

Дутов В.В.¹, Румянцев А. А.^{1,2}, Попов Д.В.²,
Подойницын А.А.¹, Буймистр С.Ю.¹, Сидо Жуан¹, Романов Д.В.¹,
Бондаренко В.И.¹

УДК 616.617-073.43-089
DOI 10.25694/URMJ.2018.04.138

Медикаментозная экспульсивная терапия камней мочеточника

1 - ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 2 - МУЗ «ГКБ г. Жуковский», Московская область

Dutov V.V., Rumyantsev A.A., Popov D.V., Podoinitsyn A.A., Buymistr S.Yu., Sido Jwan, Romanov D.V., Bondarenko V.I.

Medical expulsion therapy of ureteral stones

Резюме

Цель исследования: оценка эффективности применения медикаментозной экспульсивной терапии у пациентов с камнями мочеточника. Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное плацебо-неконтролируемое исследование, включавшее 98 пациентов с единичными конкрементами различных отделов мочеточника. Всем пациентам, после купирования болевого синдрома, проводилась консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов. Применялись две схемы лечения: основная и контрольная. Основная схема включала назначение спазмолитиков (дротаверин, 40 мг, 3 р/сут.) и препарата «Пролит Супер Септо» (2 капсулы, 3 р/сут.). Контрольная схема (n=65) включала назначение только спазмолитиков в той же дозировке. Максимальная длительность консервативного лечения составляла 28 суток) или до отхождения конкремента). Осуществлялся еженедельный ультразвуковой мониторинг. Результаты исследования. Общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеточника, была достоверно выше в группе пациентов, получавших основную схему лечения, по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию (85 % vs 66%, соответственно; p=0.02). Основная схема лечения позволяла лучше контролировать болевую симптоматику во все периоды наблюдения. Общая вероятность миграции конкрементов из проксимального отдела в дистальный отдел мочеточника составила 52% в основной группе лечения и 32 % - в контрольной (p = 0,17). Обсуждение результатов исследования. Однофакторный и многофакторный анализы модели пропорциональных рисков продемонстрировали, что в группе пациентов, получавших комбинированное медикаментозное лечение, вероятность отхождения конкрементов из дистального отдела мочеточника была достоверно выше. Характер применяемой терапии напрямую влиял на вероятность более раннего отхождения конкрементов. Выводы. Включение в схему лечения препарата «Пролит Супер Септо» повышало вероятность отхождения конкремента в 4,1 раза.

Ключевые слова: Камни мочеточника, медикаментозное лечение, «Пролит Супер Септо»

Summary

In prospective, non-placebo controlled, non randomized investigation were included 98 patients with single stone of ureter. All patients were divided in two groups. The first one underwent standard therapy plus "Prolit Super Septo" (2 capsules 3 times a day), and the second one (n=65) – only standard therapy (drotaverin 40 mg 3 times a day). The total stone expulsions were statistically higher in mane group (85 % vs 66%, p=0.02). The mane trend of stone migration from proximal to distal part of ureter were higher too in first group (52% vs 32 %. p = 0,17). The possibility of stone expulsion ratio in two groups were 4,1:1,0. **Key words:** ureteral stones, «Prolit Super Septo». medical expulsion treatment

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из распространенных урологических заболеваний, которое встречается не менее чем у 3% населения и имеет тенденцию к росту. В Российской Федерации МКБ в структуре урологической заболеваемости занимает самый высо-

кий уровень - от 28,3% до 33,9%. К регионам с наиболее высокой заболеваемости МКБ относится и Московская область - 485,9 пациентов на 100 000 человек взрослого населения [1-3]. У подавляющего большинства пациентов нефролитиаз выявляется в наиболее трудоспособном возрасте: от 20 до 55 лет. В среднем у половины больных

МКБ, камни располагаются в мочеточнике, что, как правило, приводит к нарушению уродинамики верхних мочевыводящих путей, почечной колике, острому обструктивному пиелонефриту, а также пострентальной анурии у пациентов с единственной или единственно функционирующей почкой. Выбор метода лечения зависит от следующих факторов: размера, уровня локализации и структурной плотности конкремента, наличия и степени выраженности нарушения уродинамики, длительности нахождения камня на одном месте, осложнений мочекаменной болезни и сопутствующих заболеваний. Выраженность инфильтративно-воспалительных изменений слизистой мочеточника в зоне локализации камня прямо пропорциональна времени нахождения конкремента в мочеточнике. Наличие отека в месте «стояния» камня снижает эффективность лечения, препятствует отхождению конкремента [4, 5].

Несмотря на развитие и совершенствование медицинского инструментария и методик оперативного удаления камней, применение консервативного воздействия, направленного на обеспечение самостоятельного отхождения камней и их фрагментов, не теряет своего значения. Проведение такого лечения должно ограничиваться четкими показаниями, а больной должен находиться под строгим контролем врача, в силу возможного развития воспалительных осложнений.

Наиболее часто применяемым видом консервативного воздействия является применение диуретиков и спазмолитиков, использование повышенной водной нагрузки, а также применения физиотерапевтических процедур [6, 7]. По мере накопления знаний о молекулярно-биохимических особенностях физиологии гладкомышечных клеток мочеточника и развитием фармакологической науки растет интерес к возможности целенаправленного применения медикаментозных средств, воздействие которых могло бы существенно ускорить процесс самостоятельного отхождения камней. Физиологические изменения, происходящие при воздействии на мочеточник фармакологических агентов наталкивают на возможность использования этих препаратов в комплексе консервативной терапии при конкрементах мочевыводящих путей. Более того, применение этих препаратов снижает частоту повторных болевых приступов и в целом выраженность болевой симптоматики на фоне лечения [8, 9]. В настоящее время обсуждается возможность использования: глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, блокаторов кальциевых каналов, β -адреномиметиков, прогестинотронов и их аналогов, α -1-адреноблокаторов. Определенный интерес в настоящее время также уделяется изучению применения препаратов растительного происхождения [6, 10-12].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения препарата растительного происхождения «Пролит Супер Септо» в комплексном лечении пациентов с камнями мочеточника.

Задачи исследования включали оценку эффективности и сроков применения препарата в сравнении со стан-

дартно используемыми схемами лечения, определение вероятности самостоятельного отхождения камней и их миграции из проксимальных отделов мочеточника в его дистальный отдел в зависимости от их исходных размеров и локализации, а также определение степени влияния таких предикторов, как размер камня, его локализация и характер терапии, на вероятность произвольного отхождения конкремента.

Материалы и методы

Проведено сравнительное плацебо-неконтролируемое исследование, в которое были включены 98 пациентов с единичными конкрементами различных отделов мочеточника. Всем пациентам, после купирования болевого синдрома, проводилась консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов, с использованием двух схем лечения: основной и контрольной. Основная схема включала назначение спазмолитиков (дротаверин, 40 мг 3 раза в сут.) и препарата «Пролит Супер Септо» (2 капсулы 3 раза в сут.), в состав которого входят экстракты различных алкалоидов: почечного чая, осота огородного, шелковочашечника курчавого (кеджибилинга), филлантуса ниури, корневищ альпийской лекарственной и императы цилиндрической, плодов гарцинии мангустан и перца кубебы, а также листьев папайи (тыквенного дерева) [10]. Выбор препарата был обусловлен заявленным фармакологическим действием препарата, направленным на улучшение функционального состояния почки, а также антибактериальным и мочегонным эффектом, что соответствовало представлению о патогенетических механизмах возникновения процессов, возникающих при обструкции мочеточника конкрементом.

Контрольная схема (65 пациентов) включала назначение только спазмолитиков в той же дозировке. Максимальная длительность консервативного воздействия составляла 28 суток. Ежедневно у всех пациентов осуществлялся ультразвуковой мониторинг.

В целях сравнения результатов лечения мы выделяли проксимальную и дистальную локализацию конкрементов. Локализацию определяли по отношению к терминальной линии таза. К проксимальной локализации относили верхнюю и среднюю треть мочеточника, а к дистальной – его нижнюю треть.

Критериями не включения пациента в исследование были: обструкция единственно-функционирующей почки; диагностированная аномалия мочеточника; диагностированная выраженная патология позвоночника; оперативное лечение верхних мочевых путей в анамнезе; выраженная дилатация верхних мочевых путей; не купирующийся приступ почечной колики; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; выраженная степень снижения скорости клубочковой фильтрации (менее 30 мл/мин/1,73 м²); установленная беременность и период лактации.

Оценку выраженности болевой симптоматики на фоне лечения мы осуществляли с использованием Числовой Рейтинговой Шкалы боли [13].

Таблица 1. Исходные данные пациентов, включенных в исследование.

Пациенты	Группа наблюдения (n=98)	Группа контроля (n=65)
Средний возраст	45 ± 7,8 лет	42 ± 3,9 лет
Распределение по полу (м:ж)	6:11	4:11
Размер конкремента, мм	11,6 ± 1,3 (8-13)	10,5 ± 2,1 (6-12)
Суммарная площадь поверхности камня, мм ²	70,03	60,42
Справа/слева	38/60	24/41
Исходная дилатация Ч.ЛС (умеренная)	17 (17,3%)	8 (12,3%)

Таблица 2. Многофакторный вариант анализа: отношение рисков отхождения (OR) конкрементов с использованием регрессионной модели Cox ()

Анализируемые факторы	OR	95% ДИ	p
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
Уровень локализации конкремента (дистальная/проксимальная)	10,03	7,34 – 12,23	< 0,001

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистического пакета программ STATISICA 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Анализ различия качественных данных производился с использованием критерия – χ^2 ; при частоте количественных данных не более 5 – точный тест Фишера. Для оценки достоверности различий средних между группами использовали непараметрический критерий Mann-Whitney. Для оценки повторных изменений использовали дисперсионный анализ Friedman. Для оценки общей вероятности наступления самостоятельного отхождения конкрементов и “каменных дорожек”, а так же медианы отхождения использовали моментный метод Kaplan-Meier с графическим отображением. Для оценки достоверности различий между кривыми использовали log-rank критерий. Для анализа выраженности влияния факторов, влияющих на достижение самостоятельного отхождения конкрементов, использовано построение однофакторной и многофакторной логистической регрессионной моделей Cox (Statistical Package for Social Sciences, version 15, SPSS, Chicago, IL). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов в зависимости от локализации конкрементов в мочеточнике в обеих группах лечения было сопоставимым (таблица 1). Наиболее часто конкременты локализовались в дистальной части мочеточника – 77 пациентов (79 %).

Обе группы пациентов были сходны по основным характеристикам: возраст, гендерное соотношение, сторона локализации конкремента, средний размер конкремента.

Анализ полученных данных лечения продемонстрировал, что общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеточника, была достоверно выше в группе пациентов, получавших ос-

новную схему лечения, по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию (соответственно 85 % и 66%, $p=0,02$).

Медиана интенсивности болевой симптоматики на фоне использования основной схемы лечения была достоверно меньше ($p=0,003$), по сравнению с результатами использования контрольной схемы. Сравнительный анализ динамического изменения интенсивности болей при использовании двух вариантов терапии продемонстрировал, что основная схема лечения позволяла гораздо лучше контролировать болевую симптоматику, даже в том случае, если отхождения конкрементов не отмечалось.

Анализ результатов лечения пациентов с камнями проксимальной локализации продемонстрировали следующее.

Оценка общей вероятности миграции конкрементов в дистальный отдел мочеточника на фоне использования консервативной терапии продемонстрировала тенденцию в пользу использования основной схемы лечения. В основной группе этот показатель составил 52%, а в контрольной - 32 %. Разница статистически не различалась ($p=0,17$). Медиана миграции конкремента в дистальный отдел мочеточника у пациентов, получавших лечение по основной схеме, составила 6 суток, в то время как во второй группе мы не отмечали достижения этого показателя.

Результаты анализа рисков отхождения конкрементов с использованием модели пропорциональных рисков приведены в таблице 2.

Обсуждение результатов. Воздействие обструкции на функцию мочеточника зависит от степени и продолжительности обструкции, интенсивности тока мочи, и наличия инфекции мочевыводящих путей. При острой обструкции просвета мочеточника конкрементом начинает увеличиваться объем мочи, которую почка продолжает продуцировать и которая не способна проникнуть дис-

тальнее уровня обструкции. В связи с этим происходит рост базального давления в мочеточнике (напряжения стенок мочеточника в покое). Оба описанных явления в конечном счете приводят к изменению размеров мочеточника, его длины и диаметра. Развитие воспалительного процесса на фоне обструкции может способствовать еще большему нарушению процессов транспорта мочи [14].

Лечение конкрементов мочеточника преследует две цели устранить влияние тех факторов, которые препятствуют миграции конкремента, и уменьшить выраженность болевой симптоматики во время миграции. К факторам, которые могут препятствовать миграции конкремента, но в тоже время доступны для медикаментозного воздействия для медикаментозного воздействия, относят отек стенки мочеточника, спазм мочеточника и мочевиная инфекция. Основной принцип 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 [14].

Предупреждение развития повторных болевых приступов и снижение общего дискомфорта на фоне миграции достигается, по нашему мнению, за счет блокирования чрезмерной перистальтической активности гладкой мускулатуры мочеточника и снижения проведения болевой импульсации по афферентным волокнам к центрам болевой чувствительности, локализованных в спинном мозге [15].

Методы консервативного лечения, направленные на самостоятельное отхождение камней из мочевых путей, должны заключаться в создании условий, способных обеспечить их миграцию в дистальном направлении. В литературе в настоящее время не существует однозначного ответа на этот вопрос.

Изучение биохимических основ функционирования клеток гладкой мускулатуры мочеточника способствовало более детальному пониманию механизмов регуляции их сокращения и расслабления. В связи с этим обозначился рост к использованию различных фармакологических средств, которые могли бы увеличивать вероятность самостоятельного отхождения конкремента.

В урологической практике с целью создания условий для самостоятельного отхождения камней применяются препараты разных фармакологических групп.

Чрезвычайно широкое применение нашли препараты, созданные на основе растительных масел в состав которых входят терпены, углеводороды растительного происхождения. Терпены являются природными ненасыщенными углеводородами, являющимися производными изопрена [16]. «Пролит Супер Септо» содержит дубильные вещества, флавоны, флавоноиды, танины, но не содержит терпенов.

Положительный эффект от действия препаратов при конкрементах мочеточника основан на снятии спазма и усилении сократительной активности мочевых путей за счет стимуляции диуреза. Так же не исключено их антисептическое действие. Препараты этой группы широко используются после проведения дистанционной ударно-

волновой литотрипсии камней почек и мочеточника для отхождения фрагментов. По данным ряда авторов, частота самостоятельного отхождения на фоне использования этих препаратов составляет при конкрементах размером менее 5 мм от 30 до 70%, а свыше 5 мм – 28-33% [6, 10, 17].

В качестве сравнения мы применяли широко распространенный спазмолитик дротаверин, действие которого связано с неспецифическим ингибированием фосфолипазы, ключевого фермента функционирования гладкомышечных клеток [18].

Проведенный нами анализ продемонстрировал, что включение «Пролит Супер Септо» в схему лечения существенно повышало вероятность отхождения конкремента или его миграции по мочеточнику.

В случае дистальной локализации конкремента вероятность самостоятельного отхождения в основной группе составила 85 % по сравнению с 66 % на фоне стандартной терапии. При проксимально расположенных конкрементах общая вероятность миграции составила 52 % и 32 %, соответственно.

В основной группе лечения также отмечен хороший контроль болевой симптоматики. Назначение препарата способствовало меньшей интенсивности болевых приступов и урежению повторных интенсивных болевых приступов, как в случае первой недели, так и при более длительном наблюдении за пациентами.

Эффект от назначения препарата был отмечен только в течение первых двух недель. При дальнейшем наблюдении вероятность отхождения конкрементов не отличалась от использования только обычных спазмолитиков.

Как однофакторный, так и многофакторный анализ модели пропорциональных рисков продемонстрировал, что включение в терапию препарата «Пролит Супер Септо» приводило к увеличению вероятности отхождения конкремента из дистального отдела мочеточника. При этом характер применяемой терапии напрямую влиял на риск отхождения конкрементов, повышая вероятность более раннего наступления этого события.

Заключение

Использование препарата «Пролит Супер Септо» в лечении пациентов с конкрементами мочеточника способствует повышению вероятности самостоятельного отхождения конкрементов в 4,1 раза. ■

Дутов В.В. - доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии, главный научный сотрудник, Румянцев А.А. - канд. мед наук, доцент кафедры урологии, зав. урологическим отделением МУЗ «ГКБ г. Жуковский», Попов Д.М. - канд. мед наук, врач урологического отделения МУЗ «ГКБ г. Жуковский», Подойницын А.А. - канд. мед наук, ассистент кафедры урологии, Буймистр С.Ю. - аспирант кафедры урологии, Романов Д.В. - канд. мед наук, ассистент кафедры урологии, Сидо Жуан - клинический ординатор кафедры урологии, Бондаренко В.И. - аспирант кафедры урологии, Автор для связи: В.В. Дутов, hammerwise@gmail.com. +7-495-681-09-15

Литература:

1. Аполихин, О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики (О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев и соавт.)// Экспериментальная и клиническая урология.-2010.-№1(2).- С.4-11.
2. Здравоохранение в России. 2011: стат. сб. / Росстат. – М., 2011. – 326 с.
3. Григорьев Н.А. Мочекаменная болезнь. – / Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К., Руденко В.И. - Урология. Приложение. – 2016. - №2. – С.37-69.
4. Аляев Ю. Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, Е.В. Филоsofova // Рус. мед. журн. – 2004. – Т.12. - №8. - С.534–541.
5. Аляев, Ю.Г. Современные технологии в диагностике и лечении мочекаменной болезни (Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, В.И. Руденко и соавт.) - М.: «Литтера».- 2007. - 139с..
6. Аляев Ю.Г. Применение растительного препарата Канефрон ®Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью.) Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. , и соавт.) // Урология. – 2005. - № 5. – С. 29 – 33.
7. Аляев Ю.Г. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. (Аляев Ю.Г., Амосов А.В., М.А. Газимиев.)// - М.: Р. Валента, 2001. – 192 с.
8. Белый Л.Е. Нарушения уродинамики при острой обструкции верхних мочевых путей: Научно-практическое пособие. – Средневолжский научный центр. – 2003. – 35 с.
9. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии, их лечение и профилактика. - Автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.40 / Бешлиев Д.А. – М. – 2003. –43 с.
10. Ситдыкова М.Э., Кузьмина М.Ф. Эффективность применения «Пролита» у больных с мочекаменной болезнью. // Урология. – 2006. - № 3 С. 57 – 61.
11. Авдошин В. П. Клиническое и фармакологическое обоснование применения тамсулозина при лечении больных с конкрементами нижней трети мочеточника (Авдошин В. П., Андрюхин М.И., Барабаи И., Таскинен Ю.И., Ольшанская Е. В., Мотин П. И., Хайдар М.)// Урология.-2005.-№ 4.- С. 1-4.
12. Попов Д.М., Дутов В.В. Применение альфа-1-адреноблокаторов в комплексном лечении камней мочеточника. Учебное пособие. – М. – МОНИКИ. - 2010.-19 с.
13. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? // Pain. Pract. – 2003. – Vol. 3. -№ 4. – P. 310–316.
14. 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. // Neurorol. Urodyn. – 1983. – Vol. 2. P. 167 – 177.
15. Crowley A.R., Byrne J.C., Vaughan Jr. E.D., Marion D.N. The effect of acute obstruction on ureteral function. // J. Urol. – 1990. – Vol. 143. – P. 596 – 599.
16. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. / Ю.А. Овчинников. - М. - 1987, С. 693-702.
17. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Дубинский В.Я. Возможности фитотерапии в лечении больных с камнями мочеточников. // Урология. – 2009. – № 3. – С. 13-15.
18. Becker A.J., Stief C.G., Meyer M., et al. The effect of the specific phosphodiesterase-V-inhibitor rolipram on the ureteral peristalsis of the rabbit in vitro and in vivo. // J.Urol. – 1998. – Vol.160 – P. 920 – 924.