

Дутов В.В.¹, Попов Д.В.², Румянцев А.А.², Колобова Л.М.¹, Романов Д.В.¹, Соболевский А.Б.¹

Применение препарата «Пролит-Септо» в комплексном лечении камней мочеточника

1 Урологическая клиника ГУ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского» (дир. – чл.-корр. РАМН Г.А. Оноприенко), г. Москва; 2 - МУ «ГКБ г. Жуковский», Московская область, г. Жуковский

Dutov V.V., Popov D.V., Rumyantsev A.A., Kolobova L.M., Romanov D.V., Sobolevsky A.B.

“Prolit-septo” in complex treatment of ureteral stones

Резюме

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата «Пролит-Септо» в комплексном лечении конкрементов мочеточника. Материалы и методы. С мая 2010 по октябрь 2011 года на базе урологических отделений ГУ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и МУ «ГКБ г. Жуковский» проведено сравнительное проспективное плацебо-неконтролируемое нерандомизируемое исследование, включающее 68 пациентов с единичными диагностированными конкрементами различных отделов мочеточника. Всем пациентам, после купирования болевого синдрома, проводилась консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов. Максимальная длительность консервативного воздействия составляла 28 суток. Ежедневно у всех пациентов осуществлялся ультразвуковой мониторинг. Консервативная терапия проводилась с использованием двух схем лечения: основной и контрольной. Основная схема включала назначение стандартной терапии - спазмолитиков и анальгетиков (дротаверин 40 мг x 3 раза в сутки), а так же дополнительное назначение «Пролит-Септо» в дозировке 2 капсулы трижды в сутки. Контрольная схема включала назначение только спазмолитиков и анальгетиков (дротаверин 40 мг x 3 раза в сутки). Результаты исследования. Общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеточника, была достоверно выше в группе пациентов, получавших «Пролит-Септо», по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию (85 % vs 66%, соответственно; $p=0.02$). Сравнительный анализ выраженности болей в динамике продемонстрировал, что основная схема лечения позволяла лучше контролировать боль во все периоды наблюдения, даже в том случае, если отхождения конкрементов не отмечалось. Общая вероятность миграции проксимальных конкрементов в дистальный отдел мочеточника на фоне использования основной схемы лечения составила 52% против 32 % – в контрольной ($p = 0,17$). Обсуждение результатов исследования. Как однофакторный, так и многофакторный анализ модели пропорциональных рисков продемонстрировал, что включение в терапию «Пролит-Септо» приводило к увеличению риска отхождения конкремента из дистального отдела мочеточника. Характер применяемой терапии напрямую влиял на риск отхождения конкрементов, повышая вероятность более раннего наступления этого события. Включение в схему лечения препарата увеличивало вероятность отхождения конкремента в 4,11 раза.

Ключевые слова: камни мочеточника, медикаментозное лечение, «Пролит-Септо»

Summary

In prospective, non-placebo controlled, non randomized investigation were included 68 patients with single stone of ureter. All patients were divided in two groups. The first one underwent standard therapy plus “Prolit-septo” (2 capsules 3 times a day), and the second one – 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 migratione 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 4,11:1.0.

Keywords: ureteral stones, medical treatmeht, “Prolit-septo”

Введение

Несмотря на развитие и совершенствование медицинского инструментария и методик оперативного удаления камней, применение консервативного воздействия, направленного на обеспечение самостоятельного отхо-

ждения камней и их фрагментов, не теряет своего значения. Наиболее часто применяемым видом консервативного воздействия является применение диуретиков и спазмолитиков, а так же использование повышенной водной нагрузки (1,2). С накоплением 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 (3-6). Более того, применение этих препаратов может снижать частоту повторных болевых приступов и в целом выраженность болевой симптоматики на фоне лечения.

Цель работы: оценка эффективности применения препарата «Пролит-Септо» в комплексном лечении пациентов с камнями мочеточника.

Задачи исследования: 1) Оценка эффективности и сроков применения препарата при конкрементах мочеточника в сравнении со стандартно используемыми спазмолитиками; 2) Оценка вероятности самостоятельного отхождения камней в зависимости от их размера и локализации; 3) Оценка вероятности достижения миграции камней из проксимальных отделов в дистальный отдел мочеточника на фоне применения препарата в сравнении со стандартной терапией; 4) Определение выраженности влияния на возможность отхождения конкремента таких предикторов, как размер камня, его локализация и характер терапии.

Материалы и методы

С мая 2010 по октябрь 2011 года на базе урологического отделения ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и МУ «ГКБ г. Жуковский» проведено сравнительное проспективное плацебо-неконтролируемое нерандомизируемое исследование, включающее 68 пациентов с единичными диагностированными конкрементами различных отделов мочеточника.

Всем пациентам, после купирования болевого синдрома, проводилась консервативная терапия, направленная на самостоятельное отхождение конкрементов. Максимальная длительность консервативного воздействия составляла либо 28 суток. Ежедневно у всех пациентов осуществлялся ультразвуковой мониторинг.

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 – только нижнюю треть.

Консервативная терапия проводилась с использованием двух схем лечения: основной и контрольной. Основная схема включала назначение стандартной терапии - спазмолитиков и анальгетиков (дротаверин 40 мг x 3 раза в сутки), а так же дополнительное назначение «Пролит-Септо» в дозировке 2 капсулы трижды в сутки. Контрольная схема включала назначение только спазмолитиков и анальгетиков (дротаверин 40 мг x 3 раза в сутки).

В том случае, если приходилось менять первоначальную тактику лечения, этот факт мы относили к числу цензурированных наблюдений. Так же к цензурированным наблюдениям, мы относили факт отказа пациента от приема препарата.

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 30мл/мин/1,73 м²); анамнестически известная аллергическая реакция, беременность, период лактации.

Оценку выраженности болевой симптоматики на фоне лечения мы осуществляли с использованием Числовой Рейтинговой Шкалы боли (7).

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 была сходной (таблица 1). Наиболее часто конкременты локализовались в дистальной части мочеточника - 54 пациента (79 %).

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

Анализ лечения пациентов с конкрементами дистального отдела мочеточника продемонстрировал следующее. При сравнении полученных кривых (рис. 1) выявлено, что общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеточника, была достоверно выше в группе пациентов, получавших «Пролит-Септо», по сравнению с группой пациентов, по-

Таблица 1. Исходные данные пациентов, включенных в исследование

Пациенты	Группа наблюдения (n=68)	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	11,6 ± 1,3 мм (8-13)	10,5 ± 2,1 мм (6-12)
Суммарная площадь поверхности камня	70,03 мм ²	60,42 мм ²
Справа/слева	27/41	24/41
Исходная дилатация ЧЛС (умеренная)	12 (17,6%)	8 (12,3%)

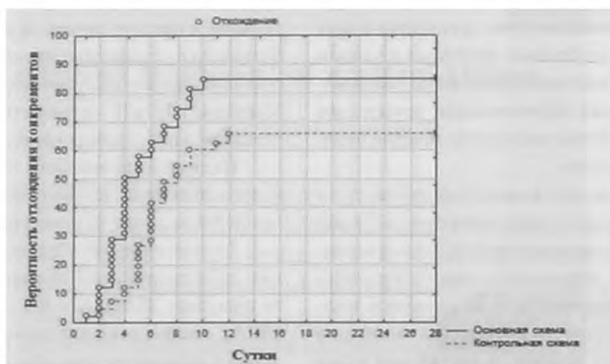


Рис. 1. Общая вероятность отхождения конкрементов дистального отдела мочеточника в зависимости от используемой схемы лечения.

лучавших только стандартную терапию (85 % vs 66%, соответственно; 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 (рис. 2) продемонстрировал, что основная схема лечения позволяла гораздо лучше контролировать болевую симптоматику, даже в том случае, если отхождения конкрементов не отмечалось.

Результаты 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 между построенными кривыми статистически не различалась (p = 0,17). Медиана миграции конкремента в дистальный отдел мочеточника (рис. 3) 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.

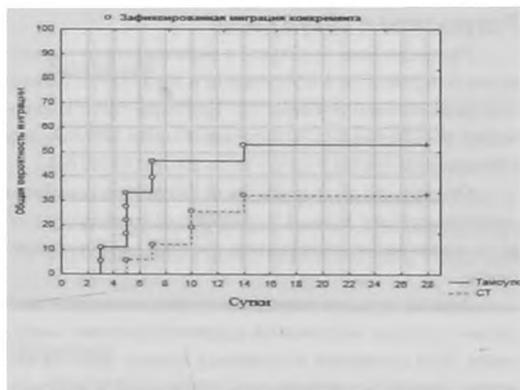


Рис. 2. Сравнительная оценка болевой интенсивности на фоне двух схем лечения при камнях дистального отдела мочеточника.

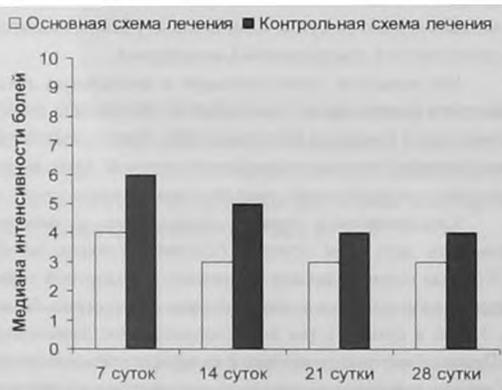


Рис. 3. Общая вероятность миграции конкрементов в дистальный отдел мочеточника в обеих группах.

Таблица 2. Отношение рисков отхождения (OR) конкрементов с использованием регрессионной модели Cox (многофакторный вариант анализа)

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

Лечение конкрементов мочеточника преследует две цели устранить влияние тех факторов, которые препятствует 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, относятся отек стенки мочеточника, спазм мочеточника и мочевого пузыря. 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 (8).

Предупреждение развития повторных болевых приступов и снижение общего дискомфорта на фоне миграции достигается 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 (9).

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 (10).

Терпены обладают спазмолитическим эффектом в отношении гладкой мускулатуры. К препаратам этой

группы относят «Пролит-Септо», «Экстракт марены красильной», «Цистенал», «Олиметин», «Ависан», «Уролесан», «Канефрон Н», «Роватинекс». 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% (1, 11, 12).

В качестве сравнения мы применяли широко распространенные спазмолитики дротаверин (но-шпа) действие которого связана с неспецифическим ингибированием фосфодиэстеразы, ключевого фермента функционирования гладкомышечных клеток [22].

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

В случае дистального расположения конкремента вероятность самостоятельного отхождения 85 % по сравнению с 66 % на фоне стандартной терапии. При проксимально расположенных конкрементах общая вероятность миграции была 52 % и 32 %.

При использовании «Пролит-Септо» было так же отмечено хороший контроль болевой симптоматики. Назначение препарата способствовало меньшей интенсивности болевых приступов и частоте повторных интенсивных болевых приступов, как в случае первой недели, так же и при более длительном наблюдении за пациентами.

Эффект от назначения препарата был отмечен только в течение первых двух недель. При дальнейшем наблюдении отхождения конкрементов не отмечалось, что не отличалось от использования только обычных спазмолитиков.

Как однофакторный, так и многофакторный анализ модели пропорциональных рисков продемонстрировал, что включение в терапию «Пролит-Септо» приводило к увеличению риска отхождения конкремента из дистального отдела мочеточника. Полученные данные сви-

детельствует о том, что характер применяемой терапии напрямую влиял на риск отхождения конкрементов, повышая вероятность более раннего наступления этого события. Включение в схему лечению препарата увеличивало вероятность отхождения конкремента в 4,11 раза.

Выводы

Использование препарата «Пролит-Септо» в лечении пациентов с конкрементами мочеточника демонстрирует свою эффективность и способствует повышению вероятности отхождения самостоятельного отхождения конкрементов. ■

Литература:

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и соавт. Применение растительного препарата Канефрон®Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью. // Урология. – 2005. – ч 5. – С. 29 – 33.
2. 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.
3. Алексеенко В.А. Опыт сочетанного консервативного лечения больных уролитиазом. // Материалы 4-го Всес. Съезда урологов. – М., 1990. – С. 130 – 131.
4. Бакунц С.А. Вопросы физиологии мочеточников. // С.А Бакунц Л.: – 1970. – 149 с.
5. Белый Л.Е. Нарушения уродинамики при острой обструкции верхних мочевых путей: Научно-практическое пособие. / Л.Е. Белый. – Средневолжский научный центр. – 2003. – 35 с.
6. 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.
7. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? // Pain. Pract. – 2003. – Vol. 3. – ч 4. – P. 310–316.
8. 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. – Vol. 2. P. 167 – 177.
9. 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.
10. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. / Ю.А. Овчинников. – М. – 1987, С. 693-702.
11. Ситдыкова М.Э., Кузьмина М.Ф. Эффективность применения «Пролита» у больных с мочекаменной болезнью. // Урология. – 2006. – ч 3 С. 57 – 61.
12. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Дубинский В.Я. Возможности фитотерапии в лечении больных с камнями мочеточников. // Урология. – 2009. – ч 3. – С. 13-15.