

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

М.Г. Романюк, 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 составил 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 для пациентов и с конкрементами проксимальной трети мочеточника.

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

Согласно руководству AUA 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:

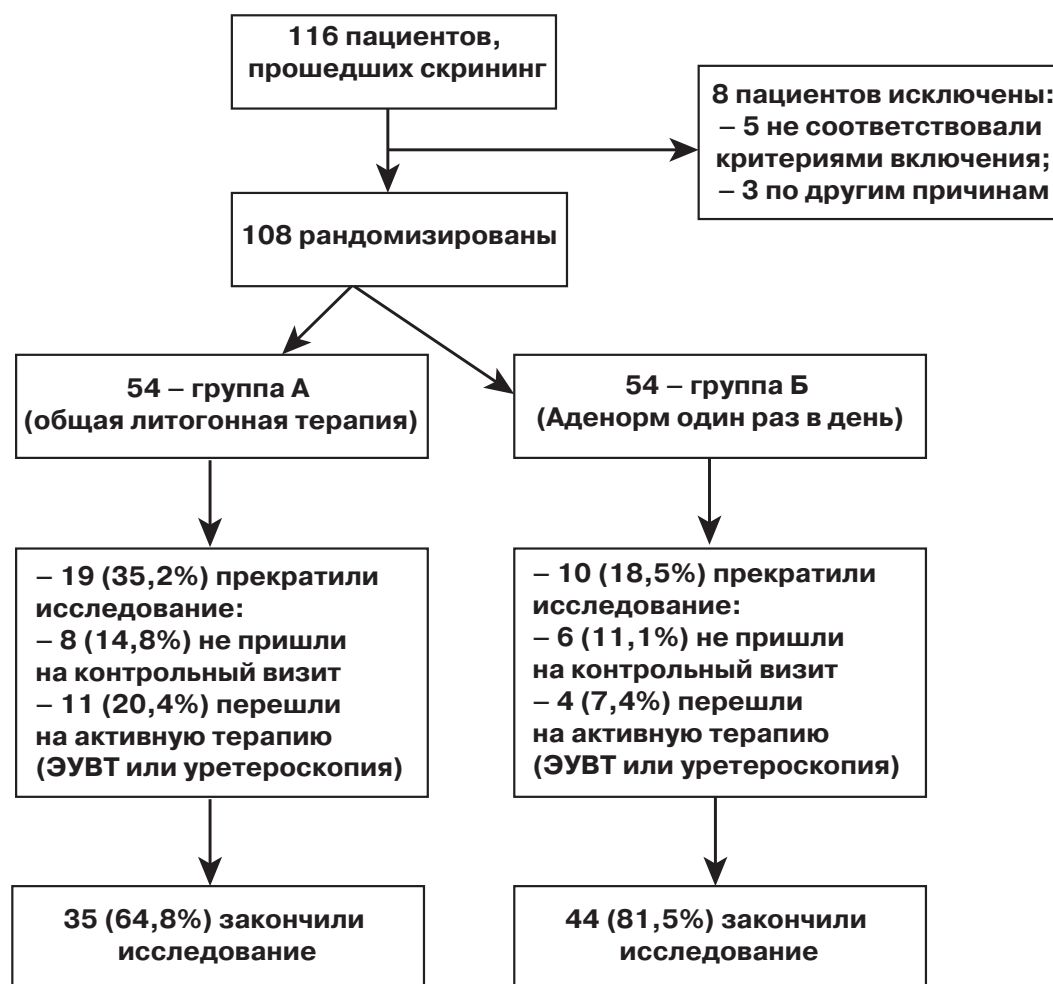
- КМ >6 мм или несколько КМ;
- фебрильная инфекция мочевыводящих путей;
- единственная почка;
- нефункционирующая почка;
- беременность;
- азотемия (креатинин >1,8 мг/дл);
- стриктура мочеточника;
- тяжелый гидронефроз;
- лечение медикаментами, которые могут повлиять на прохождение камней, такими как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

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 контра-

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



Примечание: ЭУВТ – экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Рис. 1. Схема исследования

симптомами, такими, как непреодолимая боль, сильная тошнота, рвота или дизурия, была предоставлена возможность обратиться за активным лечением (ударно-волновая литотрипсия или уретероскопия). Некоторые из этих 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 мочеочника 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

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

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 Б (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.

Обе группы были хорошо сбалансированы с точки зрения базовых характеристик пациентов и камней (табл. 1). В частности, средние размеры камней групп А и Б 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 Б 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 Б – 11,1%; p=0,567), пациенты группы А чаще переходили на активное лечение (А – 20,4% против Б – 7,4%; p=0,051).

Показатели эффективности.

ЧОК всей популяции исследования составила 60,2% (65/108). Совокупная ЧОК группы Б 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 Б отмечали значительно более короткое время отхождения камня, чем группы А (А – 19,6 \pm 8,5 дня против Б – 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 Б были снова готовы к консервативному лечению (p=0,048). В группе Б 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 \leq 6 мм. Было обна-

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 \pm 8,5 и 14,3 \pm 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 EugoQOL.

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 $\alpha 1$ -рецепторов вдоль человеческого мочеточника на основании уровня мРНК [9, 10] или экспрессии белка [11]. Эти две методологии немного отличаются между собой в своих оценках относительной экспрессии рецепторов $\alpha 1a$, $\alpha 1b$ и $\alpha 1d$ в каждом мочеточнике, однако исследования [9–11] показывают, что дистальная часть мочеточника имеет самую высокую плотность рецепторов $\alpha 1$, а $\alpha 1d$ и является наиболее распространенным рецептором во всех частях мочеточника человека как на уровне мРНК, так и на белковом уровне.

Следует отметить, что рецептор $\alpha 1a$ 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 пред-

полагалось, что поскольку тамсулозин в основном нацелен на рецепторы $\alpha 1a$, 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 $\alpha 1d$ -рецепторов. Это подтверждается тем, что, хотя тамсулозин является селективным блокатором $\alpha 1a$, он также обладает сходством с $\alpha 1d$ -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 параметры или характеристики камней не являлись предикторами отхождения камня. Недавнее исследование, проведенное Bensalah и соавторами [23], показало, что литогонная терапия с тамсулозином для камней нижней трети мочеточника более рентабельна в качестве начального лечения, чем уретероскопия. Поскольку ЧОК проксимальных камней на фоне тамсулозина была ниже, чем ЧОК дистальных, необходимо проведение дальнейших исследований сравнения тамсулозина с минимально инвазивными процедурами с точки зрения стоимости и эффективности при камнях верхней трети.

Ограничения настоящего исследования включают отсутствие контрольной группы плацебо и довольно высокий уровень отсеивания в течение исследования, особенно в группе А. Поскольку нашим первичным показателем эффективности была ЧОК, которая была объективным результатом, основанным на данных визуализирующих исследований, погрешность из-за отсутствия плацебо-контроля может быть минимальной.

Возможное ограничение данного исследования заключается в том, что наши результаты основаны на однородной популяции пациентов с проксимальными камнями мочеточника. Мы надеемся, что наши результаты могут быть полезными при консервативном ведении пациентов с камнями верхней трети мочеточника.

ВЫВОДЫ

В результате исследования выявлено, что тамсулозин в составе препарата **Аденорм** приводит к значительно лучшей частотой отхождения камня и более короткому времени их отхождения при конкрементах верхней трети мочеточника ≤ 6 мм по сравнению с общепринятой литогонной терапией.

Наши результаты свидетельствуют, что также как и для пациентов с дистальными камнями мочеточника, консерва-

тивная литогонная терапия с использованием тамсулозина является разумным вариантом лечения для пациентов с конкрементами проксимальной трети мочеточника. Между тем, поскольку общая ЧОК была ниже, чем у пациентов с камнями нижней трети, мы рекомендуем, чтобы такие пациенты были проинформированы об относительно более высокой частоте неудач по сравнению с пациентами с дистальной частью.

Аденорм

Tamsulosin



**Правильні ноти
для Вашого інструменту!**



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/6709/01/01 з 21.02.2017
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження
серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих
семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.