

РАЦИОНАЛНА ТЕРАПИЈА БУБРЕЖНЕ КОЛИКЕ

Марко Фолић

Служба за Клиничку фармакологију, Клинички центар "Крагујевац"
Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу

RATIONAL THERAPY OF RENAL COLIC

Marko Folić

Clinical Pharmacology Department, Clinical Center "Kragujevac"
Medical Faculty, University of Kragujevac

Примљен/Received: 1.9.2010.

Прихваћен/Accepted: 22.9.2010.

САЖЕТАК

Ренална колика представља акутни синдром којим доминира унилатерални бол у пределу слабине узрокован опструкцијом у горњим деловима уринарног тракта, који се, у зависности од висине на којој се налази и померања камена, може кретати напред и ширити ка препони и спољашњим гениталијама. Контрола бола се, обзиром на његов интензитет, сматра иницијалним кораком адекватног терапијског приступа. Како је палета медикамената који се могу користити у ове сврхе разнолика, циљ овог прегледног рада је да презентује актуелне концепте и ставове рационалног, примарно фармаколошког терапијског избора, базиране на валидним доказима проистеклим из савремених научних истраживања.

Кључне речи: колика, бубрег, уретер, терапија

ABSTRACT

Renal colic is an acute syndrome with dominating unilateral loin pain, linked to an obstruction in the upper parts of the urinary tract. The pain can move forward and spread to the groin and external genitals, depending on the level of stacked stone or its movements. Due to the pain intensity, its control is considered to be the primary step of adequate therapeutic approach.

As the choice of medication which can be used for this purpose varies, the aim of this review is to present current concepts and attitudes of rational pharmacological therapy of renal colic, based on valid evidence arising from clinical studies.

Key Words: colic, renal, ureter, therapy

УВОД

Акутна ренална колика представља стање пацијента које се одликује присуством веома јаког, пробадајућег бола, насталог услед раста интралуминалног притиска, напетости зида колекторног система и уретералне хиперперисталтике или спазма, проузрокованих опструкцијом уретера. Учесталост реналних колика у општој популацији је виша од 12%, док је стопа рецидива око 50%¹. Чешће захвата мушкарце у односу на жене, а највећа инциденца појаве овог типа колике је код особа животне доби између 35 и 45 година. Најчешћи (и до 90%) узрок смањеног уретералног протока мокраће је камен, мада колике не морају бити везане *само за литијазу уринарног тракта*, већ и за *синдром пијелоеуретералног споја*, уретералну атонију услед пијелонефритиса, папиларну некрозу или тумор епитела уринарног тракта. Такође, колика може да буде последица опструкције настале услед спољашње компресије на уретер, удружене са различитим интестиналним (апендицитис, дивертикулитис, Crohn-ова болест),

васкуларним, гинеколошким, онколошким или хематолошким обољењима односно постоперативним компликацијама².

УЗРОК НАСТАНКА КАМЕНА

Јединствена теорија настанка камена није дефинисана, али је сигурно да у развоју нефролитијазе учествује више фактора. Засићеност урина одређеним честицама који учествују у стварању каменца, стаза урина, чиме се реализује лакша преципитација честица у каменац, као и недостатак супстанци које инхибирају формирање камена, показали су се значајним чиниоцима у развоју литијазе. Настанку камена доприносе и неадекватна исхрана, смањен унос течности, пролонгирана имобилизација, остеопороза, наслеђе, али и климатски фактори. Са фармаколошког аспекта, употреба појединих медикамената као што су триамтерен, сулфонамиди, нитрофурантоин, фуросемид и индинавир такође може да буде удружена са стварањем каменца³.

КАКО ПРЕПОЗНАТИ БУБРЕЖНУ КОЛИКУ?

Бол код реналне колике је унилатералан, изузетног интензитета (јачи и од порођајних болова) и углавном настаје нагло, изненада, обично ујутру или током топлих дана⁴. Неретко, дешава се да пробуди болесника и из сна. Бубрежна колика се обично прво осећа у пределу лумбалне ложе на захваћеној страни, а зависно од висине на којој се камен налази, може се "селити" напред и пропагирати ка препони и спољашњим гениталијама, чинећи пацијента јако немирним, превасходно због немогућности налажења положаја који би му олакшао бол. Обично су присутни пропратни симптоми односно знаци као мучнина, нагон на повраћање, констипација услед рефлексног илеуса и учестали нагон на мокрење, уз мале количине измочреног урина који може бити сукрвичав због укљештења и повреде мокраћновода каменом. Резултати публикованих студија показују да је вероватноћа спонтаног проласка камена величине до 4 mm око 95%, док се код оних већих од поменутог дијаметра, она креће до 50%⁵.

ДИЈАГНОЗА

Дијагноза реналне колике се заснива на анамнестичким подацима, прегледу, анализи седимента урина којим се утврђује присутност упале, нативном радиографском снимку

уротракта којим се открива присутност, положај и величина камена, и ултразвучном прегледу уротракта којим се процењује степен застоја у отицању мокраће на захваћеној страни. За прецизну локализацију и дијагностику користе се још интравенска урографија, компјутеризована томографија, а поготову код трудница, и магнетна резонанца⁶.

СТРАТЕГИЈА ПРЕТРАЖИВАЊА И МЕТОДОЛОГИЈА ОДАБИРА ВАЛИДНИХ ПОДАТАКА

Како би се у овом прегледном раду приказали првенствено фармаколошки, на доказима базирани, релевантни подаци везани за терапију реналне колике, стратегија претраге публикованих клиничких студија се заснивала на претраживању највеће биомедицинске базе података Medline^R, употребом комбинације кључних речи (colic, renal, ureter, therapy) са временским ограничењем од јануара 1990. до јуна 2010. године. Критеријуми за селекцију су обухватили рандомизирани контролисане клиничке студије, прегледне чланке, систематске прегледе и мета-анализе са тематском моно- или комбиноване терапије код пацијента са реналном коликом. Од 95, по задатим стандардима пронађених, издвојена су 32 клинички валидна и тематски потпуно одговарајућа рада.

ТЕРАПИЈСКИ МОДАЛИТЕТИ

Контрола и снижење интензитета бола, уз очување бубрежне функције, водећи су циљеви терапијског приступа пацијенту са реналном коликом који се може сагледати са различитих аспеката.

ФАРМАКОЛОШКИ ПРИСТУП

Нестероидни антиинфламаторни лекови

Сходно свом аналгетском и антиинфламаторном ефекту, у лечењу реналне колике значајно место заузимају нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)^{7,8,9}. Док је ибупрофен представник са најнижим ризиком за развој крварења из гастроинтестиналног тракта, диклофенак се одликује значајнијим и потентнијим аналгетским својствима, због чега је био тема многобројних клиничких испитивања. Сматра се леком избора у поређењу са интравенски примењиваним метамизолом¹⁰. Најчешће је примењиван интрамускуларно, али су са таквом апликацијом забележени и случајеви тешке некрозе меких ткива односно некротизирајућег фасцитиса¹¹.

Ректална примена диклофенака је, међутим, удружена са нижом инциденцом развоја нуспојава уз исти аналгетски ефекат у поређењу са интравенском применом¹². Roshani и сарадници су направили корак даље и указали на још већу ефикасност у отклањању бола применом комбинације супозиторија диклофенака и интраназалног дезмопресина у односу на монотерапију диклофенаком¹³.

Како је дијапазон нестероидних антиинфламаторних лекова веома широк, у клиничким испитивањима су процењивани ефекти и осталих медикамената из ове групе. Утврђен је изостанак значајније ефикасности интравенски апликованог кеторолака односно етофенамата или орално примењеног пироксикама у односу на највише примењивани интрамускуларни диклофенак^{14,15,16}. Интересантни су налази појединих аутора везани за интрамускуларну примену пироксикама, који указују да овај лек остварује бржи и дужи терапијски ефекат уз нижи степен настанка нежељених реакција на месту ињекционе примене у односу на интрамускуларно примењени диклофенак¹⁷. Студије везане за индометацин су показале да је, са терапијског аспекта, примењен орално или ректално такође изузетно ефикасан код пацијента са реналном коликом, али је његова примена удружена са високим степеном развоја пратећих нуспојава¹⁸.

Поједине експерименталне студије које су се базирале на евалуацији селективних COX-2 инхибитора у терапији акутне реналне колике, указале су на њихов снажан антиинфламаторни ефекат уз смањену учесталост крварења из гастроинтестиналног тракта, али и на истовремени утицај на смиривање уретералног мотилитета¹⁹. С друге стране, Phillips и сарадници су, и поред одређених позитивних фармаколошких особина, указали на изостанак утицаја целококсиба на степен елиминације камена, редуцију бола и смањење дозе наркотика код пацијената са акутном реналном коликом²⁰.

Упоређење опиоида и НСАИЛ

Опиоиди се одликују брзом и значајном редуцијом бола. Међутим, утврђено је да су они, посебно петидин, удружени са високом инциденцом нежељених реакција, нарочито повраћања²¹. Мада су лекови из групе НСАИЛ индуктори развоја већ познатих нежељених дејстава као што су гастроинтестинално крварење или евентуално оштећење бубрега, мета-анализе су показале да, уз адек-

ватну заштиту желуца, озбиљније нуспојаве изостају. Такође, краћа примена НСАИЛ даје бољи терапијски ефекат у смањењу бола у односу на опиоиде, уз смањење укупне употребљене дозе аналгетика²².

У савременој литератури постоје подаци који указују да најбоље терапијске резултате код реналних колика даје комбинација парентерално примењених опијата и НСАИЛ^{23,24}. Међутим, сагласност по овом питању не постоји, обзиром на присутност препорука о примарној употреби неопиоидних аналгетика па тек потом, у случају неадекватног одговора, накнадном увођењу опиоида²⁵.

Парацетамол

Прегледом савремене литературе, примењено је да се релативно мали број студија бавио праћењем терапијског ефекта парацетамола код пацијената са блажим или умереним обликом бубрежне колике. Подаци који указују на сигурност употребе као и ефикасност у смањењу бола интравенски примењеног парацетамола у компарацији са плацебом могу се пронаћи, али се ефекат парацетамола статистички није разликовао од ефекта морфина код пацијената са нападом бубрежне колике²⁶.

Алфа блокатори/ Блокатори канала за калцијум

Последњих година многобројне студије су се бавиле применом комбинације кортикостероида и алфа блокатора односно блокатора калцијумских канала код пацијената са уретералном литијазом. Употреба алфа блокатора се може са патофизиолошког аспекта објаснити већом густином α_1 рецептора у дисталном него у проксималном и средишњем делу уретера²⁷, док блокатори калцијумских канала опуштају уретералну глатку мускулатуру. У истраживањима су најчешће праћени блокатор калцијумских канала нифедипин и алфа блокатор тамсулосин, често примењени заједно са кортикостероидним препаратима код пацијената са каменом у дисталном делу уретера. Ови лекови су остварили добре резултате повећавајући учесталост спонтане елиминације камена, скраћујући време његовог проласка и смањујући потребу за даљом аналгезијом^{28,29}. Поједине студије су дале предност тамсулосину у односу на блокаторе канала за калцијум^{30,31}, а компарацијом различитих алфа блокатора доксazosина, тераzosина и тамсулосина значајне разлике у терапијском ефекту нису утврђене³². У новијој

литератури, подаци говоре да се и код пацијената са каменом у проксималном делу уретера, применом тамсулосина може олакшати спонтана пасажа камена величине до 5 mm, као и силазак камена величине 5-10 mm у дисталније делове уретера³³.

Антиеметици и хипнотици

Код акутних реналних колика, значајно место са терапијског аспекта могу да имају антиеметици и бензодиазепини, корисни у контроли мучнине и нагона за повраћање односно немира и тахикардије, обично удружених са интензивним болом.

Терапија реналне колике током трудноће

Терапија бубрежне колике током трудноће представља озбиљну проблематику којој се мора приступити веома пажљиво, обзиром да овај тип колике у значајном проценту (40-67%) индукује превремени порођај, а одређене терапијске процедуре могу потенцијално и да оштете плод². Додатну компликацију представља и отежана дијагностика, обзиром да се, сходно физиолошким и анатомским променама, може јавити абдоминални бол који маскира класичну клиничку слику реналне колике. Са терапијског аспекта, најпоузданији избор представљају опијати и парацетамол, док НСАИЛ треба избегавати, обзиром на удруженост њихове примене и превременог затварања ductus arteriosus-a^{2,34}.

НЕФАРМАКОЛОШКИ ПРИСТУП

Већина каменаца излази спонтано, али ако до елиминације не дође у року од максимално 6 недеља, потребна је интервенција.

Адекватна хидрација пацијента сматра се значајним фактором у спречавању настанка камена. Георетски, повећањем протока течности кроз бубреге може се утицати и на елиминацију камена, нарочито мањег дијаметра, кроз уретер и на тај начин скратити трајање и смањити интензитет бубрежне колике. Међутим, Springhart и сарадници су указали на изостанак разлике у ефекту "форсиране интравенске хидрације" (500 ml/h у току 4 сата) у односу на минималну примену течности (20 ml/h у току 4 сата) на елиминацију камена и смањење бола код пацијената са реналном коликом³⁵. Истраживања у којима је интраназално коришћен дезмопресин (медицамент са антидиуретским ефектом) показале су да је он остварио смањену продукцију урина и превенцију дистензије прокси-

мално од опструкције, као и значајно снижење интензитета бола^{36,37}. На немогућност извођења јасних закључака указале су поједине мета-анализе³⁸, које су истакле опасност од настанка руптуре уринарног тракта или отказивања бубрежне функције услед претеране хидрације пацијента.

Насупрот хидрацији пацијента, установљено је са сигурношћу да је локално загревање ефикасан и безбедан метод ослобађања бола код пацијената са акутном бубрежном коликом и да се свакако може сматрати адекватним допунским третманом³⁹.

ЗАКЉУЧАК

Са фармаколошког аспекта, лековима избора код пацијената са реналном коликом могу се сматрати нестероидни антиинфламаторни лекови. У односу на опиоиде, они се одликују већим степеном смањења бола и краћим трајањем употребе аналгетика; примена опиоида је удружена и са вишом инциденцом нежељених реакција.

Алфа блокатори заузимају значајно место у терапијском приступу пацијентима са реналном коликом, нарочито када је камен у дисталном делу уретера, с обзиром да повећавају шансе за спонтану елиминацију камена, скраћују време његовог проласка и смањују потребу за даљом аналгезијом.

Локално загревање се може сматрати адекватним допунским третманом у сузбијању бола код пацијената са акутном бубрежном коликом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol* 2001; 39: 241-9.
2. Esquena S, Millán Rodríguez F, Sánchez-Martín FM, Rousaud Barón F, Marchant F, Villavicencio Mavrich H. Renal colic: revision of literature and scientific evidence. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 268-80.
3. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
4. Boari B, Manfredini R. Circadian rhythm and renal colic. *Recenti Prog Med* 2003; 94: 191-3.
5. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi. A guide to patient education. *J Urol* 1999; 162: 688-91.
6. Shokeir AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 263-9.
7. Labrecque M, Dostaler LP, Rousselle R, Nguyen T, Poirier S. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1381-7.

8. Van Laecke E, Oosterlinck W. Physiopathology of renal colic and the therapeutic consequences. *Acta Urol Belg* 1994; 62: 15-8.
9. Curry C, Kelly AM. Intravenous tenoxicam for the treatment of renal colic. *N Z Med J* 1995; 108: 229-30.
10. Prcić A, Aganović D, Junuzović D, Kulovac B. Comparative efficiency study, safety and usage of tested drugs in patients with renal colic. *Med Arh* 2006; 60(6 Suppl 1): 37-40.
11. Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 264-6.
12. Lee C, Gnanasegaram D, Maloba M. Best evidence topic report. Rectal or intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute renal colic. *Emerg Med J* 2005; 22:653-4.
13. Roshani A, Falahatkar S, Khosropanah I, et al. Assessment of clinical efficacy of intranasal desmopressin spray and diclofenac sodium suppository in treatment of renal colic versus diclofenac sodium alone. *Urology* 2010; 75: 540-2.
14. Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z, Fadilla M, Garty M. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 455-8.
15. Fraga A, de Almeida M, Moreira-da-Silva V, et al. Intramuscular Etofenamate versus Diclofenac in the Relief of Renal Colic: A Randomised, Single-Blind, Comparative Study. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 701-6.
16. Supervia A, Pedro-Botet J, Nogues X, et al. Piroxicam fast dissolving form versus diclofenac in the treatment of acute renal colic: a double blind controlled trial. *Br J Urol* 1998; 81: 27-30.
17. Al-Waili NS, Saloom KY. Intramuscular piroxicam versus intramuscular diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: double-blind study. *Eur J Med Res* 1999; 4: 23-6.
18. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. Conventional and alternative methods for providing analgesia in renal colic. *BJU Int* 2005; 95: 297-300.
19. Nakada SY, Jerde TJ, Bjorling DE, Saban R. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors reduce ureteral contraction in vitro: a better alternative for renal colic? *J Urol* 2000; 163: 607-12.
20. Phillips E, Hinck B, Pedro R, et al. Celecoxib in the management of acute renal colic: a randomized controlled clinical trial. *Urology* 2009; 74: 994-9.
21. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004137.
22. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004; 328: 1401.
23. Welk BK, Teichman JM. Pharmacological management of renal colic in the older patient. *Drugs Aging* 2007; 24: 891-900.
24. Safdar B, Degutis LC, Landry K, Vedere SR, Moscovitz HC, D'Onofrio G. Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 173-81.
25. Engeler DS, Schmid S, Schmid HP. The ideal analgesic treatment for acute renal colic-theory and practice. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 137-42.
26. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 568-74.
27. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, et al. Evidence for the presence of alpha1adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 142-8.
28. Clayman RV. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1): 797-8.
29. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1): 2202-5.
30. 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 Urol* 2005; 174: 167-72.
31. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004; 172: 568-71.
32. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005; 173: 2010-2.
33. Yencilek F, Erturhan S, Canguven O, Koyuncu H, Erol B, Sarica K. Does tamsulosin change the management of proximally located ureteral stones? *Urol Res* 2010; 38:195-9.
34. Porena M, Guiggi P, Balestra A, Micheli C. Pain killers and antibacterial therapy for kidney colic and stones. *Urol Int* 2004; 72 Suppl 1: 34-9.
35. Springhart WP, Marguet CG, Sur RL, et al. Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. *J Endourol* 2006; 20: 713-6.
36. El-Sherif AE, Salem M, Yahia H, al Sharkawy WA, al-Sayrafi M. Treatment of renal colic by desmopressin intranasal spray and diclofenac sodium. *J Urol* 1995; 153: 1395-8.
37. Lopes T, Dias JS, Marcelino J, Varela J, Ribeiro S, Dias J. An assessment of the clinical efficacy of intranasal desmopressin spray in the treatment of renal colic. *BJU Int* 2001; 87: 322-5.
38. Worster A, Richards C. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004926.
39. Kober A, Dobrovits M, Djavan B, et al. Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. *J Urol* 2003; 170: 741-4.