

坦索罗辛、硝苯地平、消旋山莨菪碱治疗输尿管下段结石的疗效和安全性比较

童 维*,王晋忠#(重庆市人民医院三院院区泌尿外科,重庆 400014)

中图分类号 R693⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2915-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.12

摘要 目的:比较坦索罗辛、硝苯地平、消旋山莨菪碱治疗输尿管下段结石的疗效和安全性。方法:160例输尿管下段结石患者随机分为A组(40例)、B组(40例)、C组(40例)和D组(40例)。所有患者均需大量饮水,每日尿量达到>2 000 ml。在此基础上,A组患者给予盐酸坦索罗辛缓释胶囊0.4 mg,口服,每日1次;B组患者给予硝苯地平片10 mg,口服,每日3次;C组患者给予消旋山莨菪碱片10 mg,口服,每日3次;D组患者除适度增加饮水外不应用任何辅助排石药。各组疗程均为2周。观察各组患者的临床疗效,排石时间、排石大小、残留结石大小及不良反应发生情况。结果:总有效率A组>C组>B组>D组,差异均有统计学意义($P<0.05$);排石时间A组<B、C组<D组,差异均有统计学意义($P<0.05$),B、C组比较差异无统计学意义($P>0.05$);排石大小A组>C组>B、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$),B、D组比较差异无统计学意义($P>0.05$);残留结石大小A组<B组<C组<D组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:坦索罗辛治疗输尿管下段结石的疗效显著优于硝苯地平和消旋山莨菪碱,硝苯地平与消旋山莨菪碱疗效相当,三者安全性均较好。

关键词 输尿管下段结石;坦索罗辛;硝苯地平;消旋山莨菪碱;疗效;安全性

Comparison of Efficacy and Safety of Tamsulosin versus Nifedipine and Racanisodamine in the Treatment of Lower Ureteral Calculi

TONG Wei, WANG Jinzhong (Dept. of Urology, the Third Hospital District, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of tamsulosin or nifedipine or racanisodamine in the treatment of lower ureteral calculi. METHODS: 160 patients with lower ureteral calculi were randomly divided into group A (40 cases), group B (40 cases), group C (40 cases) and group D (40 cases). All patients drank plenty of water to make daily urine output more than 2 000 ml. Based on it, group A orally received 0.4 mg Tamsulosin hydrochloride sustained release capsule, once a day. Group B orally received 10 mg Nifedipine tablet, 3 times a day. Group C orally received 10 mg racanisodamine tablet, 3 times a day. Group D received no other drugs except for increasing drinking. The treatment course for all groups was 2 weeks. Clinical efficacy, lithagogue time, lithagogue size, residual calculi size and the incidence of adverse reactions in all groups were observed. RESULTS: The total effective rate in group A was higher than group C, which was higher than group B and group D, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Lithagogue time in group A was shorter than group B and group C, which was shorter than group D, the differences were statistically significant ($P<0.05$), while there was no significant difference between group B and group C ($P>0.05$). Lithagogue size in group A was more than group C, which was more than group B and group D, the differences were statistically significant ($P<0.05$), while there was no significant difference between group B and group D ($P>0.05$). Residual calculi size in group A was less than group B, which was less than group C and group D, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And there were no severe adverse reactions in all groups. CONCLUSIONS: The efficacy of tamsulosin is superior to nifedipine and racanisodamine in the treatment of lower ureteral calculi, while nifedipine and racanisodamine show similar efficacy, with better safety.

KEYWORDS Lower ureter calculi; Tamsulosin; Nifedipine; Racanisodamine; Efficacy; Safety

- 后眼内药物浓度的检测及临床意义[J].眼科学报,2004,20(2):123.
- [4] 吕星,郭翔,洪明晃,等.多西紫杉醇联合卡铂与氟尿嘧啶联合卡铂治疗局部晚期鼻咽癌近期疗效的比较[J].癌症,2010,29(2):148.
- [5] 任丽香,赵卫,沈进,等.肺癌支气管动脉卡铂灌注化疗与栓塞的药代动力学研究[J].介入放射学杂志,2010,19(8):657.
- [6] 施红,徐燃,紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的临床疗效研究[J].现代预防医学,2010,37(22):4 229.
- [7] 唐小飞,董志,傅洁民,等.卡铂联合PF-04691502抗三阴性乳腺癌细胞的体外研究[J].第三军医大学学报,2013,35(5):442.
- [8] 孙欣欣,黄冬梅,刘玉玲,等.不同铂类联合紫杉烷在妇科恶性肿瘤化疗中的毒副反应对比分析[J].重庆医学,2012,41(23):2 383.
- [9] 杜春双,陈琛,宋晓坤,等.卡铂注射液的含量测定及其临床使用稳定性研究[J].中国药房,2011,22(5):442.

* 主治医师。研究方向:泌尿外科。电话:023-63504612

通信作者:主任医师。研究方向:泌尿外科。电话:023-63504612。E-mail:wjz6110@163.com

(收稿日期:2015-11-20 修回日期:2016-03-29)

(编辑:刘明伟)

输尿管结石是泌尿外科的一种常见病、多发病,而药物排石治疗因其方法简单、经济,所受痛苦较小,疗效确切,为大多数患者所接受。多因素分析表明,结石大小、形状、位置、成分和输尿管的梗阻程度是影响结石通过输尿管的重要因素^[1-4]。近年来, α_1 受体阻滞剂、钙离子通道拮抗剂和M受体拮抗剂是治疗输尿管下段结石的常规药物,其中以坦索罗辛、硝苯地平、消旋山莨菪碱最为常见。为此,在本研究中笔者比较了坦索罗辛、硝苯地平、消旋山莨菪碱治疗输尿管下段结石的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年11月—2014年11月我院收治的160例输尿管下段结石患者,均经B超、尿路平片、静脉肾盂造影以及CT等相关检查确认为单侧输尿管下段结石。将所有患者按随机数字表法分为A组(40例)、B组(40例)、C组(40例)和D组(40例)。其中,A组男性32例、女性8例,年龄(40.5±12.8)岁,结石直径(4.6±1.3)mm。B组男性26例、女性14例,年龄(41.2±13.3)岁,结石直径(4.6±1.2)mm。C组男性24例、女性16例,年龄(45.1±13.5)岁,结石直径(4.6±1.4)mm。D组男性28例、女性12例,年龄(45.6±12.1)岁,结石直径(4.6±1.1)mm。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)成年患者,均经相关检查确认为单侧输尿管下段结石,伴同侧肾积水;(2)结石直径3~6 mm;(3)有典型的输尿管结石引起的腰腹部疼痛症状。排除标准:(1)单侧输尿管结石直径>6 mm或双侧输尿管结石、肾结石、多发性结石;(2)严重肾积水、前列腺增生、尿道狭窄;(3)严重肾功能不全或肾衰竭;(4)严重心、肺疾病;(5)严重低血压;(6)严重发热(体温>38℃);(7)对本研究所用药物过敏。

1.3 治疗方法

所有患者均需大量饮水,每日尿量达到>2 000 ml。在此基础上,A组患者给予盐酸坦索罗辛缓释胶囊(阿斯泰来制药有限公司,规格:0.2 mg/粒,批准文号:国药准字H20000681)0.4 mg,口服,每日1次;B组患者给予硝苯地平片(山西太原药业有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H14021988)10 mg,口服,每日3次;C组患者给予消旋山莨菪碱片(杭州民生药业集团有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H33021706)10 mg,口服,每日3次;D组患者除适度增加饮水外不应用任何辅助排石药。各组疗程均为2周。治疗期间复查尿常规、B超、尿路平片或CT,观察收集的排出尿液,注意排尿时下尿路刺激症状变化,并严密观察排石情况及症状体征缓解情况。治疗2周后结石仍未排出者,如临床症状无改善、肾积水无缓解,结石无变化,可辅助输尿管镜钬激光碎石取石术或体外冲击波碎石治疗;如肾积水减轻,结石位置下移但未完全排出,根据病情和患者意愿选择治疗方法。排石过程中如发生严重肾绞痛且不能耐受者,肌内注射盐酸哌替啶50 mg或吗啡10 mg,并发尿路感染者应给予积极抗感染治疗。

1.4 观察指标

观察各组患者排石时间、排石大小、残留结石大小及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准^[5]

治愈:结石完全排出,腰腹部疼痛明显消失,B超、尿路平片或CT检查示结石影像消失,肾积水消除;有效:腰腹部疼痛明显缓解,B超、尿路平片或CT检查示结石体积减小或位置下移但未完全排出,肾积水减轻;无效:腰腹部疼痛无显著改善,B超、尿路平片或CT检查示结石无变化,肾积水无缓解。总有效率=治愈例数/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床疗效比较

总有效率A组>C组>B组>D组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 各组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy among all groups (case)

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率,%
A组	40	37	1	2	92.5
B组	40	31	2	7	77.5**
C组	40	32	1	7	80.0*
D组	40	18	3	19	45.0***

注:与A组比较,* $P<0.05$;与C组比较,** $P<0.05$;与B组比较,*** $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$; vs. group C, ** $P<0.05$; vs. group B, *** $P<0.05$

2.2 各组患者排石时间比较

排石时间A组<B、C组<D组,差异均有统计学意义($P<0.05$),B、C组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 各组患者排石时间比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of lithagogue time among all groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	排石时间,d
A组	40	3.1±1.2
B组	40	5.4±2.2**
C组	40	5.3±2.8**
D组	40	8.4±3.6*

注:与A组比较,* $P<0.05$;与D组比较,** $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$; vs. group D, ** $P<0.05$

2.3 各组患者排石大小比较

排石大小A组>C组>B、D组,差异均有统计学意义($P<0.05$),B、D组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 各组患者排石大小比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of lithagogue zise among all groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	排石大小,mm
A组	40	4.7±1.3
B组	40	4.5±1.2**
C组	40	4.6±1.4*
D组	40	4.5±1.1**

注:与A组比较,* $P<0.05$;与C组比较,** $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$; vs. group C, ** $P<0.05$

2.4 各组患者残留结石大小比较

残留结石大小 A 组 < B 组 < C 组 < D 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 各组患者残留结石大小比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of residual calculi size among all groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	残留结石大小, mm
A 组	40	3.1 ± 0.8
B 组	40	3.7 ± 1.0*
C 组	40	3.8 ± 1.0**
D 组	40	4.4 ± 1.1***

注: 与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, ** $P < 0.05$; 与 C 组比较, *** $P < 0.05$

Note: vs. group A, * $P < 0.05$; vs. group B, ** $P < 0.05$; vs. group C, *** $P < 0.05$

2.5 不良反应

各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

尿路结石是现代最常见病之一, 成年男性较女性更易患病, 男女比例约为 2:1~3:1, 以 30~50 岁为高发年龄^[6]。输尿管结石发病率约占尿路结石的 65%, 其中 90% 以上为继发性结石^[7-8]。解剖学上将输尿管的 3 个狭窄处分为上、中、下三段, 均为结石停留部位, 尤以输尿管下段结石的发病率最高。目前, 输尿管下段结石的治疗方法主要有药物排石、体外冲击波碎石、输尿管镜钬激光碎石取石、开放手术取石等。有研究表明, 输尿管在尿液排出过程中产生蠕动, 而结石在重力因素及输尿管蠕动的推动下可随尿液的冲击不断下排, 但在排出过程中, 输尿管黏膜受结石刺激可引起充血水肿、结石嵌顿后并发感染, 从而会加重输尿管梗阻及肾积水, 引起肾绞痛, 使输尿管平滑肌收缩增强, 进一步加重梗阻, 阻碍结石继续下排^[9]。

坦索罗辛为一种高选择性 α_1 肾上腺素能受体阻滞药, 可松弛输尿管下段平滑肌, 最大限度地促进输尿管下段结石的排出。Sun YH 等^[10]研究证实, 坦索罗辛治疗 4~6 mm 远端输尿管结石的疗效和安全性均较好。该药能同时拮抗 α_{1A} 、 α_{1D} 两种受体亚型, 可通过抑制输尿管平滑肌痉挛收缩, 舒张输尿管平滑肌, 从而达到扩张输尿管的目的, 但不会减弱输尿管平滑肌的自然收缩功能, 从而可有效促进输尿管下段结石在输尿管的蠕动及尿液压力作用下排出。同时, 坦索罗辛可减轻三角区刺激, 缓解疼痛症状。

硝苯地平为钙离子通道拮抗药, 常用于高血压的治疗, 因能抑制输尿管平滑肌痉挛并维持蠕动节律, 也常用于输尿管结石的治疗。但其对于输尿管平滑肌相关受体并无高选择性, 其舒张效果不如 α_1 受体阻滞药, 体位性低血压发生率也高于坦索罗辛。

消旋山莨菪碱为 M 受体拮抗药, 因输尿管平滑肌亦有胆碱能受体表达, 故该药也可舒张输尿管平滑肌, 达到扩张输尿管的目的, 但其同时会抑制输尿管平滑肌的正常蠕动, 止痛效果尚可, 但排石效果低于 α_1 受体阻滞药。

本研究结果显示, 总有效率 A 组 > C 组 > B 组 > D 组, 差异均有统计学意义; 排石时间 A 组 < B、C 组 < D 组, 差异均有统计学意义, B、C 组比较差异无统计学意义; 排石大小 A 组 > C

组 > B、D 组, 差异均有统计学意义, B、D 组比较差异无统计学意义; 残留结石大小 A 组 < B 组 < C 组 < D 组, 差异均有统计学意义。各组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。国内有 Meta 分析提示, 坦索罗辛能显著提高输尿管下段结石的排石有效率, 缩短排石时间, 降低外科干预率^[11]。

综上所述, 坦索罗辛治疗输尿管下段结石的疗效显著优于硝苯地平和消旋山莨菪碱, 硝苯地平与消旋山莨菪碱疗效相当, 且三者安全性均较好。临床治疗时可根据患者病情, 选择适当的药物辅助排石。而对于药物治疗 1 月以上无效的患者, 应考虑碎石或手术干预, 否则有加重肾积水、引起严重肾功能损害的风险。由于本研究纳入的样本量较小, 观察时间较短, 纳入样本标准单一, 缺乏复杂性和多样性, 故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. [J]. *J Urol*, 2004, 172(2): 568.
- [2] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi [J]. *J Urol*, 2005, 174(1): 167.
- [3] Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones [J]. *Urology*, 2005, 66(1): 24.
- [4] Autorino R, De Sio M, Damiano R, et al. The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand? [J]. *Urol Res*, 2005, 33(6): 460.
- [5] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南: 2014 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 135-191.
- [6] 吴阶平. 实用泌尿外科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 250-260.
- [7] 陈伟标. 石韦散加减配合坦索罗辛治疗输尿管中下段结石临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 12(4): 1 324.
- [8] 李家宽, 王洛夫, 兰卫华, 等. 无管化经皮肾镜取石术可行性和安全性及疗效的随机对照研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(8): 576.
- [9] Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, et al. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones [J]. *Urology*, 2000, 56(4): 579.
- [10] Sun YH, Liu ZY, Zhang ZS, et al. Long-term efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: data from China [J]. *Chin Med J: Engl*, 2011, 124(1): 56.
- [11] Fan B, Yang D, Wang J, et al. Can tamsulosin facilitate expulsion of ureteral stones? A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Urol*, 2013, 20(8): 818.

(收稿日期: 2015-11-07 修回日期: 2016-05-27)

(编辑: 陈宏)