

Distal üreter taşı tedavisinde tamsulosin ve silodosin tedavilerinin karşılaştırılması*Comparison of tamsulosin and silodosin in distal ureteral stones***Eyüp Veli Küçük, Abdurrahman İnkaya, Ahmet Tahra, Ahmet Bındayı, Fikret Fatih Önel**

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Amaç: Renal kolik ile başvuran ve distal üreter taşı tespit edilen hastaların tedavisinde takip ve medikal ekspulsif tedavi amacıyla kullanılan tamsulosin 0.4 mg ve silodosin 8 mg tedavisinin karşılaştırılması.

Gereç Yöntem: Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında akut renal kolik ile başvuran ve bilgisayarlı tomografide en uzun çapı (4 mm ile 9 mm) arasında üreter iliak damarlar çaprazının altında lokalize taşı olan 184 hasta çalışmaya dahil edildi. Analjezik ihtiyacı olduğunda 25 mg deksketoprofen kullanan 59 hasta (takip grubu), günlük 0.4 mg tamsulosin kullanan ve analjezi ihtiyacı halinde 25 mg deksketoprofen kullanan 64 hasta (tamsulosin grubu), günlük 8 mg silodosin ve analjezi ihtiyacı halinde 25 mg deksketoprofen kullanan 61 hasta (silodosin grubu) retrospektif olarak 3 grupta değerlendirildi. Hastalar 4 hafta süresince haftalık olarak takip edildi. Taş düşürme oranları, taşın düşürülme süresi, analjezik tedavi ihtiyacı, ilaçlara bağlı yan etkiler raporlandı.

Bulgular: Taş düşürme oranları takip grubunda % 63, tamsulosin grubunda % 77 ve silodosin grubunda %82 olarak belirlendi. Hastaların analjezik ihtiyacı, renal kolik atakları ve taş düşürme süreleri silodosin ve tamsulosin gruplarında benzer ve takip grubunda daha fazla tespit edildi. İlaçlara bağlı ciddi bir yan etki görülmedi.

Sonuç: Medikal ekspulsif tedavi komplike olmayan, özellikle distal üreter taşında önerilen bir tedavi seçeneğidir. Tamsulosin 0.4 mg ve silodosin 8 mg distal üreter taşı tedavisinde, taş düşürme oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttıran ve ağrı epizodlarını ve analjezik kullanımını azaltabilen benzer etkinlik ve güvenlikte olan tedavilerdir.

Anahtar Kelimeler: Medikal ekspulsif tedavi, alfa bloker, üreter taşı

Abstract

Purpose: To evaluate the effect of tamsulosin 0.4 mg and silodosin 8 mg for the medical expulsive treatment in distal ureteral stones.

Material and Methods: Between January 2014 and December 2015, 184 patients with acute renal colic who were diagnosed as distal ureteral stone (4 to 9 mm) by computerized tomography were evaluated retrospectively. Patients were divided into three groups: first group (follow-up group) (n=59) took dexketoprofen 25 mg on-demand, second group (tamsulosin group) (n=64) took tamsulosin 0.4 mg daily and dexketoprofen 25 mg on-demand, third group (silodosin group) (n=61) took silodosin 8 mg daily and dexketoprofen 25 mg on-demand. All patients were observed for 4 weeks. Stone expulsion rates, expulsion time, need for analgesics and adverse events were recorded.

Results: Stone expulsion rates were 63% in the follow-up group, 77% in the tamsulosin group and, 82% in the silodosin group. Need for analgesics, pain episodes, expulsion time were higher in follow-up group than the other two groups. No serious adverse events was recorded.

Conclusion: Medical expulsive treatment is an option for uncomplicated distal ureteral stones. A statistically significant increase in the stone expulsion rate and reduction for use of analgesics can be achieved with tamsulosin 0.4 mg and silodosin 8 mg in patients with distal ureteral stones.

Keywords: Medical expulsive treatment, alfa blocker, ureteral stone

Geliş tarihi (Submitted): 19.02.2016

Kabul tarihi (Accepted): 06.04.2016

Yazışma / Correspondence

Op. Dr. Eyüp Veli Küçük
Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
Üroloji Kliniği İdari Sorumlusu
Gsm: 0505 562 5616
Tel : 0216 632 1818 (1987)
E-mail: eyupveli@gmail.com

Giriş

Üriner sistemin en önemli hastalıklarından biri taş hastalığıdır. Prevelansı coğrafi olarak farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı erişkinlerde taş gelişme olasılığı Asya'da %1-5, Avrupa'da %5-9, Amerika'da %12-13, Suudi Arabistan'da %20'lerdedir (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevelans %14.8, insidans %2.2 olarak tesbit edilmiştir (2). Semptomatik üreter taşları üroloji pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Üreter taşı yönetiminde medikal ekspulsif tedavi (MET) stratejisi son yıllarda gelişim göstermiştir. Distal üreter taşı tedavisinde tamsulosin, terazosin, doksazosin, naftodipil, nifedipin ve silodosin tedavileri kullanılabilir (3).

$\alpha 1$ adrenerjik reseptörler $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ve $\alpha 1D$ olmak üzere 3 subtipi ayrılır. Distal üreterde dağılımı $\alpha 1D > \alpha 1A > \alpha 1B$ şeklindedir (4). Tamsulosin medikal ekspulsif tedavi amaçlı en sık kullanılan $\alpha 1A/D$ selektif adreno reseptör antagonistidir (5). Silodosin $\alpha 1$ reseptör antagonistleri açısından yüksek üroselektivite ve potense sahiptir (6).

Çalışmamızın amacı distal üreter taşları yönetiminde; analjezik ve MET olarak kullanılan tamsulosin 0.4 mg ve silodosin 8 mg tedavisini etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

Ocak 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında akut renal kolik ile başvuran, daha önce taş düşürme hikayesi olmayan ve üriner ultrason ya da bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirmede, tek taraflı en uzun çapı 4mm ile 9 mm arasında olan, üreterin alt üreter olarak tanımlanan iliak damar çaprazının altında lokalize taşı olan, 19-56 yaş aralığında; Analjezik ihtiyacı olduğunda 25 mg deksketoprofen kullanan 59 hasta (takip grubu), günlük 0.4 mg tamsulosin kullanan ve analjezi ihtiyacı halinde 25 mg deksketoprofen kullanan 64 hasta (tamsulosin grubu), günlük 8 mg silodosin ve analjezi ihtiyacı halinde 25 mg deksketoprofen kullanan 61 hasta (silodosin grubu) retrospektif olarak 3 grupta değerlendirildi.

Ateş, üriner sistem enfeksiyonu, ciddi hidronefroz, böbrek yetmezliği, multiple üreter taşı, üreter darlığı, üreter cerrahisi öyküsü, gebelik ve kortikosteroid kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara günlük en az iki litre idrar çıkarabilecek kadar sıvı alımı ve olası taş düşürmesinin tespiti

için idrar takibi önerildi. Hastalar toplam 4 hafta olmak üzere haftalık olarak takip edildi. Taş düşürme oranları, eğer düşürülmüş ise taşın düşürülme süresi, renal kolik atakları, analjezik kullanımı, ilaçlara bağlı yan etkiler raporlandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile yapıldı. Gruplar arasında ki-kare testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. Üç grubun birbiri ile yapılan karşılaştırmasında ANOVA testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmamızda cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Taşların ortalama en uzun çapı takip grubunda 6.54 mm (5-9 mm), tamsulosin grubunda 6.39 mm (5-9 mm) ve silodosin grubunda 6.61 mm (5-9mm) idi. Taş boyutlarında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p = 0.8$).

Taş düşürme oranları takip grubunda %63.3, tamsulosin grubunda %76.6 ve silodosin grubunda %81.6 olarak tespit edildi. Silodosin ve Tamsulosin gruplarından taş düşürme oranı arasında anlamlı fark gözlenmemekle birlikte, takip edilen grupta taş düşürme oranı anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 1)

Taşın düşürülme süresi takip grubunda 9.4 gün (1-13), tamsulosin grubunda 7.6 gün (1-11) ve silodosin grubunda 7.4 gün (2-10) olarak belirlendi ve takip grubunda taş düşürme süresi diğer gruplara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p = 0.014$).

Tüm hasta gruplarında tedaviyi kesecek kadar majör yan etki görülmedi. Silodosin grubunda anlamlı olarak daha fazla ejakulasyon problemi gözlemlendi ($p = 0.02$). Ancak tedavi sonrası takipte hastalar tarafından bu şikayetlerinin gerilediği belirtildi.

Tartışma

Taş hastalığı en sık görülen ürolojik hastalıklardan biridir. Böbrek taşları en sık 20 ile 40 yaş arasında ve erkeklerde kadınlardan üç kat fazla sıklıkla görülür (7). Taşların yaklaşık %20'si üreterde görülmekle birlikte tüm üreter taşlarının yaklaşık %70'i alt üreterde lokalizedir (8,9). Üreter taşları hastanın yaşam kalitesini önemli derece etkileyen bir durumdur (10). Üreter taşlarının spontan pasajında etkili olan en önemli belirleyiciler taş boyutu

ve lokalizasyonudur (11).

Distal üreter konumunda olan, 5 mm altında taşlarda spontan pasaj oranı %70-98 arasında, 5 ile 10 mm arasındaki taşların spontan pasaj oranı ise %25-53 arasında belirlenmiştir (12). Bu nedenle taş boyutu 1 cm altında, enfeksiyon bulgusu olmayan, böbrek fonksiyonlarında azalma gözlenmeyen hastalarda medikal ekspulsif tedavi ile taşın spontan pasajına katkı sağlanabilir (3).

Medikal ekspulsif tedavide en sık α -adrenerjik antagonistler ve kalsiyum kanal blokerleri üreter taşlarının kendiliğinden düşme oranını artırıp, taşın düşürülme süresini kısaltma amaçlı kullanılmaktadır. Bu ajanlar üreterin peristaltik fazda kontraksiyonlarını azaltmakla birlikte tonik üreter kontraksiyonlarının korunmasında etkilidir (13).

Yapılan klinik çalışmalarda tamsulosin 0.4 mg medikal ekspulsif tedavi amaçlı en sık değerlendirilen $\alpha 1$ adreno reseptör antagonistidir. De sio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tamsulosin ve plasebo karşılaştırılmış ve tamsulosinin plaseboya üstünlüğü tesbit edilip, %81 oranın taş düşürme gözlenmiştir (14). Benzer şekilde Al-Ansari ve ark. tarafından yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 10 mm altında distal üreter taşı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve tamsulosin 0.4 mg tedavisi alan hastaların 4 haftalık takiplerinde, %82 taş düşürme oranı tesbit edilmiştir (15). Yılmaz ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada tamsulosin, terazosin, doksazosin tedavileri karşılaştırılmış ve tamsulosin tedavisi alan hastalarda taş düşürme oranı %79 olarak tesbit edilmiştir (16). Taş düşürme açısından medikal tedavinin değerlendirildiği bir derlemede, heterojen hasta grupları değerlendirilmiş ve tamsulosin tedavisi alan hastaların taş düşürme oranlarının %53-100 arasında olduğu belirlenmiştir (17).

Hermanns ve ark tarafından yapılan, 7 mm ve altındaki distal üreter taşı olan hastaların dahil edildiği çalışmada tamsulosin ve nifedipin karşılaştırılmış ve tamsulosin tedavisi alan hastalarda taş düşürme oranı %86 olarak belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca tamsulosin tedavisi alan grupta analjezik ihtiyacı anlamlı olarak azalmıştır (18). Yapılan diğer bir çok merkezli çalışmada 7 mm ve altındaki hastalarda, tamsulosin ve nifedipin tedavileri karşılaştırılmış, tamsulosin grubunda spontan taş düşürme oranı %95.9 olarak tesbit edilmiş, analjezik ihtiyacı an-

lamlı olarak azalmıştır (19). Bu olumlu sonuçların aksine çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; 4 haftalık takipte hastaların herhangi bir girişime ihtiyaç duymama oranı değerlendirildiğinde; plasebo, nifedipin ve tamsulosin tedavileri arasında fark gözlenmemiş ve hasta gruplarında analjezik ihtiyacı gruplar arasında benzer bulunmuştur (20).

Silodosin ise $\alpha 1$ reseptör antagonistleri açısından en üroselektif ajandır. Silodosin $\alpha 1A$ reseptörlerine, $\alpha 1D$ reseptörlerinden 56 kat, $\alpha 1B$ reseptörlerinden 583 kat daha selektif bir ajandır. Itoh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 6-9 mm çapındaki taşlarda silodosin ve tamsulosin karşılaştırılmış taş düşürme oranı silodosin grubunda %52.2, tamsulosin grubunda %30.4 olarak tesbit edilmiştir (21). Çalışmamıza benzer şekilde, Gupta ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada taş boyutu 1 cm ve altındaki taşlarda silodosin tedavisi alan hastalarda taş düşürme oranı %82 oranında tesbit edilmiş, analjezik ihtiyacı bakımından silodosin lehine anlamlı fark belirlenmiştir (22). Sur ve ark. tarafından yapılan çalışmada 4-10 mm boyutundaki taşı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, tüm taşlarda silodosin ile plasebo kıyaslandığında, silodosin tedavisinin taş düşürme için etkili olmadığı ancak distal üreter taşlarından taş düşürme oranı %69 ile silodosin lehine anlamlı bulunmuştur. Hastaların analjezik ihtiyacı her iki grupta da benzer bulunmuştur (23). Tamsulosin, Tadalafil ve Silodosin tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize pilot bir çalışmada ise Silodosin grubunda taş düşürme oranı %83 ve diğer iki tedavi grubundan daha yüksek olarak tesbit edilmiş ve kolik atağı ve analjezik ihtiyacı yine silodosin grubunda anlamlı derecede az olarak belirlenmiştir (24).

Diğer klinik çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızda, özellikle silodosin grubunda anlamlı derecede daha fazla retrograd ejakulasyon gözlenmesi dışında her iki tedavi grubunda, tedaviyi bırakmayı gerektirecek yan etki gözlenmemiştir (23-24).

Çalışmamızdaki ana kısıtlamalar, hasta sayısının az olması, retropektif olması ve randomize, çift kör çalışma olmamasıdır. Plasebo kontrolünün olmaması diğer bir kısıtlamadır. Ancak tüm bu kısıtlamalara rağmen distal üreter taşlarında α bloker tedavinin etkinliği ortaya konulabilmiştir.

Sonuç

Medikal ekspulsif tedavi komplike olmayan, özellikle distal üreter taş önerilen bir tedavi seçeneğidir. Tamsulosin 0.4 mg ve silodosin 8 mg distal üreter taşı tedavisinde, taş düşürme oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttıran ve ağrı epizodlarını ve analjezik kullanımını azaltabilen benzer etkinlik ve güvenlikte olan tedavilerdir.

Kaynaklar

- Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol.* 2000; 13:S45-S50.
- Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol* 1991; 20:200-3.
- Türk C, Knoll T, Petriket A et al.. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. Website: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2015-v2.pdf> Accessed November 17, 2015.
- Sasaki S, Tomiyama Y, Kobayashi S, Kojima Y, Kubota Y, Kohri K. Characterization of α 1-adrenoceptor subtypes mediating contraction in human isolated ureters. *Urology* 2011; 77:762.13-17.
- Zhou SG, Lu JL, Hui JH. Comparing efficacy of α 1D-receptor antagonist naftopidil and α 1A/D-receptor antagonist tamsulosin in management of distal ureteral stones. *World J Urol* 2011; 29:767-771.
- Tatemichi S, Tomiyama Y, Maruyama I et al. Uroselectivity in male dogs of silodosin (KMD-3213), a novel drug for the obstructive component of benign prostatic hyperplasia. *NeuroUrol Urodyn* 2006; 25:792-9.
- Sellaturay S, Fry C. The metabolic basis for urolithiasis. *Surgery* 2008; 26:136-140.
- Ergün O, Gönen M. Üreter Sistem Taş Hastalığında Medikal Ekspulsif Tedavi: Kime, Nasıl, Ne Kadar? *Endoüroloji Bülteni* 2014;7:74-76.
- Ceylan C. Üreter Alt Uç Taşlarının Tedavisinde Tamsulosinin Etkinliği: Prospektif Randomize Bir Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12: 177-180.
- Rabah DM, Alomar M, Binsaleh S, Arafa MA. Health related quality of life in ureteral stone patients: post-ureterolithiasis. *Urol Res.* 2011; 39:385-8.
- Tzortzis V, Mamoulakis C, Rioja J, Gravas S, Michel MC, de la Rosette JJ. Medical expulsive therapy for distal ureteral stones. *Drugs* 2009; 69:677-92.
- Ibrahim AI, Shetty SD, Awad RM, Patel KP. Prognostic factors in the conservative treatment of ureteric stones. *Br J Urol* 1991; 67:358-61.
- Porpiglia F, Vaccino D, Billia M et al. Corticosteroids and Tamsulosin in the Medical Expulsive Therapy for Symptomatic Distal Ureter Stones: Single Drug or Association? *Eur Urol* 2006; 50:339-44.
- De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G et al. Medical expulsive treatment of distal-ureteral stones using tamsulosin: a single-center experience. *J Endourol* 2006; 20:12-6.
- Al-Ansari A, Al-Naimi A, Alobaidy A, Assadiq K, Azmi MD, Shokeir AA. Efficacy of tamsulosin in the management of lower ureteral stones: a randomized double-blind placebo-controlled study of 100 patients. *Urology* 2010; 75:4-7.
- Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different α 1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005; 173:2010-2012.
- Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 2007; 50:552-63.
- Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, Frauenfelder T, Sulser T, Strebel RT. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2009; 56:407-12.
- Ye Z1, Yang H, Li H et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *BJU Int* 2011; 108:276-9.
- Pickard R, Starr K, MacLennan G et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 25; 386:341-9.
- Itoh Y, Okada A, Yasui T et al. Efficacy of selective α 1A adrenoceptor antagonist silodosin in the medical expulsive therapy for ureteral stones. *Int J Urol* 2011;18:672-4.
- Gupta S, Lodh B, Singh AK, Somarendra K, Meitei KS, Singh SR. Comparing the efficacy of tamsulosin and silodosin in the medical expulsion therapy for ureteral calculi. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1672-4.
- Sur RL, Shore N, L'Esperance J et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2015; 67:959-64.
- Kumar S, Jayant K, Agrawal MM, Singh SK, Agrawal S, Parmar KM. Role of tamsulosin, tadalafil, and silodosin as the medical expulsive therapy in lower ureteric stone: a randomized trial (a pilot study). *Urology* 2015 ; 85:59-63.