

# Динамика клинического течения камней проксимального отдела мочеточника и эффективность силодозина как камнеизгоняющей терапии после дистанционной ударно-волновой литотрипсии

**И.И. Белоусов<sup>1</sup>, Яссине Акеф Мааруф<sup>1,2</sup>, М.И. Коган<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> NMC Specialty Hospital. Дубаи, Объединенные Арабские Эмираты

## Сведения об авторах:

Белоусов И. И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии андрологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации; e-mail: belrost\_dept@mail.ru

Belousov I.I. – Dr. Sc., professor of Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric urology-andrology of Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Rostov State Medical University; e-mail: belrost\_dept@mail.ru

Яссине А.М. – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии андрологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Врач-уролог медицинского центра "NMC Specialty Hospital". Дубаи, Объединенные Арабские Эмираты

Yassine A.M. – graduate student of Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric urology-andrology of Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Rostov State Medical University. Doctor-urologist of the medical center "NMC Specialty Hospital". Dubai, United Arab Emirates

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Заслуженный деятель науки РФ

Kogan M. I. – Dr. Sc., professor, head of Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric urology-andrology of Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Rostov State Medical University

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что альфа-блокаторы (АБ) способствуют облегчению самостоятельного отхождения камней мочеточника размером более 5 мм независимо от их локализации [1-4]. В то же время считается, что почти все мелкие камни мочеточника (менее 5 мм) могут легко отойти самостоятельно без медикаментозной поддержки и именно в этой группе больных польза от применения АБ сомнительна или минимальна [5]. В нескольких систематических обзорах и метаанализах, в том числе Т. Campshroer и соавт. и J.M. Hollingsworth и соавт. было установлено, что шанс отхождения камней при лечении АБ повышается на 48 – 54% по сравнению с контролем [6,7].

Вместе с тем хорошо известно крупное рандомизированное контролируемое методологически строгое по дизайну исследование, выполненное

в Великобритании R. Pickard и соавт. на 1136 пациентах, поставившее под сомнение концепцию камнеизгоняющей лекарственной терапии с помощью АБ [8]. Однако последовавший за этим метаанализ указал на причины расхождения результатов и, опираясь на результаты 55 хорошо спланированных исследований, подтвердил, что АБ, конечно, помогают не всем пациентам, но они эффективны для лечения больных с камнями размером более 5 мм [7].

По данным нескольких метаанализов весьма важная роль придается применению АБ и после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) с целью ускорения самостоятельного отхождения камней и снижения необходимости в анальгетиках [9-11]. Практически все селективные АБ были изучены с целью литокинетической терапии после ДУВЛ [12,13], но большинство исследований все же было проведено с тамсулозином [2,14,15]. При этом речь шла о применении АБ непосредственно сразу

после ДУВЛ. Кроме того, в большей части исследований анализировались исключительно результаты терапии камней дистального отдела мочеточника [11,16,17].

Вместе с тем клиническая практика показала, что ДУВЛ наиболее целесообразна при камнях проксимального отдела мочеточника [18-20]. Поэтому важно определить значимость терапии АБ после ДУВЛ именно при такой локализации камней. Более того, остается неопределенной целесообразность использования АБ при клинически «скрытых» остаточных камнях мочеточника после ДУВЛ. Не установлена и эффективность суперселективного АБ силодозина с целью литокинетической терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДУВЛ выполнена 34 пациентам с рентген-позитивными камнями проксимального отдела мочеточника. Лечение проведено в урологическом отделении NMC Spe-

cialty Hospital (Дубай, Объединенные Арабские Эмираты) при помощи урологической системы Modularis (Siemens), функционирующей на электромагнитном принципе генерации ударных волн. Для локализации конкрементов использовали как рентгеновскую (SIREMOBIL Iso C, Siemens), так и ультразвуковую (G20, Siemens) системы визуализации. Применяли от одного до трех сеансов ДУВЛ с последующим наблюдением за пациентом. Окончательную оценку эффективности ДУВЛ осуществляли через 90 дней. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов мочевой системы в нативном режиме производили в каждом случае для определения уровня калькулезной обструкции, размера и плотности камня перед ДУВЛ и через три месяца после ее проведения.

По результатам последнего МСКТ 19 пациентам была проведена медикаментозная терапия Силодозинном в дозе 8 мг 1 раз в сутки ежедневно утром на протяжении 14 суток.

Клиническая характеристика пациентов и камней представлена в таблице 1.

Статистический анализ результатов исследований проведен непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft 10). Распределение показателей представлено в виде медианы (Me), первого (LQ) и третьего (UQ) квартилей, указаны минимальные и максимальные параметры величин (в тексте представлено как Me [LQ; UQ], мин - макс). Статистическую значимость различий признаков между двумя зависимыми переменными определяли W-тестом Вилкоксона, между

независимыми переменными оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Корреляционные связи признаков рассчитывали методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Самостоятельное отхождение камней из проксимального отдела мочеточника после ДУВЛ произошло у 15 (44,1%) пациентов в течение 12,0 [7,5; 16,0] дней. Эти пациенты от тех, что вошли в исследование, отличались более молодым возрастом (34 против 38 лет), более высокой частотой рецидивов мочекаменной болезни (МКБ) (46,7 против 42,1%) и более высокой долей среди них «камневыделителей» (40,0 против 21,1%), меньшей

Таблица 1. Характеристика пациентов и камней

| Параметры                                      | Все пациенты (n=34)                  | Пациенты с самостоятельным отхождением камней (n=15) | Пациенты с отсутствием эффекта от ДУВЛ (n=19) | Пациенты с отхождением резидуальных камней на фоне Силодозина (n=13) | Пациенты без эффекта после приема Силодозина (n=6) |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Пол (мужчины / женщины)                        | 79,4% / 20,6%                        | 73,3% / 26,7%  | 84,2% / 15,8%                                 | 92,3% / 7,7%   | 66,7% / 33,3%                                      |
| Возраст, лет                                   | 36,5 [28,0; 45,0]<br>24 - 52         | 34,0 [27,0; 47,0]<br>24 - 49                         | 38,0 [28,0; 45,0]<br>28 - 52                  | 38,0 [34,0; 42,0]<br>28 - 52   | 35,0 [28,0; 46,0]<br>28 - 47                       |
| Камень справа / слева                          | 47,1% / 52,9%                        | 26,7% / 73,3%  | 63,2% / 36,8%                                 | 69,2% / 30,8%  | 50,0% / 50,0%                                      |
| Частота рецидива МКБ                           | 44,1%                                | 46,7%  | 42,1%   | 46,2%  | 33,3%  |
| Частота «камневыделителей»                     | 29,4%                                | 40,0%  | 21,1%   | 30,8%  | 0%   |
| Длительность текущего эпизода МКБ до ДУВЛ, дни | 21,0 [15,0; 30,0]<br>5 - 120         | 21,0 [16,0; 30,0]<br>5 - 120                         | 21,0 [10,0; 30,0]<br>5 - 90                   | 21,0 [10,0; 30,0]<br>5 - 90  | 24,5 [15,0; 28,0]<br>7 - 30                        |
| Частота дилатации ВМП                          | 82,4%                                | 80,0%  | 84,2%   | 92,3%  | 66,7%  |
| Частота хронической ИМП                        | 26,5%                                | 13,3%  | 36,8%   | 38,5%  | 33,3%  |
| Частота боли до ДУВЛ                           | 85,3%                                | 100,0%   | 73,7%   | 69,2%  | 83,3%  |
| Боль: постоянная / периодическая до ДУВЛ       | 27,6% / 72,4%                        | 13,3% / 86,7%  | 31,6% / 68,4%                                 | 55,5% / 44,5%  | 20,0% / 80,0%                                      |
| Интенсивность боли по ВАШ до ДУВЛ, баллы       | 4,0 [3,0; 6,0]<br>1 - 8              | 4,0 [3,0; 5,0]<br>2 - 8                              | 5,0 [4,0; 6,0]<br>1 - 8                       | 6,0 [5,0; 7,0]<br>3 - 8  | 4,0 [3,0; 4,0]<br>1 - 6                            |
| Размер камня до ДУВЛ, мм                       | 12,0 [10,0; 16,0]<br>7 - 24          | 11,0 [9,5; 13,0]<br>7 - 22                           | 14,0 [11,0; 18,0]<br>8 - 24                   | 11,0 [11,0; 17,0]<br>8 - 24  | 17,0 [14,0; 19,0]<br>10 - 23                       |
| Размер камня менее 10 мм                       | 8,0 [8,0; 10,0]<br>8 - 10            | 7,5 [7,3; 7,8]<br>7 - 8                              | 8,0 [8,0; 8,0]<br>8 - 8                       | 8,0 [8,0; 8,0]<br>8 - 8  | -  |
| Частота камней менее 10 мм                     | 14,7%                                | 13,3%  | 5,2%  | 7,7%   | 0%   |
| Размер камня от 10 до 15 мм                    | 11,0 [10,0; 13,0]<br>7 - 15          | 11,0 [10,0; 13,0]<br>7 - 15                          | 11,0 [11,0; 11,0]<br>10 - 14                  | 11,0 [11,0; 11,0]<br>10 - 14   | 12,0 [11,0; 13,0]<br>10 - 14                       |
| Частота камней от 10 до 15 мм                  | 55,9%                                | 80,0%  | 47,4%   | 53,8%  | 33,3%  |
| Размер камня более 15 мм                       | 18,5 [17,0; 22,0]<br>16 - 24         | 22,0 [22,0; 22,0]<br>22 - 22                         | 18,0 [17,0; 22,0]<br>16 - 24                  | 18,0 [17,0; 22,0]<br>16 - 24   | 18,5 [17,5; 20,0]<br>16 - 23                       |
| Частота камней более 15 мм                     | 29,4%                                | 6,7%   | 47,4%   | 38,5%  | 66,7%  |
| Плотность камня до ДУВЛ, Ед НУ                 | 790,0 [460,0; 1000,0]<br>3241 - 1520 | 980,0 [798,0; 1158,0]<br>558 - 1687                  | 1146,0 [896,0; 1270,0]<br>629 - 1520          | 1008,0 [896,0; 1150,0]<br>682 - 1380                                 | 1275,0 [1180,0; 1420,0]<br>629,0 - 1520            |

Примечание: ВМП – верхние мочевые пути, ИМП – инфекция мочевых путей, Ед НУ – единицы Хаунсфилда

частотой инфекции мочеполовых путей (ИМП) (13,3 против 36,8%), но более высокой частотой почечных коликов (100,0 против 73,7%). Камни в этой подгруппе пациентов отличались от камней исходной группы меньшими размерами малых (<10 мм) камней (7,5 [7,3; 7,8] против 8,0 [8,0; 10,0] мм), более низкой частотой камней >15 мм (6,7 против 29,4%), но в то же время камни имели большую плотность в сравнении с медианой исходной плотности (980,0 [798,0; 1158,0] против 790,0 [460,0; 1000,0] ед. НУ). Все межгрупповые различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

К концу третьего месяца наблюдения после ДУВЛ судьба камней у 19 больных оставалась неизвестной, не было замечено отхождения камней, не было повторов почечной колики, хотя время от времени 47,4% пациентов испытывали поясничные боли. Контрольные МСКТ у всех 19 больных обнаружили “скрытые”, т.е. резидуальные камни мочеточника.

Пациенты с неотшедшими камнями в течение трех месяцев после ДУВЛ достоверно отличались от пациентов с отошедшими кам-

нями большим возрастом (38,0 [28,0; 45,0] против 34,0 [27,0; 47,0] лет), преимущественно правосторонней локализацией камней (63,2 против 26,7%), вдвое меньшей долей “камневыделителей” (21,1 против 40,0%), большей частотой ИМП (36,8 против 13,3%), большей интенсивностью боли (5,0 [4,0; 6,0] против 4,0 [3,0; 5,0] баллов), достоверно большими размерами камня (14,0 [11,0; 18,0] против 11,0 [9,5; 13,0] мм), в том числе более высокой частотой камней > 15 мм (47,4 против 6,7%) и большей плотностью камня (1146,0 [896,0; 1270,0] против 980,0 [798,0; 1158,0] ед. НУ).

Применение силодозина у 19 больных привело к отхождению камней в течение 8,0 [6,0; 11,0] дней у 13 (68,4%) больных. Среди этих больных доминировали мужчины, имеющие в 92,3% случаев выраженную дилатацию верхних мочевых путей (ВМП), более частую ИМП, чем в исходной группе и испытывавшие наиболее высокий уровень боли до ДУВЛ.

Характеристика камней через 3 месяца после ДУВЛ, отошедших и неотшедших на фоне терапии силодозином, представлена в таблице 2.

Исходные медианы размеров камней в двух подгруппах достоверно не различаются, хотя неотшедшие камни крупнее отошедших. Размеры камней в 2-х подгруппах через 3 месяца после ДУВЛ различаются достоверно ( $p = 0,006$ ). Имеются и статистически значимые различия в плотности камней как до ДУВЛ, так и через три месяца после неё. Таким образом, камни, отошедшие после терапии АБ, имеют значительно меньшие размеры и меньшую плотность, чем камни неотшедшие.

Нами установлено, что пациенты с отошедшими камнями после ДУВЛ и АБ и сами камни имеют достоверные сильные и очень сильные коррелятивные связи по следующим параметрам:

1. Возраст пациента – количество дней до отхождения камня после терапии АБ ( $r = -0,585$ );
2. Длительность заболевания МКБ до ДУВЛ – количество эпизодов МКБ ( $r = 0,864$ );
3. Длительность заболевания МКБ до ДУВЛ – частота камней размером > 15 мм ( $r = 0,700$ );
4. Длительность заболевания

Таблица 2. Характеристика камней через 3 месяца после ДУВЛ, отошедших и неотшедших на фоне терапии силодозином

| Параметры                                      | Пациенты с отсутствием эффекта от ДУВЛ (n – 19) | Пациенты с отхождением резидуальных камней на фоне Силодозина (n – 13) | Пациенты без эффекта после приема Силодозина (n – 6) | U-критерий Манна-Уитни, p | W-критерий Вилкоксона, p | W-критерий Вилкоксона, p | W-критерий Вилкоксона, p |
|--|---|--|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Подгруппы                                      | 1   | 2  | 3  | 1-2 / 1-3 / 2-3           | 1                        | 2                        | 3                        |
| Возраст, лет                                   | 38,0 [28,0; 45,0]<br>28 – 52                    | 38,0 [34,0; 42,0]<br>28 – 52   | 35,0 [28,0; 46,0]<br>28 – 47                         | 0,91 / 0,88 / 0,83        | –                        | –                        | –                        |
| Длительность текущего эпизода МКБ до ДУВЛ, дни | 21,0 [10,0; 30,0]<br>5 – 90                     | 21,0 [10,0; 30,0]<br>5 – 90  | 24,5 [15,0; 28,0]<br>7 – 30                          | 0,97 / 0,98 / 0,97        | –                        | –                        | –                        |
| Интенсивность боли по ВАШ до ДУВЛ, баллы       | 5,0 [4,0; 6,0]<br>1 – 8                         | 6,0 [5,0; 7,0]<br>3 – 8  | 4,0 [3,0; 4,0]<br>1 – 6                              | 0,40 / 0,22 / 0,04        | –                        | –                        | –                        |
| Размер камня до ДУВЛ, мм                       | 14,0 [11,0; 18,0]<br>8 – 24                     | 11,0 [11,0; 17,0]<br>8 – 24  | 17,0 [14,0; 19,0]<br>10 – 23                         | 0,65 / 0,48 / 0,32        | –                        | –                        | –                        |
| Размер камня менее 10 мм                       | 8,0 [8,0; 8,0]<br>8 – 8                         | 8,0 [8,0; 8,0]<br>8 – 8  | –  | –                         | –                        | –                        | –                        |
| Размер камня от 10 до 15 мм                    | 11,0 [11,0; 11,0]<br>10 – 14                    | 11,0 [11,0; 11,0]<br>10 – 14   | 12,0 [11,0; 13,0]<br>10 – 14                         | 1,00 / 1,00 / 1,00        | –                        | –                        | –                        |
| Размер камня более 15 мм                       | 18,0 [17,0; 22,0]<br>16 – 24                    | 18,0 [17,0; 22,0]<br>16 – 24   | 18,5 [17,5; 20,0]<br>16 – 23                         | 1,00 / 1,00 / 1,00        | –                        | –                        | –                        |
| Размер камня через 3 месяца после ДУВЛ         | 7,0 [6,0; 13,0]<br>4 – 16                       | 6,0 [6,0; 7,0]<br>4 – 8  | 14,5 [11,5; 16,0]<br>10 – 16                         | 0,21 / 0,08 / 0,01        | 0,00                     | 0,02                     | 0,11                     |
| Плотность камня до ДУВЛ, Ед НУ                 | 1146,0<br>[896,0; 1270,0]<br>629 – 1520         | 1008<br>[896; 1150]<br>682 – 1380                                      | 1275<br>[1180; 1420]<br>629 – 1520                   | 0,40 / 0,18 / 0,05        | –                        | –                        | –                        |
| Плотность камня через 3 месяца после ДУВЛ      | 790,0<br>[460,0; 1000,0]<br>324 – 1520          | 500,0<br>[460,0; 830,0]<br>324 – 900                                   | 1115,0<br>[1000,0; 1300,0]<br>480 – 1520             | 0,24 / 0,04 / 0,01        | 0,00                     | 0,00                     | 0,04                     |

МКБ до ДУВЛ – размер камня через три месяца после ДУВЛ ( $r = -0,661$ );

5. Количество эпизодов МКБ до ДУВЛ – размер камня через три месяца после ДУВЛ ( $r = -0,505$ );

6. Длительность течения текущего эпизода МКБ до ДУВЛ – сила боли ( $r = -0,920$ );

7. Длительность течения текущего эпизода МКБ до ДУВЛ – плотность камня до ДУВЛ ( $r = -0,617$ );

8. Размер камня до ДУВЛ – размер камня после ДУВЛ ( $r = 0,864$ );

9. Размер камня до ДУВЛ – количество дней лечения АБ с отхождением камня ( $r = 0,925$ );

10. Плотность камня до ДУВЛ – размер и плотность камня через 3 месяца после ДУВЛ ( $r = 0,767$  и  $0,572$  соответственно).

Среди пациентов с камнями, не отошедших после терапии АБ, обнаруживаются статистически значимые очень сильные и высокие позитивные коррелятивные связи:

1. Длительность заболевания МКБ до ДУВЛ – количество эпизодов МКБ до ДУВЛ ( $r = 0,853$ );

2. Сила боли до ДУВЛ – размер камня до ДУВЛ ( $r = 0,975$ );

3. Плотность камня до ДУВЛ – плотность камня через 3 месяца после ДУВЛ ( $r = 0,829$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейший результат настоящего исследования заключается в том, что использование экспульсивной терапии с силодозином при “скрытых” резидуальных камнях через три месяца после ДУВЛ камней проксимального отдела мочеточника способствует спонтанному, т.е. без инвазии, отхождению их у 68,4% больных в течение 14 дней терапии. Таким образом, можно с уверенностью предположить, что 3-х месячное пребывание камней в мочеточнике у большинства больных не сопровождается развитием обструкции в зоне камня. Конечно, следует обратить внимание на то, что ДУВЛ привела к уменьшению размеров и плотности камней. При

этом все камни из проксимального отдела мигрировали в средний (23,1%) и дистальный (76,9%) отделы мочеточника. Так или иначе, но инвазивное лечение в виде уретероскопии было применено только в случаях, когда экспульсивная терапия не дала эффекта.

Наши данные по эффективности экспульсивной терапии АБ подтверждают результаты исследования J.S. Furuk и соавт., доказавших, что именно у больных с размерами камней 5-10 мм имеется целесообразность использования АБ [21]. При этом мы полагаем, что неотошедшие камни размерами 14,5 [11,5; 16,0] мм следовало бы изначально подвергать уретероскопии без использования экспульсивной терапии. Что касается выбора АБ для такой терапии, то подавляющее большинство исследований были проведены с тамсулозином [22-24], с использованием силодозина имеются лишь единичные работы [25-27], показавшие более высокую частоту отхождения камней мочеточника по сравнению с плацебо.

Как известно, эффекты АБ при экспульсивной терапии связаны с расслаблением гладких мышц мочеточника в результате соединения АБ с  $\alpha$ -адренергическими рецепторами в области камня. Хотя указанные рецепторы в основном сконцентрированы в дистальном отделе мочеточника [28], рядом других исследователей показано, что они присутствуют по всей длине мочеточника [29,30].

Итак, использованный в нашем исследовании силодозин, оказывая свое действие по всей протяженности мочеточника, может быть применен и при камнях среднего отдела мочеточника. Таким образом, наше исследование показывает, что при клинически “скрытых” резидуальных камнях мочеточника после ДУВЛ немедленное применение уретероскопии может оказаться чрезмерной реакцией, так как попытка применения АБ в значительной части случаев при камнях 5-10 мм приведет к спонтанному отхожде-

нию камня и позволит избежать хирургического удаления и связанных с ним рисков.

Наши данные по использованию ДУВЛ при камнях проксимального отдела мочеточника позволяют предположить, что факторы, связанные с состоянием пациента, могут влиять на эффекты ДУВЛ и литокINETической терапии. Так, чем старше возраст пациента, тем быстрее происходит спонтанное отхождение камней после старта терапии АБ. Чем дольше страдает пациент МКБ до применения ДУВЛ и чем больше у него было эпизодов почечных колик, тем меньше у него размер камня через три месяца после ДУВЛ. Чем длительнее текущий эпизод камня мочеточника, тем слабее боль. В то же время сила боли прямо коррелирует с размером камня. Прямая корреляция имеется между исходными размерами камней и размером камня после ДУВЛ, а также со сроками отхождения камня при терапии АБ.

Кроме того, на наш взгляд, могут иметь значения для результатов ДУВЛ и терапии АБ такие факторы, как пол, этническое происхождение пациента, его интересы и предпочтения в отношении оценки рисков задержки камня в мочеточнике после ДУВЛ в сравнении с неотложной уретероскопией, прямыми и косвенными затратами на повторную визуализацию, но эти вопросы остаются без ответа в нашем исследовании и требуют крупных проспективных исследований.

Вместе с тем, результаты нашего исследования не соответствуют рекомендациям Европейской урологической ассоциации, указывающим что для камней проксимального отдела мочеточника оптимальным выбором и первой линией лечения является ДУВЛ, но в то же время подтверждают практические советы этой организации о необходимости повторной визуализации для контроля положения камня в мочеточнике и оценки гидронефроза после ДУВЛ. ■

## ВЫВОДЫ

1. Самостоятельное отхождение камней после ДУВЛ при их локализации в проксимальном отделе мочеточника происходит в ближайшие 12 дней у менее, чем у половины больных при размерах камня 11,0 мм;

2. ДУВЛ во всех случаях приводит к уменьшению размеров и

плотности камней, однако большая их часть остается в мочеточнике на протяжении трех месяцев, мигрируя в его средний и дистальный отделы;

3. Имеются обширные статистически значимые коррелятивные связи статуса пациента (возраст, пол и др.), клинического течения МКБ, характеристик камня проксимального отдела мочеточника с эф-

фективностью ДУВЛ и терапией АБ в отдаленном периоде после литотрипсии;

4. При наличии в отдаленном периоде после ДУВЛ проксимального резидуального уретеролитиаза медикаментозная терапия силодозином эффективна при их размерах исключительно не больше 8 мм и локализации в среднем и дистальном отделах мочеточника. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, уретеролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, альфа-блокаторы, литокинетическая терапия.

**Key words:** urolithiasis, ureterolithiasis, remote shock wave lithotripsy, alpha blockers, lithokinetic therapy.

### Резюме:

*Введение:* Существующими клиническими рекомендациями Российского общества урологов, а также Европейской и Американской урологических ассоциациями определено, что проводимая камнеизгоняющая терапия с использованием альфа-блокаторов во время или непосредственно после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) уретеролитиаза способствует достоверному повышению уровня спонтанной элиминации конкремента в сравнении с монотерапией ДУВЛ. В то же время остается нерегламентированным ведение больных, перенесших ДУВЛ, у которых не зафиксировано отхождение камней в отдаленном периоде, не имеющих или имеющих минимальные клинические симптомы.

*Материалы и методы.* Исследовано 34 пациента с проксимальным уретеролитиазом, перенесших ДУВЛ. Окончательная оценка эффективности литотрипсии проведена через 90 дней после завершения лечения. Пациенты разделены на группы по эффективности ДУВЛ. При наличии резидуальных камней больные дополнительно принимали альфа-блокатор силодозин в терапевтической дозировке на протяжении двух недель. Статистический анализ проведен непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc).

*Результаты.* Применение ДУВЛ при проксимальном уретеролитиазе способствовало элиминации конкрементов только у 44,1% пациентов в течение ближайших 12 дней. При этом все проксимальные резидуальные камни были подвержены миграции в средний (23,1%) и дистальный (76,9%) отделы мочеточника. При этом во всех случаях достигнуто уменьшение размеров и плотности конкрементов. У остальных пациентов дополнение ДУВЛ экспульсивной терапией силодозином через 3 месяца после основного лечения позволило достичь спонтанного отхождения камней в 68,4% наблюдений. Литокинетическая терапия силодозином в отдаленном периоде после ДУВЛ проксимального уретеролитиаза была эффективна при размерах резидуальных камней не больше 8 мм и при их локализации в среднем и дистальном отделах мочеточника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### The dynamics of urinary stone disease of the proximal ureter and the effectiveness of silodosin for treatment of urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy

I.I. Belousov, Yassine Akef Maaruf, M.I. Kogan

*Introduction.* According to the clinical recommendations of the Russian society of urologists and of the European and American urological associations, it was determined that the therapy aimed at removal of urinary stones combined with application of alpha-blockers during or immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) promotes the significant increase of the level of spontaneous concretum elimination, compared to ESWL monotherapy in patients with urolithiasis. Meanwhile, there are still no regulations for treating patients, who received ESWL and did not have discharge of stones afterwards but did not have any clinical symptoms or had minor ones.

*Materials and methods.* The study included 34 patients with proximal ureteral urolithiasis, who received ESWL. The final valuation of the effectiveness of lithotripsy was conducted 90 days after the termination of treatment. The patients were divided into groups with relation to the effectiveness of ESWL. Those patients who had residual stones, additionally received silodosin (an alpha-blocker) during two weeks at therapeutic dose. Statistical analysis was performed with Statistica 10 software pack (StatSoft Inc) using nonparametric methods.

*Results.* Application of ESWL for treating patients with proximal ureteral urolithiasis promoted concretum elimination only in 44.1% of patients during the first 12 days. At the same time, all proximal stones migrated to the middle (23.1%) and distal (76.9%) parts of the ureter. In all cases we managed to result in the decrease of the size and density of the concretions. In other patients, who received silodosin expulsive therapy 3 months after ESWL, it was possible to achieve spontaneous discharge of stones in 86.4% of observations. Lithokinetic therapy consisting of silodosin administration was effective in the long term for treating patients, who underwent ESWL of proximal ureteral urolithiasis, if the sizes of residual stones were less than 8 mm and if they were localized in the middle and distal parts of the ureter.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius HG, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol* 2009;56(3):455-71. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.012
2. McClinton S, Starr K, Thomas R, McLennan G, McPherson G, McDonald A, et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalized adults (SUSPEND), a multicentre, placebo-controlled, randomized trial of a calcium-channel blocker (nifedipine) and an  $\alpha$ -blocker (tamsulosin): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:238. doi: 10.1186/1745-6215-15-238
3. Preminger GM, Bell JR, Nakada SY. Medical expulsive therapy is useful for urinary calculi. *J Urol* 2016;195(3):554-6. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.066.
4. Van Asseldonk B, Elterman DS. Medical expulsive therapy for ureteric colic: new hard evidence: Commentary on: medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Urology* 2015;86(4):649-50. doi: 10.1016/j.urology.2015.06.030.
5. Türk C, Petfik A., Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):468-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.
6. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD008509. doi: 10.1002/14651858.CD008509.pub2
7. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, Sukumar S, Yan P, Kuntz GM, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i6112. doi: 10.1136/bmj.i6112.
8. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Kilonzo M, Lam T, Thomas R, et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalised adults: a multicentre, placebo-controlled, randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of a calcium channel blocker (nifedipine) and an alpha-blocker (tamsulosin) (the SUSPEND trial). *Health Technol Assess* 2015;19(63):vii-viii, 1-171. doi: 10.3310/hta19630.
9. Петров С.Б., Король В.Д., Новиков Р.В., Харченко П.В., Бровкин С.С. Применение тамсулозина (Сонизина) у пациентов после дистанционной нефролитотрипсии. *PMЖ* 2009;17(12):850-852.
10. Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, Galatioto GP, Angelucci A, Castellani D, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology* 2005;66(1):24-8.
11. Schuler TD, Shahani R, Honey RJ, Pace KT. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2009;23(3):387-93. doi: 10.1089/end.2008.0216.
12. Chen K, Mi H, Xu G, Liu L, Sun X, Wang S, et al. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endourol* 2015; 29(10): 1166-76. doi: 10.1089/end.2015.0098.
13. Kroczak T, Scotland KB, Chew B, Pace KT. Shockwave lithotripsy: techniques for improving outcomes. *World J Urol* 2017 Jun 12. doi: 10.1007/s00345-017-2056-y. [Epub ahead of print]
14. Lu Z, Dong Z, Ding H, Wang H, Ma B, Wang Z. Tamsulosin for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis of a randomized controlled trial. *Urol Int* 2012; 89(1): 107-15. doi: 10.1159/000338909.
15. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9991):341-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60933-3.
16. Дутов В.В., Попов Д.В., Румянцев А.А., Пашенко В.Б. Применение  $\alpha$ 1-адреноблокаторов в лечении больных с камнями мочеочочника. *Урология* 2012;(5):13-17.
17. Demirbas M, Samli M, Karalar M, Kose AC. Extracorporeal shockwave lithotripsy for ureteral stones: twelve years of experience with 2836 patients at a single center. *J Urol* 2012;9(3):557-61.
18. Elkholy M.M, Ismail H, Abdelkhalik MA, Badr MM, Elfeky MM. Efficacy of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Using Dornier SII in Different Levels of Ureteral Stones. *Urology Annals* 2014;6(4):346-351. doi: 10.4103/0974-7796.141003.
19. Cho KS, Jung HD, Ham WS, Chung DY, Kang YJ, Jang WS, et al. Optimal Skin-to-Stone Distance Is a Positive Predictor for Successful Outcomes in Upper Ureter Calculi following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Bayesian Model Averaging Approach. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144912. doi: 10.1371/journal.pone.0144912. eCollection 2015.
20. Raheem OA, Khandwala YS, Sur RL, Ghani KR, Denstedt JD. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. *Eur Urol Focus* 2017;3(1):18-26. doi: 10.1016/j.euf.2017.04.001.
21. Furry JS, Chu K, Banks C, Greenslade J, Keijzers G, Thom O, et al. Distal ureteric stones and tamsulosin: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2016;67(1):86-95. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.06.001.
22. Alizadeh M., Magsudi M. The effect of tamsulosin in the medical treatment of distal ureteral stones. *Glob J Health Sci*. 2014;6: 44-8. doi: 10.5539/gjhs.v6n7p44.
23. Ahmad H, Azim W, Akmal M, Murtaza B, Mahmood A, Nadim A, et al. Medical expulsive treatment of distal ureteral stone using tamsulosin. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27(1):48-50.
24. Berger DA, Ross MA, Hollander JB, Ziadeh J, Chen C, Jackson RE, et al. Tamsulosin does not increase 1-week passage rate of ureteral stones in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015;33(1):1721-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.08.006.
25. Georgescu D, Ionita-Radu F, Multescu R, Dragulescu M, Geavlete B, Geavlete P, et al. The role of alpha-1 blockers in the medical expulsive therapy for ureteral calculi - a prospective controlled randomized study comparing tamsulosin and silodosin. *Farmacologia* 2015; 63: 184-8.
26. Sur RL, Shore N, L'Esperance J, Knudsen B, Gupta M, Olsen S, et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2015;67(5):959-64. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.049.
27. Yuksel M, Yilmaz S, Tokgoz H, Yalcinkaya S, Baş S, Ipekci T, et al. Efficacy of silodosin in the treatment of distal ureteral stones 4 to 10 mm in diameter. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):19086-92.
28. Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol* 2007;14(8):749-53.
29. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *NeuroUrol Urodyn* 2005;24(2):142-8.
30. Park HK, Choi EY, Jeong BC, Kim HH, Kim BK. Localizations and expressions of alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D adrenoceptors in human ureter. *Urol Res*. 2007;35(6):325-9.

## REFERENCES (9, 16)

- |   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Petrov S.B., Korol V.D., Novikov R.V., Harchenko P.V., Brovkin S.S. Primenenie tam-sulozina (Sonizina) u patsientov posle distantionnoy nefrolitotripsii. [The use of tam-sulosin (Sonizina) in patients after distant nephrolithotripsy]. <i>Russkiy meditsinskiy zhurnal</i> 2009;17(12):850-852. (In Russian)</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>16. Dutov V.V., Popov D.V., Rumyantsev A.A., Paschenko V.B. Primenenie <math>\alpha</math>1-adrenoblokatorov v lechenii bolnykh s kamnyami mochetchnika. [Application of <math>\alpha</math>1-adrenoblockers in treatment of ureteral calculi]. <i>Urologiya</i> 2012;(5):13-17</li> </ol> |
|---|---|