), консервативная литогонная терапия (КЛТ) с использованием α -блокаторов является разумным вариантом лечения дистальных КМ диаметром менее 10 мм [1]. Некоторые исследования показывают, что КЛТ с альфа1а-блокаторами улучшает частоту отхождения камня и сокращает время на выход конкрементов [2–6]. Альфа1а-блокаторы могут облегчить прохождение камня путем уменьшения силы и частоты перистальтического сокращения мочеточника, что в свою очередь может уменьшить внутримочеточниковое давление и, следовательно, увеличить количество жидкости, которая проходит вниз по мочеточнику [7].

Исследования с клонированием генов выявили три подтипа альфа1-рецепторов, а именно: $\alpha 1a$, $\alpha 1b$ и $\alpha 1d$ [8]. Распределение и плотность этих рецепторов $\alpha 1$ вдоль мочеточника различаются в зависимости от их расположения. В то время как рецептор $\alpha 1d$ является наиболее преобладающим рецептором на всем протяжении мочеточника человека, рецептор $\alpha 1a$ больше выражен в дистальном отделе мочеточника, чем в верхней или средней трети [9–11]. Учитывая эти различия в распределении и плотности $\alpha 1$ -рецепторов в зависимости от уровня мочеточника и тот факт, что камень верхней трети должен пройти через весь мочеточник, остается неясным, являются ли $\alpha 1$ -блокаторы эффективными для облегчения отхождения проксимальных КМ. В настоящем исследовании мы оценили эффективность тамсулозина в составе препарата Аденорм (АТ «Киевский витаминный завод», Киев, Украина) для отхождения камней верхней трети.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное проспективное рандомизированное открытое исследование проводилось в Украинском институте сексологии и андрологии с июля 2016 года по август 2018 года. Исследование было проведено в соответствии с Декларацией Хельсинского соглашения. Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования перед включением в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие в анамнезе почечной колики;
- наличие единственного, одностороннего, рентгеноконтрастного, проксимального КМ ≤ 6 мм;
- письменное согласие пациента на прохождение консервативной терапии.

Проксимальный отдел мочеточника является сегментом

Первоначальные характеристики пациентов и конкрементов

Показатель	Всего, n=108	Группа А, n=54	Группа Б, n=54	P
Возраст, годы, среднее±СО	45±12,1	47,9±11,4	43,6±12,4	0,061
<i>Пол</i>				
Мужской, n (%)	68 (63,0)	33 (61,1)	35 (64,8)	0,690
Женский, n (%)	40 (37,0)	21 (38,9)	19 (35,2)	
Индекс массы тела, кг/м ² , среднее±СО	23,8±2,7	24,3±2,8	23,4±2,6	0,116
<i>Отхождение камней в анамнезе</i>				
Да, n (%)	81 (75,0)	39 (72,2)	42 (77,8)	0,505
Нет, n (%)	27 (25,0)	15 (27,8)	15 (22,2)	
Начальный показатель ВАШБ, среднее±СО	7,76±2,19	7,96±2,06	7,56±2,31	0,346
Начальный показатель EuroQOL, среднее±СО	5,88±0,94	5,83±0,75	5,92±1,10	0,614
Начальный показатель ВШУ, среднее±СО	69,2±14,3	67,2±15,2	71,3±13,2	0,145
<i>Локация камня</i>				
Справа, n (%)	56 (51,9)	32 (59,3)	24 (44,4)	0,123
Слева, n (%)	52 (48,1)	22 (40,7)	30 (55,6)	
Размер камня, мм, среднее±СО	3,53±1,10	3,65±1,15	3,41±1,04	0,256

Примечания. Группа А – общая литогонная терапия, группа Б – применение Аденорма один раз в день. ВАШБ – визуальная аналоговая шкала боли, ВШУ – визуальная шкала удовлетворенности, QOL – качество жизни, СО – стандартное отклонение.

Таблица 2

Сравнение показателей эффективности

Переменные	Группа А	Группа Б	P
<i>Первичный показатель эффективности</i>			
Общая частота отхождения камня	46,3 (25/54)	74,1 (40/54)	0,003
<i>Вторичные показатели эффективности</i>			
Время до отхождения камня (дни), среднее±СО	19,6±8,5	14,3±7,9	0,005
EuroQOL после исследования, среднее±СО	5,5±0,8	5,4±0,6	0,531
ВШУ после исследования, среднее±СО	76,3±11,8	77,4±15,2	0,723
Использование анальгетиков, среднее±СО	4,3±4,2	3,5±3,8	0,379
Желание проходить консервативное лечение снова, % (n)	74,3 (26/35)	90,9 (40/44)	0,048

Примечания. Группа А – общая литогонная терапия, группа Б – применение Аденорма один раз в день. ВШУ – визуальная шкала удовлетворенности, QOL – качество жизни, СО – стандартное отклонение.

между лоханочно-мочеточниковым соединением и верхней границей крестцово-подвздошного сустава.

Критерии исключения:

- КМ >6 мм или несколько КМ;
- фебрильная инфекция мочевыводящих путей;
- единственная почка;
- нефункционирующая почка;
- беременность;
- азотемия (креатинин >1,8 мг/дл);
- стриктура мочеточника;
- тяжелый гидронефроз;
- лечение медикаментами, которые могут повлиять на прохождение камней, такими, как α-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, стероиды или нитраты;
- пациенты, которые хотели немедленного удаления камней из-за почечных колик.

Пациенты были рандомизированы (соотношение 1:1) в одну из двух групп: группу А (общая литогонная терапия) или группу Б (препарат Аденорм в дозе 0,4 мг один раз в день). Предварительно установленная последовательность рандомизации была создана генератором случайных чисел на компьютере. При регистрации всем пациентам проводили обзорную урографию (почек, мочеточника и мочевого пузыря) и КТ без контраста

для оценки размера и местоположения камня. Размер камня определяли на основе самого большого диаметра конкремента по данным КТ [12]. Пациентов просили заполнить утвержденную версию опросника Euro-Качество жизни (EuroQOL) [13] и оценить состояние по данным визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШБ). Во время выписки всем пациентам было назначено пить по 2 л воды в день, им давали пероральное болеутоляющее средство (декскетопрофен 25 мг) по требованию, а также фитопрепараты, применяемые при мочекаменной болезни.

Пациенты группы Б кроме общей литогонной терапии принимали тамсулозин через 30 мин после завтрака. Чтобы оценить влияние тамсулозина на прохождение камня и на восприятие больного, ни один из пациентов не получал сопутствующие антибиотики, противорвотные средства или спазмолитики [2, 14]. Это исключало возможное сочетанное влияние на отхождение камня.

Пациентам проводили обзорную урографию, выполняли общий анализ мочи каждые 5 дней в амбулаторном порядке до полного отхождения конкремента или спустя 4 нед после исследования [2]. Пациентам, у которых не было симптомов и видимого камня по данным урографии, но выявлена гематурия, провели нативную КТ для подтверждения продвижения камня. Во время наблюдения пациентам с персистирующей

щими симптомами, такими, как непреодолимая боль, сильная тошнота, рвота или дизурия, была предоставлена возможность обратиться за активным лечением (ударно-волновая литотрипсия или уретероскопия). Некоторые из пациентов фактически перешли к активному лечению на основании их собственного желания или по решению врача. После завершения исследования пациентам было предложено заполнить специально разработанную анкету [15], касающуюся необходимости в приеме анальгетиков, побочных эффектов после тамсулозина и готовности снова пройти консервативное лечение. Также после терапии заполняли опросник EuroQOL.

Первичным критерием эффективности была совокупная частота отхождения камня (ЧОК) за 4 нед лечения. Вторичными критериями были:

- время отхождения,
- оценка EuroQOL после исследования,
- необходимость принимать анальгетики,
- готовность повторно пройти консервативное лечение.

Время до отхождения камня определялось как количество дней от даты вступления в исследование до даты, когда пациенты определяли отхождение камня, или до даты следующего посещения, когда по данным урографии больше не обнаруживался видимый камень.

Анализ результатов.

Первичный анализ эффективности строился на основании популяции «пациентов с намерением лечиться», а именно тех пациентов, которым было проведено первичное обследование и которые были рандомизированы. Вторичные критерии эффективности оценивали в популяции «пациентов, которые завершили протокол исследования».

Размер выборки и статистический анализ.

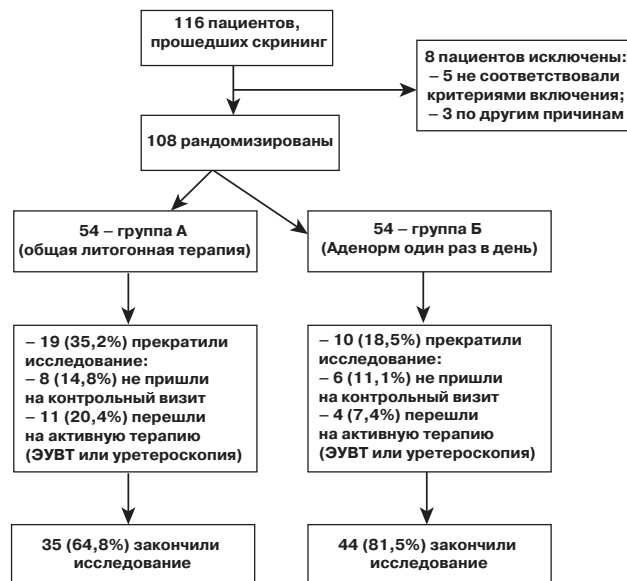
По данным нескольких исследований и мета-анализа, терапия α -блокаторами при камнях дистальной трети мочеточника приводила к абсолютному увеличению ЧОК на 29%, по сравнению с контролем (плацебо: 50–60% против α -блокаторов: 80–90%) [2–6]. Мы предположили, что тамсулозин для проксимальных КМ может быть эффективен с той же степенью (приблизительно 30%), что и для дистальных КМ; однако ЧОК камней верхней трети будет на 20–30% ниже, чем ЧОК камней нижней трети (группа А: 30% против группы В: 60%). Исходя из этого предположения, для мощности 80% было рассчитано, что для каждой группы требовалось 42 пациента. При планировании возможного 20% отсева целью была регистрация 100 пациентов (50 на группу).

Для сравнения групп использовали точные значения Фишера или тесты χ^2 для категориальных переменных, а t-критерий Стьюдента – для непрерывных переменных. Для выявления значимых прогностических факторов отхождения камня был проведен логистический регрессионный анализ с различными клиническими факторами и свойствами камня. Все статистические анализы были двусторонними, $p < 0,05$ определялось как статистически значимое. Данные были выражены в виде среднего \pm СО (стандартное отклонение) или медианы и диапазона. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS 18.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики групп и популяции пациентов.

Из 116 обследованных пациентов 108 соответствовали критериям включения и исключения и были случайным образом отнесены к группе А или В ($n=54$ в обеих группах). Средний возраст пациентов всей популяции составлял 45,8 года, средний индекс массы тела – 23,8 кг/м², средний исходный показатель ВАШБ – 7,76, средний балл по EuroQOL – 5,88, а средний размер камней (\pm SD) – 3,53 \pm 1,10 мм.



Примечание: ЭУВТ – экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Рис. 1. Схема исследования

Обе группы были хорошо сбалансированы с точки зрения базовых характеристик пациентов и камней (табл. 1). В частности, средние размеры камней групп А и В составляли 3,65 \pm 1,15 мм и 3,41 \pm 1,04 мм соответственно ($p=0,256$).

На рис. 1 изображена схема исследования. Из 108 рандомизированных пациентов 79 (73,1%) завершили исследование. Анализ двух групп показал, что пациенты группы В имели тенденцию к более полному завершению исследования (81,5%), чем пациенты группы А (64,8%; $p=0,051$). В то же время две группы не отличались значительно с точки зрения прихода пациентов на повторный визит (А – 14,8% против В – 11,1%; $p=0,567$), пациенты группы А чаще переходили на активное лечение (А – 20,4% против В – 7,4%; $p=0,051$).

Показатели эффективности.

ЧОК всей популяции исследования составила 60,2% (65/108). Совокупная ЧОК группы В была значительно выше, чем в группе А [В – 74,1% (40/54) против А – 46,3% (25/54); $p=0,003$]. Вторичные показатели эффективности суммированы в табл. 2. Пациенты группы В отмечали значительно более короткое время отхождения камня, чем группы А (А – 19,6 \pm 8,5 дня против В – 14,3 \pm 7,9 дня; $p=0,005$). Обе группы не имели существенных различий с точки зрения оценки EuroQOL после исследования и по необходимости использования болеутоляющих, но 74,3% (26/35) пациентов из группы А и 90,9% (40/44) из группы В были снова готовы к консервативному лечению ($p=0,048$). В группе В серьезных побочных эффектов, связанных с тамсулозином, не наблюдалось.

В табл. 3 описан одно- и многовариантный регрессионный анализ факторов, которые прогнозируют отхождение камня. Размер камня (ОШ=1,474; ДИ 95%, 1,007–2,079; $p=0,045$) и лечение тамсулозином (ОШ=3,334; ДИ 95%, 1,447–7,452; $p=0,004$) были значимыми предикторами самостоятельного отхождения камня при однофакторном анализе. Однако при многофакторном анализе только тамсулозин оставался статистически значимым (ОШ=3,198; 95% ДИ, 1,193–8,572; $p=0,021$).

В данном проспективном рандомизированном открытом исследовании оценивалось влияние тамсулозина в составе препарата Аденорм на самостоятельное отхождение камней верхней трети мочеточника, размерами ≤ 6 мм. Было обна-

Одно- и мультифакторный логистический регрессионный анализ для отхождения камня

Переменные	Однофакторный			Многофакторный		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Возраст (как непрерывная переменная)	1,004	0,972–1,036	0,822	0,993	0,953–1,034	0,724
Пол (муж жен)	0,857	0,384–1,911	0,706	0,577	0,201–1,655	0,306
Индекс массы тела (как непрерывная переменная)	0,982	0,837–1,153	0,827	0,950	0,784–1,151	0,603
Камень в анамнезе (да или нет)	1,579	0,655–3,803	0,309	1,398	0,447–4,374	0,565
Размер камня (как непрерывная переменная)	1,447	1,007–2,079	0,045	1,475	0,958–2,271	0,078
Использование тамсулозина (да или нет)	3,314	1,474–7,452	0,004	3,198	1,193–8,572	0,021

ружено, что применение препарата Аденорм один раз в день в течение максимум 4 нед приводил к значительно более высокой частоте отхождения камней по сравнению с общей литогонной терапией.

Следует отметить, что общая кумулятивная ЧОК составила 60,2%, тогда как в группах А и Б ЧОК составляла 46,3% и 74,1% соответственно. Эти показатели ниже, чем ЧОК, сообщаемые для литогонной терапии при камнях нижней трети, которые варьируются от 80% до 100% (2–4,17). Другими словами, около четверти пациентов, принимавших Аденорм, не смогли избавиться от камней после 4-недельного применения лекарств. Это наблюдение можно объяснить тем фактом, что камни верхней трети должны пройти через весь мочеточник, прежде чем выйти самопроизвольно. Таким образом, на ЧОК камней проксимальной трети мочеточника, даже после лечения тамсулозином, скорее всего, оказывает большее влияние внутренняя анатомическая структура мочеточника, чем при дистальных конкрементах [18]. Об этом свидетельствуют и результаты данного исследования, где 15 пациентов перешли к активному лечению во время контрольного визита. Из них 8 человек перенесли уретероскопическую хирургию, оперативные данные показали, что у 7 больных было реактивное изменение слизистой оболочки вокруг камня, перегиб мочеточника, стриктура мочеточника ниже камня или внутреннее сужение мочеточника. Поскольку внутренние анатомические структуры не могут быть определены на основании одних только клинических данных, мы рекомендуем, чтобы пациенты, выбирающие литогонную терапию для камней верхней трети мочеточника, были информированы об относительно более высокой частоте неудач по сравнению с пациентами с камнями нижней трети.

Из вторичных критериев эффективности лечения, которые были исследованы, лечение Аденормом было связано со значительно более коротким временем отхождения камня: время прохождения камня по мочеточнику в группах А и Б (СО) составляло 19,6±8,5 и 14,3±7,9 дня соответственно. Исследования отхождения камней нижней трети свидетельствовали о среднем времени высвобождения камней, которое варьировалось от 3 до 7 дней [2–4, 17].

Таким образом, по сравнению с дистальными камнями, для прохождения проксимального конкремента требуется по меньшей мере одна дополнительная неделя. Несмотря на то, что в вышеупомянутых исследованиях дистальных камней было обнаружено, что тамсулозин уменьшал боль (согласно оценке частоты приема болеутоляющих препаратов) [2–4, 17], настоящее исследование не обнаружило этого. Это может отражать, по крайней мере частично, более длительное нахождение камня в проксимальной трети мочеточника. Относительно более высокий уровень отсева в группе А, в основном из-за перехода в активное лечение, также мог повлиять на результаты, касающиеся боли и EuroQOL пациента. Если бы эти пациенты завершили протокол исследования, возмож-

но, что группы А и Б значительно отличались бы в отношении использования болеутоляющих и EuroQOL.

Несмотря на многие предыдущие исследования, посвященные литогонной терапии с использованием альфа-блокаторов при камнях нижней трети мочеточника, имеется только один отчет, указывающий на эффективность консервативного лечения при проксимальных камнях [19]. В нем выявлено, что 0,4 мг тамсулозина давало более высокую ЧОК и более короткое время отхождения камня по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что в исследовании Yencilek и соавторов [19] эффективность тамсулозина в отношении спонтанного пассажа конкремента была ограничена пациентами с камнями <5 мм (71,4% против 50%; p<0,001). Вместе с нашими результатами, включающими пациентов с диаметром камней менее 6 мм, и исследованием Yencilek и соавторов [19], литогонная терапия с использованием тамсулозина является подходящим методом лечения для пациентов с конкрементами верхней трети мочеточника, не превышающими 7 мм.

В нескольких исследованиях изучались распределение и плотность α1-рецепторов вдоль человеческого мочеточник на основании уровня мРНК [9, 10] или экспрессии белка [11]. Эти две методологии немного отличаются между собой в своих оценках относительной экспрессии рецепторов α1a, α1b и α1d в каждом мочеточнике, однако исследования [9–11] показывают, что дистальная часть мочеточника имеет самую высокую плотность рецепторов α1, а α1d и является наиболее распространенным рецептором во всех частях мочеточника человека как на уровне мРНК, так и на белковом уровне.

Следует отметить, что рецептор α1a экспрессируется на гораздо более низких уровнях в проксимальных отделах мочеточника, чем в дистальных [9, 11]. Кроме того, дистальная часть мочеточника покрыта тремя мышечными слоями, а проксимальная часть мочеточника содержит только два относительно тонких переплетающихся слоя [20]. Исходя из этих результатов, на первый взгляд, может быть сомнительным, что терапия тамсулозином способствует изгнанию камня из верхней трети путем расслабления гладкой мускулатуры мочеточника. Ранее также предполагалось, что поскольку тамсулозин в основном нацелен на рецепторы α1a, он будет иметь максимальную эффективность в дистальном отделе мочевого пузыря [2]. Однако наши результаты показывают, что тамсулозин также способствует отхождению проксимальных камней мочеточника. Мы предполагаем, что тамсулозин стимулирует отхождение таких камней путем блокирования α1d-рецепторов. Это подтверждается тем, что, хотя тамсулозин является селективным блокатором α1a, он также обладает сходством с α1d-рецептором [21, 22]. Дальнейшие исследования ключевых рецепторов на молекулярном уровне необходимы для выяснения механизма, лежащего в основе наших открытий.

Мы подтвердили эффективность тамсулозина в отношении ускорения отхождения камней с помощью многомерного анализа, скорректированного с учетом других клинических параметров и параметров камня. Никакие другие клинические

параметри або характеристики каменів не являлись предикторами отхождення каменя. Недавнє дослідження, проведене Bensalah і соавторами [23], показало, що литогонна терапія з тамсулозином для каменів нижньої третини сечоводу більш рентабельна в якості початкового лікування, ніж уретероскопія. Оскільки ЧОК проксимальних каменів на фоні тамсулозина була нижче, ніж ЧОК дистальних, необхідно проведення дальніших досліджень порівняння тамсулозина з мінімально інвазивними процедурами з точки зору витратності та ефективності при каменях верхньої третини.

Ограничення цього дослідження включають відсутність контрольної групи плацебо і достатньо високий рівень відхилення в ході дослідження, особливо в групі А. Оскільки нашим первинним показником ефективності була ЧОК, яка була об'єктивним результатом, оснований на даних візуалізуючих досліджень, погрешність із-за відсутності плацебо-контролю може бути мінімальною.

Возможне обмеження цього дослідження заключається в тому, що наші результати ґрунтуються на однорідній популяції па-

цієнтів з проксимальними каменями сечоводу. Ми надіємся, що наші результати можуть бути корисними при консервативному веденні пацієнтів з каменями верхньої третини сечоводу.

ВИВОДИ

В результаті дослідження виявлено, що тамсулозин в складі препарату Аденорм приводить до значно кращої частоти отхождення каменя і більш короткого часу його отхождення при конкрементах верхньої третини сечоводу ≤ 6 мм порівняно з прийнятою литогонною терапією.

Наші результати свідчать про те, що так само як і для пацієнтів з дистальними каменями сечоводу, консервативна литогонна терапія з використанням тамсулозина є розумним варіантом лікування для пацієнтів з конкрементами проксимальної третини сечоводу. Крім того, оскільки загальна ЧОК була нижче, ніж у пацієнтів з каменями нижньої третини, ми рекомендуємо, щоб такі пацієнти були проінформовані про відносно вищу частоту успішності порівняно з пацієнтами з дистальною частотою.

Ефект Аденорму на частоту відходження конкрементів верхньої третини сечоводу: відкрите рандомізоване контрольоване дослідження

М.Г. Романюк, П.В. Аксьонов

Консервативна литогонна (експульсивна) терапія (КЛТ) з використанням альфа-адреноблокаторів ефективна при каменях нижньої третини сечоводу. Наше дослідження було проведене для оцінювання ефективності тамсулозину у складі препарату Аденорм (АТ «Київський вітамінний завод», Київ, Україна) для виведення каменів проксимальної третини сечоводу.

Матеріали та методи. Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження було проведене за участю 108 пацієнтів, які погодились на консервативне лікування єдиного рентгеноконтрастного конкременту верхньої третини сечоводу розмірами ≤ 6 мм. Пацієнти були рандомізовані на групу А ($n=54$) – отримували тільки загальну литогонну терапію і групу Б ($n=54$) – отримували по 0,4 мг тамсулозину один раз на добу. Первинним показником ефективності була частота відходження конкрементів (ЧВК) у «популяції пацієнтів з наміром лікуватися» через 4 тиж після лікування. Другими показниками ефективності оцінювалися у «популяції за протоколом» і представляли собою час проходження конкременту, показник шкали Euro-Quality-of-Life (EuroQOL – Євро Якість життя) після дослідження, необхідність приймати знеболювальні і готовність знову пройти консервативне лікування.

Результати. Обидві групи були добре збалансовані за вихідними характеристиками пацієнтів і конкременту. Сімдесят дев'ять пацієнтів (73,1%; 35 з групи А і 44 з групи Б) завершили протокол дослідження. Загальна ЧВК становила 60,2% (65/108). Група Б мала вищу ЧВК (74,1%; 40/54), ніж група А (46,3%; 25/54; $p=0,003$) і значно коротший час проходження каменю (середня кількість днів: А – 19,6 проти Б – 14,3; $p=0,005$). Групи не відрізнялися за шкалою EuroQOL і в разі потреби у знеболюванні, у той час як 74,3% (26/35) пацієнтів групи А і 90,9% (40/44) пацієнтів групи Б були готові пройти консервативне лікування ($p=0,048$). Однофакторний логістичний регресійний аналіз продемонстрував, що розмір каменю (ОШ=1,474; $p=0,045$) і лікування тамсулозином (ОШ=3,314; $p=0,004$) достовірно впливали на відходження каменю. При багатфакторному аналізі тільки тамсулозин був статистично значущим (ОШ=3,198; $p=0,021$).

Висновки. Застосування тамсулозину у складі препарату Аденорм (АТ «Київський вітамінний завод», Київ, Україна) було пов'язано зі значно кращою частотою відходження конкрементів і більш коротким часом їх відходження, при первинних одиночних конкрементах верхньої третини розмірами ≤ 6 мм порівняно тільки із загальноприйнятою литогонною терапією.

Наші результати свідчать, що аналогічно пацієнтам з каменями нижньої третини сечоводу, консервативна литогонна терапія з використанням тамсулозину є розумним варіантом лікування для пацієнтів і з конкрементами проксимальної третини сечоводу.

Ключові слова: литогонна терапія, відходження каменів, верхня третина сечоводу.

The effect of Adenorm on the frequency of expulsion of proximal ureter calculi: an open randomized controlled study

M.G. Romanyuk, P.V. Aksonov

Conservative expulsive therapy with the use of alpha-blockers is effective for stones of the lower third of the ureter. Our study was conducted to assess the effectiveness of tamsulosin as part of the drug Adenorm for removing stones from the proximal ureter.

Materials and methods. An open, randomized controlled trial was conducted with 108 patients who agreed to the conservative treatment of a single radiopaque calculus of the upper third of the ureter with dimensions ≤ 6 mm. They were randomly assigned to group A ($n=54$, only general expulsive therapy) and group B ($n=54$, which received 0.4 mg of tamsulosin once a day). The primary measure of effectiveness was the frequency of the discharge of calculus (PSC) in the «population of patients with the intention to be treated» after 4 weeks of treatment. Secondary efficacy indicators were evaluated in the «population by protocol» and represented the time of the calculus, the indicator of the Euro-Quality-of-Life scale (EuroQOL – Euro Quality of Life) after the study, the need to take painkillers and the willingness to undergo conservative treatment again.

Results. The two groups were well balanced according to the initial characteristics of the patients and the calculus. Seventy-nine patients (73.1%; 35 from group A and 44 from group B) completed the study protocol. The total CHOK was 60.2% (65/108). Group B had a higher FER (74.1%; 40/54) than Group A (46.3%; 25/54; $p=0.003$) and a significantly shorter stone transit time (average days, A: 19.6 vs. B: 14.3; $p=0.005$). The groups did not differ on the EuroQOL scale and on the need for anesthesia, while 74.3% (26/35) of Group A and 90.9% (40/44) of Group B were ready to undergo conservative treatment ($p=0.048$). Univariate logistic regression analysis showed that stone size (OR=1.474; $p=0.045$) and treatment with tamsulosin (OR=3.314; $p=0.004$) significantly influenced the stone's discharge. In multivariate analysis, only tamsulosin was statistically significant (OR=3.198; $p=0.021$).

Findings. The use of tamsulosin as part of Adenorm was associated with a significantly better frequency of expulsion of stones and a shorter time of their passage, with primary single calculi of the upper third in sizes ≤ 6 mm compared with only conventional expulsive therapy.

Our results show that, like patients with stones in the lower third of the ureter, conservative expulsive therapy using tamsulosin is a reasonable treatment option for patients and with calculi of the proximal third of the ureter.

Key words: expulsive therapy, stone passage, proximal ureter.

Сведения об авторах

Романюк Максим Григорьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.
E-mail: maxxhole14@gmail.com

Аксенов Павел Валерьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.
E-mail: aksyonov.pv@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol* 2007; 178: 2418–34.
2. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol* 2003; 170: 2202–5.
3. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G et al. Medical expulsive treatment of distal ureteral stones using tamsulosin: a single-center experience. *J Endourol* 2006; 20: 12–6.
4. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM et al. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005; 173: 2010–2.
5. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009; 56: 455–71.
6. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 1171–9.
7. Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H. Function and distribution of autonomic receptors in canine ureteral smooth muscle. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 315–21.
8. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 267–70.
9. Sigala S, Dellabella M, Milanese G et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 142–8.
10. Itoh Y, Kojima Y, Yasui T et al. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol* 2007; 14: 749–53.
11. Park HK, Choi EY, Jeong BC et al. Localization and expressions of alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D adrenoceptors in human ureter. *Urol Res* 2007; 35: 325–9.
12. Park J, Hong B, Park T, Park HK. Effectiveness of noncontrast computed tomography in evaluation of residual stones after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2007; 21: 684–7.
13. Lee WJ, Song KH, Noh JH et al. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 255–60.
14. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive medical management of ureteral calculi. *Urology* 2000; 56: 575–8.
15. Park J, Shin DW, Chung JH, Lee SW. Shock wavelithotripsy versus ureteroscopy for ureteral calculi: a prospective assessment of patient-reported outcomes. *World J Urol* 2012. doi:10.1007/s00345-012-0966-2.
16. Park J, Shin DW, You C et al. Cross-cultural application of the Korean version of Ureteral Stent Symptoms Questionnaire. *J Endourol* 2012; 26: 1518–22.
17. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004; 172: 568–71.
18. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999; 162: 688–90; discussion 90–1.
19. Yencilek F, Erturhan S, Canguven O et al. Does tamsulosin change the management of proximally located ureteral stones? *Urol Res* 2010; 38: 195–9.
20. Hanna MK JR, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part I. The normal human ureter. *J Urol* 1976; 116: 718–24.
21. Richardson CD, Donatucci CF, Page SO et al. Pharmacology of tamsulosin: saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *Prostate* 1997; 33: 55–9.
22. Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y et al. Up-regulation of alpha1a and alpha1d adrenoceptors in the prostate by administration of subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonist tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 186: 1530–6.
23. Bensalah K, Pearle M, Lotan Y. Cost-effectiveness of medical expulsive therapy using alpha-blockers for the treatment of distal ureteral stones. *Eur Urol* 2008; 53: 411–8.
24. Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG et al. Management of ureteral calculi: a cost comparison and decision making analysis. *J Urol* 2002; 167: 1621–9.

Статья поступила в редакцию 21.12.2018