

УДК 616.62-003.7-08:615.254.7

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ПРОЛИТ-СЕПТО» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКА

В.В. Дутов¹, Д.В. Попов², А.А. Румянцев², Л.М. Колобова¹, Д.В. Романов¹, А.Б. Соболевский¹

*Урологическая клиника ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»¹
МУ «ГКБ г. Жуковский», Московская область²*

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. Наиболее часто применяемым видом консервативного воздействия является применение диуретиков и спазмолитиков, а также 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 исследования – 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 ИССЛЕДОВАНИЙ

С мая 2010 по октябрь 2011 года на базе урологических отделений ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и МУ «ГКБ г. Жуковский» проведено сравнительное проспективное плацебо-неконтролируемое нерандомизированное 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.

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 х 3 раза в сутки), а также дополнительное назначение «Пролит-Септо» в дозировке 2 капсулы трижды в сутки.

Контрольная схема включала назначение только спазмолитиков и анальгетиков (дротаверин 40 мг х 3 раза в сутки).

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

Критериями невключения пациента в исследование были: обструкция единственно-функционирующей почки; диагностированная аномалия мочеочника; диагностированная выраженная патология позвоночника; оперативное лечение верхних мочевых путей в анамнезе; выраженная дилатация верхних мочевых путей; некупирующийся приступ почечной колики; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; выраженная степень снижения скорости клубочковой фильтрации (менее 30мл/мин/1,73м²); 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 коли-

чественных 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 также 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 на достижение самостоятельного отхождения конкрементов использовано построение однофакторной и многофакторной логистической регрессионной модели Cox (Statistical Package for Social Sciences, version 15, SPSS, Chicago, IL). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов в зависимости от локализации конкрементов в мочеочнике в обеих группах лечения было сходным (Табл.1). Наиболее часто конкременты локализовались в дистальной части мочеочника – 54 пациента (79%).

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

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%)

Анализ лечения пациентов с конкрементами дистального отдела мочеочника продемонстрировал следующее. При сравнении полученных кривых (Рис.1) выявлено, что общая вероятность отхождения конкрементов, локализованных в дистальной части мочеочника, была

достоверно выше в группе пациентов, получавших «Пролит-Септо», по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию (85% против 66%, соответственно; $p = 0,02$).

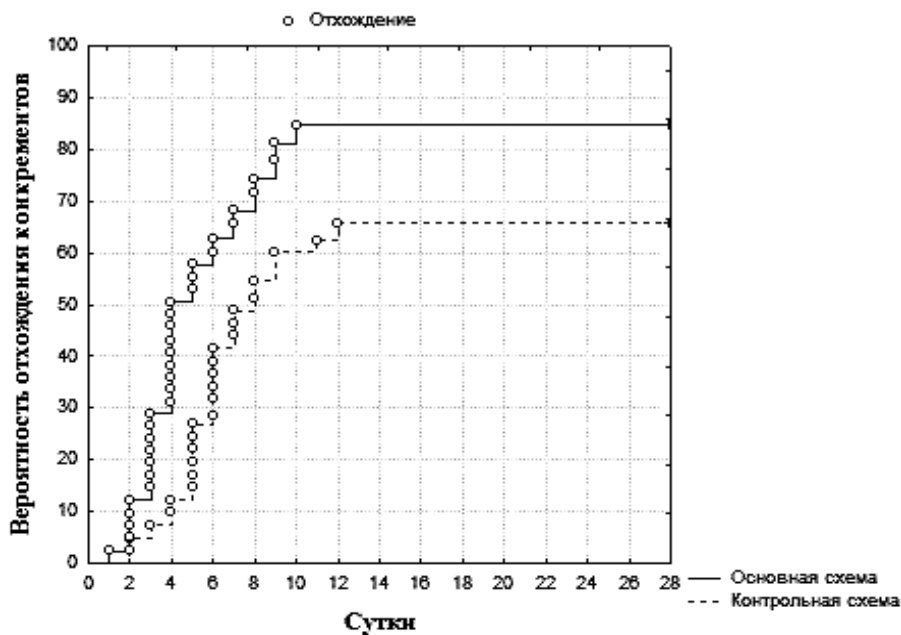


Рис.1. Общая вероятность отхождения конкрементов дистального отдела мочеточника в зависимости от используемой схемы лечения

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 боли 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.

□ Основная схема лечения ■ Контрольная схема лечения

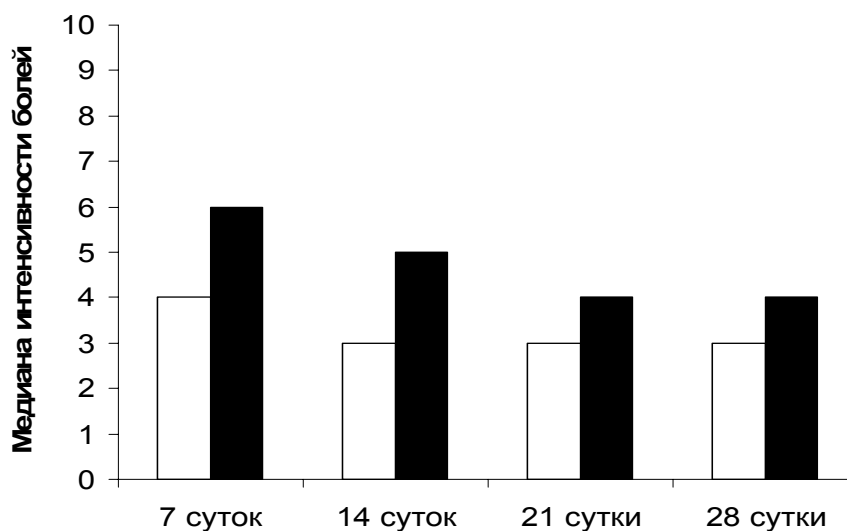


Рис.2. Сравнительная оценка болевой интенсивности на фоне двух схем лечения при камнях дистального отдела мочеточника

Результаты лечения пациентов с камнями проксимальной локализации продемонстрировали следующее. Оценка общей вероятности миг-

рации конкрементов в дистальный отдел мочеточника на фоне использования консервативной терапии продемонстрировала тенденцию в поль-

зу 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 дис-

тальный отдел мочеточника (Рис.3) у пациентов, получавших лечение по основной схеме, составила 6 суток, в то время как во второй группе мы не отмечаем достижения этого показателя.

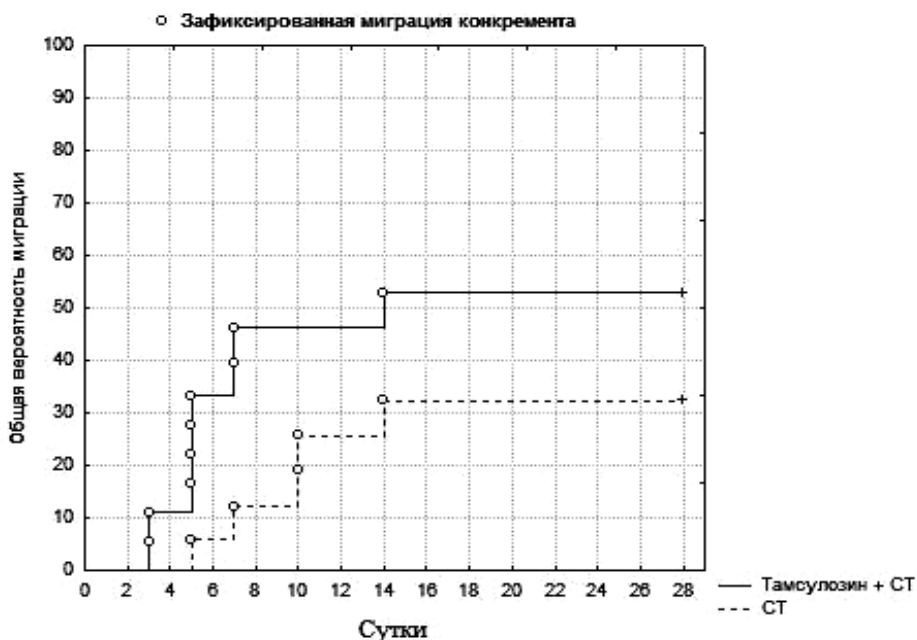


Рис.3. Общая вероятность миграции конкрементов в дистальный отдел мочеточника в обеих группах

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

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 кон-

кремента, но в тоже время доступны для медикаментозного воздействия, относят отек стенки мочеточника, спазм мочеточника и мочевую инфекцию. Основным 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 [8].

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

Предупреждение развития повторных болевых приступов и снижение общего диском-

форта на фоне миграции достигается за счет блокирования чрезмерной перистальтической ак-

тивности гладкой мускулатуры мочеточника и снижения проведения болевой импульсации по афферентным волокнам к центрам болевой чувствительности, локализованным 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, 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 конкреентах мочеточника основан на снятии спазма и усилении сократительной активности мочевых путей за счет стимуляции диуреза. Также 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 5мм от 30 до 70%, а свыше 5мм – 28-33% [1,11,12].

В качестве сравнения мы применяли широко распространенный спазмолитик – дротаверин (Но-шпа), действие которого связано 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 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» был так же отмечен хороший контроль болевой симптоматики. Назначение препарата способствовало меньшей интенсивности болевых приступов и частоте 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 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 свидетельствуют о том, что 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.

ВЫВОДЫ

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

Список литературы

1. 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.
2. Аляев Ю.Г. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. / Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов, М.А. Газимиев. – М.: Р.Валента, 2001. – 192с.
3. Алексеенко В.А. Опыт сочетанного консервативного лечения больных уролитиазом. / В.А. Алексеенко. – Материалы 4-го Всес. Съезда урологов. – М., 1990. – С.130-131.
4. Бакунц С.А. Вопросы физиологии мочеточников. / С.А Бакунц. – Л., 1970. – 149с.
5. Белый Л.Е. Нарушения уродинамики при острой обструкции верхних мочевых путей: Научно-практическое пособие. / Л.Е. Белый. – Средневолжский научный центр, 2003. – 35с.
6. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии, их лечение и профилактика. / Автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.40 / Д.А. Бешлиев – М., 2003. – 43с.
7. Hartrick C.T. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? / Hartrick C., Kovan J., Shapiro S. – Pain. Pract., 2003. – Vol. 3. – №4. – P.310-316.
8. Griffiths D. 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. / D. Griffiths. – Neurourol. Urodyn., 1983. – Vol.2. P.167-177.
9. The effect of acute obstruction on ureteral function. / [Crowley A., Byrne J., Vaughan Jr.E., Marion D.]. – 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. Эффективность применения «Пролита» у больных с мочекаменной болезнью. / М.Э. Ситдыкова, М.Ф. Кузьмина. – Урология, 2006. – №3 С.57-61.
12. Ткачук В.Н. Возможности фитотерапии в лечении больных с камнями мочеточников. / В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, В.Я. Дубинский. – Урология, 2009. – №3. – С.13-15.

Реферат

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ПРОЛІТ-СЕПТО» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ КАМЕНІВ СЕЧОВОДУ

В.В. Дутов, Д.В. Попов, А.А. Румянцев, Л.М. Колобова, Д.В. Романов, А.Б. Соболевський

З травня 2010 по жовтень 2011 року на базі урологічних відділень ДУ МОНДКІ ім. М.Ф. Володимирського й МУ «МКЛі м. Жуковський» проведено порівняльне проспективне плацебо-неконтрольоване нерандомізоване дослідження, яке включало 68 пацієнтів з поодинокими діагностованими конкрементами різних відділів сечоводу. Консервативна терапія проводилась з використанням двох схем лікування: основної і контрольної. Основна схема включала призначення стандартної терапії – спазмолітиків й анальгетиків (дротаверин 40мг х 3 рази на добу), а також додаткове призначення «Проліт-Септо» у дозуванні 2 капсули тричі на добу. Контрольна схема включала призначення тільки спазмолітиків й анальгетиків (дротаверин 40мг х 3 рази на добу). Загальна ймовірність відходження

Summary

«PROLIT-SEPTO» IN COMPLEX TREATMENT OF URETERAL STONES

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

68 patients with single stone of ureter were included in prospective, non-placebo controlled, non randomized investigation. 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 the first group (85% vs 66%, $p=0.02$). The main trend of stone migration from proximal to distal part of ureter were also higher in the first group (52% vs 32%, $p=0.17$). Inclusion of «Prolit-septo» in treatment regimen increased the possibility of stone expulsion in 4.11 times.

Key words: ureteral stones, medical treatment, «Prolit-Septo».

конкрементів, локалізованих в дистальній частині сечоводу, була достовірно вище в групі пацієнтів, які отримували «Проліт-Септо», в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію (85% проти 66%, відповідно; $p = 0,02$). Загальна вірогідність міграції проксимальних конкрементів в дистальний відділ сечоводу на фоні використання основної схеми лікування склала 52% проти 32% – в контрольній ($p = 0,17$). Як однофакторний, так і багатофакторний аналіз моделі пропорційних ризиків продемонстрував, що включення у терапію препарату «Проліт-Септо» призводило до збільшення ризику відходження конкременту з дистального відділу сечоводу. Характер застосованої терапії прямо впливав на ризик відходження конкрементів, підвищуючи вірогідність раннього настання цієї події. Включення у схему лікування препарату збільшувало вірогідність відходження конкременту в 4,11 рази.

Ключові слова: камені сечоводу, медикаментозне лікування, «Проліт-Септо».