

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE S TAMSULOZINOM PRI KAMNIH V SPODNJI TRETJINI SEČEVODA

TREATMENT WITH TAMSULOSIN IN PATIENTS WITH DISTAL URETERAL CALCULI

Klemen Jagodič,¹ Igor Bizjak,¹ Marko Erklavec,¹ Sandi Poteko,¹
Helena Korošec-Jagodič²

¹ Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

² Psihiatrična bolnišnica Vojnik, Celjska cesta 37, 3212 Vojnik

Izvleček

- Izhodišča** *Ledvična kolika je eden izmed najpogostejših vzrokov za nujno urološko obravnavo. Do spontane izločitve kamnov v spodnjem delu sečevoda pride največkrat s pomočjo dobre hidracije in s spazmo-analgetičnim zdravljenjem. Uporaba blokatorjev α -adrenergičnih receptorjev naj bi povečala delež spontanih izločitev kamnov iz sečevoda.*
- Bolniki in metode** *Retrogradno smo pregledali dokumentacijo bolnikov, ki so bili zaradi ledvične kolike sprejeti na Urološki oddelek SB Celje v obdobju od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2006. Ob sprejemu v bolnišnico so bili vsi bolniki klinično pregledani, opravljena je bila analiza seča in krvi, pregledna slika sečil (za oceno velikosti, položaja in števila radiopacnih kamnov) in urografija (za oceno ledvične funkcije in morfologije). Vsi bolniki s kamnom v spodnji tretjini sečevoda so prejeli spazmo-analgetike z blokatorjem α -adrenergičnih receptorjev tamsulozinom ali brez. Pri vseh bolnikih smo ugotavljali morebitno spontano izločitev kamnov in morebitne posege (vstavljanje notranjih stentov, ureterorenoskopske posege (URS), klasične operacije, zunajtelesno drobljenje kamnov (ESWL). Za statistično analizo smo uporabili Studentov t-test.*
- Rezultati** *Pri 48 od 72 bolnikov smo na pregledni sliki sečil odkrili kamne v sečilih, pri ostalih smo posumili na ledvični pesek. Pri 35 (73 %) smo odkrili kamen v spodnji tretjini sečevoda. 17 (49 %) od 35 bolnikov s kamnom v spodnjem sečevodu je prejelo tamsulozin in pri vseh (100 %) je prišlo do spontane izločitve. 18 (51 %) bolnikov ni prejelo tamsulozina, pri čemer jih je kamen izločilo spontano 11 (61 %) ($p = 0,000$).*
- Zaključki** *Tamsulozin poveča delež spontane izločitve kamna pri bolnikih s kamni v spodnji tretjini sečevoda.*
- Ključne besede** *kamni v sečevodu; tamsulozin*

Abstract

- Background** *Symptomatic ureteral calculi are one of the most important issues in urologist emergency clinical settings. Spontaneous passage of distal ureteral calculi is usually achieved with good hydration and spasmolytic drugs. α -blocker therapy may facilitate and accelerate the spontaneous passage of ureteral stones.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Mag. Klemen Jagodič, dr. med., Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Patients and methods	<i>In retrospective study we analyzed patients with renal colic admitted to our department in 2006. All of them had clinical examination, urine and blood analysis, plain radiography (number, size and location of radiopaque calculi) and intravenous pyelography (kidney function and morphology). All patients with distal ureteral calculus were treated with spasmolytics and with or without α-adrenergic antagonist tamsulosin. We analyzed eventual spontaneous passage of the calculi, additional procedures (splints, ureterorenoscopy, open procedures, extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)). We used Student's t-test for statistical analysis.</i>
Results	<i>48 from 72 patients had urinary calculus. 35 (73 %) of them had calculus in the distal part of ureter. 17 (49 %) of 35 patients with distal ureteral calculus were treated with tamsulosin and in all (100 %) spontaneous stone passage was observed. 18 (51 %) patients were not treated with tamsulosin and spontaneous passage was observed in 18 (65 %) patients ($p = 0.000$).</i>
Conclusions	<i>Tamsulosin therapy promotes expulsion of ureteral stones.</i>
Key words	<i>ureteral calculi; tamsulosin</i>

Uvod

Sečni kamni spremljajo človeštvo od nekdaj. Prvi zapisi o ledvičnih kamnih in kamnih v mehurju izhajajo iz opisa egipčanskih mumij (4800 let pred Kr.). Sečni kamni prizadenejo 8–15 % zahodne populacije.¹ Ledvična kolika je tako eden najpogostejših vzrokov za nujno urološko obdelavo. Najpogosteje se pojavijo med 20. in 40. letom, moški zbolijo trikrat pogosteje kot ženske.² Sečni kamni se pogosto ponovijo. Tako ima bolnik po prebolelih sečnih kamnih 50-odstotno verjetnost, da se bodo kamni v 10 letih spet pojavili ter 75-odstotno verjetnost, da se bodo pojavili v 20 letih.^{3,4} Sečne kamne pogosto delimo na kamne, ki vsebujejo kalcij (in so tako radiopačni), ter na kamne, ki ne vsebujejo kalcija (niso vidni na nativni rentgenski sliki): to so struvitni, uratni, cistinski kamni. Večina (60–80 %) sečnih kamnov je sestavljena iz kalcijevega fosfata in ali kalcijevega oksalata. 10–15 % sečnih kamnov je struvitnih (vnetnih), 5–10 % uratnih in 1 % cistinskih.⁵ Na nastanek sečnih kamnov vpliva več dejavnikov: zunanji dejavniki (prehrana, hidracija) ter notranji dejavniki (presnovne in anatomske okvare).^{6–8} Tako ima bolnik s putiko dvakrat večjo verjetnost za nastanek sečnih kamnov kot zdravi moški.⁹

Sečne kamne lahko najdemo kjer koli v sečilih: od ledvic do sečnice. 70 % kamnov v sečevodu odkrijemo v njegovi spodnji tretjini¹⁰ (Sl. 1). Spontana izločitev kamna je odvisna od velikosti, oblike in umestitve kamna, tonusa gladkih mišic in submukoznega edema in anatomije.¹¹ Tako je pri bolniku s sečnim kamnom, velikim do 5 mm, ne glede na lego kamna, 90-odstotna verjetnost spontane izločitve, pri bolniku s kamnom, velikim 10 mm, pa je manj kot 10-odstotna verjetnost, da bo prišlo do izločitve kamna samo z dobro hidracijo in analgetičnim zdravljenjem.¹² Kamni v spodnji tretjini sečevoda se ne glede na velikost spontano izločijo v 70 %.

V gladkih mišicah spodnje tretjine sečevoda so najštevilčnejši α_1 -adrenoreceptorji.¹³ Njihovo stimuliranje zviša frekvenco peristaltičnih valov in tonus gladkih mišic, kar vodi v zmanjšanje pretoka seča.¹⁴



Sl. 1. Intravenski pielogram: kamen v spodnji tretjini sečevoda (puščica).

Figure 1. Intravenous pyelogram: stone in the distal part of ureter (narrow).

Namen prispevka je prikazati učinek blokatorja α -adrenergičnih receptorjev tamsulozina na spontano izločitev kamnov iz spodnjega dela sečevoda.

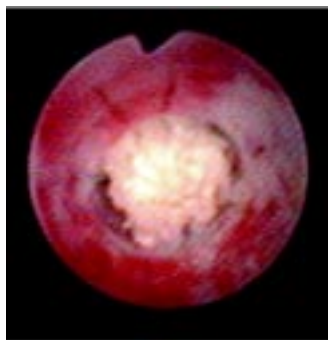
Bolniki in metode

Retrogradno smo pregledali dokumentacijo bolnikov, ki so bili zaradi ledvične kolike sprejeti na Urološki oddelek SB Celje v obdobju od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2006. Ob sprejemu v bolnišnico so bili vsi bolniki klinično pregledani, opravljena je bila analiza seča in krvi, pregledna slika sečil (za oceno velikosti, položaja in števila radiopačnih kamnov) in urografija (za oceno ledvične funkcije in morfologije). Vsi bol-

niki s kamnom v spodnji tretjini sečevoda so prejeli spazmo-analgetike z blokatorjem α -adrenergičnih receptorjev tamsulozinom ali brez. Pri vseh bolnikih smo ugotavljali morebitno spontano izločitev kamnov in morebitne posege (vstavljanje notranjih stenotov, ureterorenoskopske posege [URS], klasične operacije, zunajtelesno drobljenje kamnov [ESWL]). Za statistično analizo smo uporabili Studentov t-test.

Rezultati

Pri 48 od 72 bolnikov, ki so bili sprejeti na oddelek zaradi renalne kolike, smo na pregledni sliki sečil ugotovili sečne kamne, pri ostalih 24 pa smo postavili sum na ledvični pesek. Pri 35 (73 %) bolnikih smo odkrili kamen v spodnjem delu sečevoda, pri čemer je imelo 34 bolnikov kamen, manjši od 6 mm, pri enem bolniku pa smo odkrili kamen, velik 12 mm (Sl. 1).



Sl. 2. Kamen URS v spodnjem sečevodu.

Figure 2. URS: stone in the distal part of ureter.



Sl. 3. Intravenski pielogram: kamen velikosti 12 mm (pusčica) v spodnjem delu levega sečevoda (pielogram po neuspelem URS in ESWL).

Figure 3. Intravenous pyelogram: 12 mm stone (narrow) in distal part of left ureter (pyelogram after unsuccessful URS and ESWL).

17 (49 %) od 35 bolnikov s kamnom v spodnjem delu sečevoda je prejelo tamsulozin in pri vseh (100 %) so se kamni spontano izločili. 18 (51 %) bolnikov ni prejelo tamsulozina, pri čemer jih je 11 (61 %) kamen izločilo spontano ($p = 0,000$). Pri 6 bolnikih smo odstranili kamen z URS (Sl. 2), enemu bolniku (kamen, velik 12 mm) (Sl. 3) pa smo po neuspelem URS in ESWL odstranili kamen s klasičnim posegom (Razpr. 1).

Razpr. 1. Delež bolnikov s spontano izločitvijo kamna glede na zdravljenje s tamsulozinom.

Table 1. Number of patients with spontaneous passage of calculus regard to treatment with tamsulosin.

	Število Number	Število bolnikov s spontano izločitvijo kamna Patients with spontaneous passage of calculus
Bolniki, zdravljeni s tamsulozinom Patients treated with tamsulosin	17	17 (100 %) ¹
Bolniki, ki niso zdravljeni s tamsulozinom Patients not treated with tamsulosin	18	11 (61 %) ¹

¹ $p = 0,000 / p = 0.000$

Razpravljanje

Za spontano izločitev kamna iz sečevoda sta pomembna dva dejavnika: hidrostatski tlak nad kamnom ter tonus (relaksacija) gladkih mišic sečevoda na mestu, kjer se kamen nahaja. V gladkih mišicah sečevoda najdemo ekscitacijske α -adrenergične receptorje (kontraktura mišic) in inhibitorne β -adrenergične receptorje (relaksacija mišic).¹⁵ Relaksacija gladkih mišic sečevoda zmanjšuje pogostost in jakost kolik, poveča pretok seča ter omogoča spontano izločitev kamna. Borghi s sod.¹⁶ je prvi dokazal, da medikamentno zdravljenje lahko pomembno prispeva k spontani izločitvi sečnih kamnov. V svoji raziskavi je ugotovil, da zdravljenje z nifedipinom in metilprednisolonom pri bolnikih s kamni v spodnji tretjini sečevoda, velikimi do 15 mm, bistveno skrajša čas do izločitve kamna in zveča delež spontane izločitve. Podobno sta v svoji raziskavi ugotovila tudi Porpiglia s sod.¹⁷ ter Cooper s sod.¹⁸

O pozitivnem učinku uporabe blokatorjev α -adrenergičnih receptorjev pri spontani izločitvi kamnov v sečevodu je prvi poročal Ukhal s sod.¹⁹ V svoji raziskavi je ugotovil, da je 71,1 % bolnikov s kamnom v spodnji tretjini sečevoda, ki so bili zdravljeni s doxazosinom, kamen izločilo spontano. Še zlasti pa je poudaril, da zdravljenje s doxazosinom zmanjša pogostost ledvične kolike.

Učinkovitost tamsulozina pri kamnih v spodnji tretjini sečevoda je prvi opisal Cervenakov s sod.²⁰ V svoji raziskavi je ugotovil, da tamsulozin poveča delež spontane izločitve kamnov iz spodnje tretjine sečevoda (spontana izločitev pri 80,4 % bolnikih, ki so prejeli tamsulozin in pri 62,8 % bolnikih, ki niso prejeli tamsulozina), pa tudi da tamsulozin stopnjuje učinek stan-

dardnega spazmo-analgetičnega zdravljenja. Vendar pri svoji raziskavi ni opravil statistične analize podatkov. Porpiglia s sod.²¹ je v svoji raziskavi ugotovil, da tamsulozin glede na nifedipin skrajša čas do spontane izločitve kamna. Dellabella s sod.²² je ugotovil, da je tamsulozin bolj učinkovit kot nifedipin pri spontani izločitvi kamnov iz spodnjega sečevoda. Ylmaz s sod.²³ je v svoji raziskavi primerjal učinkovitost treh blokatorjev α 1-adrenergičnih receptorjev pri bolnikih s kamnom v spodnji tretjini sečevoda. Do spontane izločitve kamna je prišlo pri 79,31 % bolnikov, ki so prejeli tamsulozin, 78,57 % bolnikov, ki so prejeli terazosin in 75,86 % bolnikov, ki so prejeli doxazosin. Poleg tega je ugotovil, da je bilo število kolik manjše ter da so bolniki potrebovali manj spazmo-analgetičnih zdravil.

Rezultati naše raziskave potrjujejo ugotovitve drugih avtorjev. Pri vseh 17 bolnikih (100 %) s kamni v spodnjem delu sečevoda, ki so prejeli tamsulozin in spazmo-analgetike, je prišlo do spontane izločitve kamna, v skupini 18 bolnikov, ki so prejeli le spazmo-analgetike, pa le v 61 % ($p = 0,000$). Žal pa v naši retrospektivni analizi ni podatkov o številu ledvičnih kolik in o odmerku spazmo-analgetikov. Iz literature je namreč znano, da se pri bolnikih s kamni v sečevodu z uporabo blokatorjev α -adrenergičnih receptorjev zmanjša tako število količnih napadov kot tudi poraba protibolečinskih zdravil, skrajša pa se tudi čas do izločitve kamna.

Po priporočilu evropskega in ameriškega združenja urologov so danes blokatorji α -adrenergičnih receptorjev poleg spazmo-analgetikov prva izbira medikamentnega zdravljenja kamnov v sečevodu.²⁴

Zaključki

Tamsulozin poveča delež spontane izločitve kamna pri bolnikih s kamnom v spodnji tretjini sečevoda. Poleg tega tudi skrajša čas do izločitve kamna, zmanjša število ledvičnih kolik ter potrebo po spazmo-analgetičnem zdravljenju.

Literatura

1. Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: 1797-801.
2. Fetter TR, Zimskind PD, Graham RH, Brodie DE. Statistical analysis of patients with ureteral calculi. *Jama* 1963; 186: 21-3.
3. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999; 162: 27-30.
4. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11: 267-9.
5. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ* 2004; 328: 1420-4.
6. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006; 5: 23.
7. Griffin DG. A review of the heritability of idiopathic nephrolithiasis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 793-6.
8. Watts RW. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic aetiological factors. *QJM* 2005; 98: 241-6.
9. Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, Stampfer M, Curhan GC. The association between gout and nephrolithiasis in men: The health professionals' follow-up study. *Kidney Int* 2003; 64: 1022-6.
10. Carstensen HE, Hansen TS. Stones in the ureter. *Acta Chir Scand* 1973; 433: 66-71.
11. Holmlund D. Ureteral stones. An experimental and clinical study of the mechanism of the passage and arrest of ureteral stones. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 1 Suppl 1: 1-80.
12. Pietrow PK, Karellas ME. Medical management of common urinary calculi. *Am Fam Physician* 2006; 74: 86-94.
13. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Facciolli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 142-8.
14. Morita T, Wada I, Suzuki T, Tsuchida S. Characterization of alpha-adrenoceptor subtypes involved in regulation of ureteral fluid transport. *Tohoku J Exp Med* 1987; 152: 111-8.
15. Malin JM, Deane RF, Boyarsky S. Characterization of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol* 1970; 46: 807.
16. Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Giannini A, Quarantelli C, Mineo F. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1994; 152: 1095-8.
17. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *Urology* 2000; 56: 579-82.
18. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive medical management of ureteral calculi. *Urology* 2000; 56: 575-8.
19. Ukhali MI, Malomuzh OI, Strashnyi VV, Shumilin MV. The use of the alpha 1-adrenoblocker doxazosin in the pharmacotherapy of disorders of urine outflow of spastic origin. *Lik Sprava* 1998; 8: 118-21.
20. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, Kopecny M, Smirala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker-tamsulosin. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 25-9.
21. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004; 172: 568-71.
22. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol* 2005; 174: 167-72.
23. Ylmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different α 1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005; 173: 2010-2.
24. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallicci M, et al. EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol* 2007; 178: 2418-34.

Prispelo 2007-07-19, sprejeto 2008-01-30