

# Применение тамсулозина в комплексном лечении пациентов с мочекаменной болезнью

В.А. Максимов<sup>1</sup>, Л.А. Ходырева<sup>2</sup>, И.С. Мудрая<sup>2</sup>, С.А. Москаленко<sup>1</sup>, А.Г. Мартов<sup>1</sup>,  
Н.В. Ступак<sup>2</sup>, Г.А. Фахредин<sup>2</sup>, С.А. Голованов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая урологическая больница № 47

<sup>2</sup>ФГУ НИИ урологии Росмедтехнологий, г. Москва

УРОЛОГИЯ, 2009, № 4

Известно, что селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы положительно влияют на отхождение камней дистального отдела мочеточника, спонтанное и после сеанса дистанционной литотрипсии (ДЛТ), уменьшают количество болевых приступов и улучшают эффективность лечения. Это подтверждено клиническими исследованиями, которые основаны на данных опроса, учета приема анальгетиков и регистрации приступов почечных коликов, а также данными о самостоятельном отхождении камней и их фрагментов после ДЛТ [1–5]. В то же время некоторые авторы не выявили существенного влияния тамсулозина на отхождение камней после литотрипсии [4]. Эффективность использования адреноблокаторов, по данным разных авторов, варьирует от 63% до 84%. Она зависит от правильного отбора пациентов с учетом выраженности воспаления в мочевыводящих путях (МВП), степени обструкции, функции почки, размера камней и их локализации. Положительное действие  $\alpha$ -блокаторов объясняют влиянием на гладкомышечные ткани мочеточника, что улучшает его проходимость [3]. Экспериментальные исследования продемонстрировали способность тамсулозина непосредственно угнетать сокращения изолированных фрагментов дистального отдела мочеточника [5]. Однако объективных клинических данных о состоянии уродинамики МВП во время приема селективных адреноблокаторов в литературе мы не нашли.

**Целью работы** явилось изучение влияния тамсулозина (фокусин, «Zentiva», Чешская Республика) у больных с камнями МВП на давление в почечной лоханке и сократительную активность дистального отдела мочеточника.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 286 пациентов в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст  $45,7 \pm 0,5$  года), страдающих мочекаменной болезнью, в том числе 90 женщин и 196 мужчин. Группу 1А составили 57 пациентов с локализацией камней в мочеточнике, получавших тамсулозин (0,4 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней) помимо стандартного противовоспалительного и обезболивающего лечения. Для сравнения группу 1Б составили 158 пациентов с камнями мочеточника, получавших аналогичное обезболивающее и противовоспалительное лечение, кроме адреноблокатора. Клинический эффект тамсулозина оценивали по отхождению фрагментов камня в группе 1А в сравнении с группой 1Б после ДЛТ.

Следующие две группы сравнения были представлены пациентами, у которых проводились исследования состояния уродинамики МВП, внутрилоханочного давления (ВЛД) и содержания ферментов в моче, полученной посредством нефростомического дренажа, а также количественных и качественных показателей состояния мочеточника, непосредственно измеряемых во время эндоскопического лечения.

В группу 2А вошли 37 пациентов, которые получали тамсулозин в стандартной дозе. 10 пациентам, у которых ДЛТ и последующая камнеизгоняющая терапия были неэффективными, было проведено эндоскопическое лечение камней мо-

четочника, во время которого функцию его дистального отдела оценивали методом многоканальной импедансной уретерографии (МИУГ). У 27 пациентов этой группы исследовали содержание ферментов в моче в динамике (67 проб), а у 13 из них регистрировали ВЛД посредством чрескожного пункционного нефростомического дренажа (ЧПНС).

Группу сравнения 2Б составили 34 пациента, которые не получали тамсулозин помимо стандартного лечения. Из них у 27 пациентов исследовали ферментурию, у 25 одновременно регистрировали ВЛД, используя для этого нефростомический дренаж, и у 21 исследовали функцию дистального отдела мочеточника методом МИУГ во время эндоскопического вмешательства.

У 3 пациентов, у которых отсутствовали камни, исследование дистального отдела мочеточника проведено во время диагностической уретероскопии.

ВЛД измеряли электроманометром, подсоединенным к нефростомическому дренажу и регистрировали на быстродействующем самописце (миннограф) или на персональном компьютере. МИУГ выполняли у больных во время эндоскопических вмешательств путем введения через катетеризационный цистоскоп специального зонда (ПЭДМ-9) с 9 последовательно смонтированными электродами в дистальный отдел мочеточника. Изменения импедансов расположенных вдоль регистрирующих электродов участков мочеточника обрабатывали по специальной программе (МСДР32) и сохраняли в виде записей импедансных уретерограмм в базе данных персонального компьютера. На основании этих данных оценивали функцию мочеточника по количественным (амплитуда, длительность и частота сокращений, тонус стенки) и качественным (форма сократительных волн, ритмичность, направление распространения антеградное, ретроградное) показателям.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере по Стьюденту.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полное отхождение конкрементов после ДЛТ (3–5 дней) в группе пациентов, получавших тамсулозин (1А), наблюдалось у 83%, тогда как в группе 1Б – у 78% пациентов.

Анализ зависимости отхождения конкрементов после ДЛТ от локализации конкремента в мочеточнике, его размера и дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) показал следующее. У пациентов с полным отхождением фрагментов конкремента независимо от получаемой терапии при локализации камня в верхней трети мочеточника средний размер камня был  $0,88 \pm 0,08$  (0,6–1,7) см, расширение ЧЛС составляло  $1,7 \pm 0,1$  (0,8–2,2) см. При локализации камня в дистальном отделе мочеточника его размер был  $0,9 \pm 0,06$  (0,4–1,5) см, расширение ЧЛС составляло  $1,69 \pm 0,04$  (0,6–2,5) см. У пациентов, которым требовалось дальнейшее лечение в связи с неотхождением конкрементов после сеанса

Показатели сократительной функции дистального отдела мочеточника

Группа пациентов	Амплитуда сокращения, Ом	Длительность сокращения, с	Частота сокращений в 1 мин	Тонус стенки, Ом <sup>-1</sup>
Без камней (n=3)	2,15±0,92	9,91±0,75	2,00±0,75	2,57±1,79
2А (n=10)	0,60±0,08*	7,1±0,3	3,3±0,3	4,0±0,5
2Б (n=21)	0,81±0,06	7,7±0,3	2,8±0,2	4,7±0,2

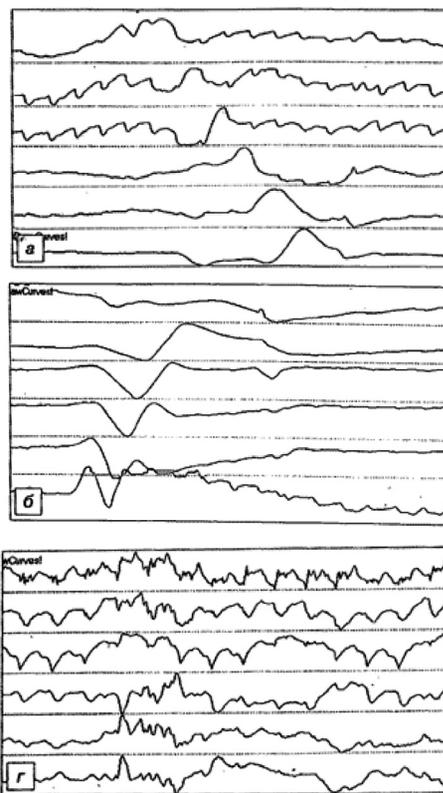
Примечание: \* – достоверность различий показателей между группами –  $p \leq 0,02$ .

ДЛТ, размер камня был  $0,73 \pm 0,08$  (0,6–1,7) см, расширение ЧЛС составляло  $1,8 \pm 0,2$  (0,8–2,2) см.

Следовательно, проведенный анализ не выявил явной зависимости эффективности камнеизгоняющей терапии после ДЛТ камня мочеточника от его размера, наличия или отсутствия расширения ЧЛС. Однако длительность пребывания конкремента, продолжительность мочекаменной болезни, перенесенные операции на почке и мочеточнике предположительно влияют на результаты лечения и их следует принимать во внимание. Так, среди больных, которым потребовалось эндоскопическое удаление камней, только у 6 (19%) из 31 мочеточник не был изменен визуально. У остальных пациентов наблюдались в разной степени выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки мочеточника, что препятствовало отхождению камней независимо от получаемой терапии. По нашим наблюдениям, камни, которые находились менее 1 мес в мочеточнике, независимо от размеров и локализации у пациентов, принимавших дополнительное лечение  $\alpha$ -блокатором тамсулозином, успешно отходили после ДЛТ (83%). Таким образом, эффективность камнеизгоняющей терапии определяется состоянием мочеточника, а именно – развитием в нем воспалительных изменений и нарушений его уродинамики.

Дальнейшее исследование было направлено на изучение влияния тамсулозина на показатели уродинамики МВП. У пациентов с мочекаменной болезнью, судя по амплитуде и частоте сокращений, сократительная активность дистального отдела мочеточника была существенно слабее, чем у пациентов без камней МВП, а тонус стенки мочеточника при наличии камней был существенно выше (табл. 1). У пациентов, принимавших тамсулозин, перистальтика мочеточника характеризовалась уменьшенными силой и длительностью сокращений, незначительно сниженным тонусом стенки по сравнению с пациентами, получавшими общепринятое лечение без  $\alpha$ -блокатора.

Анализ результатов выявил зависимость показателей от локализации камня и исходного функционального состояния мочеточника. В среднем в группе 2А по сравнению с группой 2Б при камнях почки зарегистрированы более низкие значения амплитуды сокращений дистального отдела мочеточника – на 41% ниже при средней сократительной активности 0,9 Ом и на 45% при сокращениях 0,1 Ом. У описанных выше пациентов соответственно наблюдалась тенденция к более низким значениям тонуса стенки (-10%) или более высоким (+38%). При наличии камней в мочеточнике амплитуда сокращений у пациентов, принимающих тамсулозин, была ниже на 34% при слабой сократительной функции (0,2 Ом) и на 20% при активных сокращениях (0,7 Ом). У последних сокращения были удлиненными и деформированными, а тонус стенки – высоким (6,6 Ом<sup>-1</sup>). Полученные различные характеристики фазных и тонических сократительных свойств мочеточника мы объясняем воспалением, вызываемым камнями в месте их нахождения, и повреждением



Примеры регистрации сократительной функции дистального отдела мочеточника методом МИУГ:

а – антеградные волны перистальтики; б – ретроградные сильные сокращения; в, г – цистоидные деформированные сильные (в) и слабые (г) сокращения

мышечной стенки мочеточника вследствие воспалительного процесса и его результата. По всей вероятности, эффект ад-реноблокатора не может быть реализован при нарушенном состоянии нервно-мышечного аппарата мочеточника. Эти данные свидетельствуют о важности определения функционального состояния МВП перед назначением тамсулозина и в то же время объясняют его неэффективность у некоторых пациентов.

На наличие очаговых изменений в стенке мочеточника указывают регистрируемые методом МИУГ хаотичные, деформированные и ретроградные сокращения (рисунк). В норме сокращения по мочеточнику распространяются перистальтически антеградно (см. рис. а). Ретроградные сократительные волны, свидетельствующие о рефлюксах мочи (см. рис. б), регистрировались в 2 раза чаще у пациентов группы 2Б, а антеградные сокращения зарегистрированы только у

Таблица 2

**Сравнительные результаты измерений ВЛД у пациентов с мочекаменной болезнью и нефростомическим дренажем**

Группа больных	ВЛД лежа, см вод. ст.		ВЛД стоя, см вод. ст.		Диурез по нефростомическому дренажу, мл/мин
	базальное	перистальтическое	базальное	перистальтическое	
2А (n=13)	13,2±0,6*	16,6±0,8**	19,7±1,1*	24,0±1,1*	1,3±0,1
2Б (n=25)	16,1±0,5	19,5±0,6	27,2±0,6	30,7±0,6	1,2±0,0

Примечание: – достоверность различия показателей в группах сравнения: \* – p<0,001, \*\* – p<0,01.

Таблица 3

**Показатели ферментурии у пациентов с мочекаменной болезнью и нефростомическим дренажем в разные сроки приема тамсулозина**

Сроки исследования	Ферменты				
	ЩФ	ГГТ	ЛДГ	ХЭ	НАГ
До лечения (n=27)	3,54±0,68	0,88±0,06	0,60±0,10	1,25±0,14	27,51±3,06
<i>В период лечения:</i>					
2-е сутки (n=9)	2,10 ±0,95	1,75±0,78	0,23±0,06	0,78±0,14	24,86±5,50*
5-е сутки (n=11)	2,72±0,87	1,37±0,22	0,13±0,02	1,08±0,14	18,47±3,76*
6-7-е сутки (n=6)	0,82±0,17	1,24±0,45	0,09±0,02	0,57±0,36	9,04±1,68*
14-16-е сутки (n=5)	0,26	0,73±0,45	0,27±0,08	0,78±0,15	8,58±1,53*

Примечания: ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – Δ-глутамилтрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ХЭ – холинэстераза, НАГ – N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза; \* – достоверность различия показателей в разные сроки лечения – p<0,001.

пациентов с камнями почки и чаще (на 30%) наблюдались в группе 2А. Деформированные, разной силы цистоидные сокращения (см. рис. в, г) наблюдались приблизительно с одинаковой частотой у пациентов обеих групп.

В целом результаты исследования показали возможную эффективность тамсулозина при разной локализации камней, так как, оказывая влияние на дистальный отдел мочеточника, они изменяют уродинамику МВП в целом.

Давление в лоханке почки является интегральным уродинамическим показателем, который зависит от тонуса стенок ЧЛС почки и функциональной проходимости мочеточника. Средние значения этого показателя у пациентов с мочекаменной болезнью, имеющих нефростомический дренаж, представлены в табл. 2. При одинаковых значениях среднего суточного диуреза базальное давление в лоханке почки было существенно ниже в группе 2А как в положении лежа, так и в положении стоя – соответственно на 18% и 28%.

При более низком ВЛД уменьшается сопротивление оттоку мочи из почечных канальцев, что облегчает отток мочи от почки. О лучшем состоянии почки при этом свидетельствуют результаты биохимического исследования ферментов в моче (табл. 3).

Ферментурия является важным показателем функциональной способности гломерулярного и тубулярного аппарата почки. В генезе клеточных повреждений эпителия функциональных структур почки при мочекаменной болезни и длительно текущем хроническом пиелонефрите с периодами обострения важное диагностическое значение имеет ферментурия. Результаты исследований свидетельствуют, что активация ферментурии может быть связана как с повышенным ВЛД, так и с различной активностью воспалительного процесса, а также механическим (интраоперационно и дистанционно) воздействием на почку и мочеточник.

Настоящее исследование выявило связь между ВЛД и ферментурией в группе пациентов, принимавших селективный α-блокатор (тамсулозин). Прием тамсулозина в составе

комплексной терапии приводил к снижению ВЛД. Возможно, это был один из факторов, следствием которого стало уменьшение деструкции клеточных мембран эпителиоцитов и снижение ферментативной активности мочи.

Известно, что определение активности в моче лизосомальной НАГ является в настоящее время одним из основных биохимических тестов, позволяющих выявить ранние признаки повреждения мембран эпителиоцитов. Динамика экскреции с мочой ферментов выявила общую тенденцию к ее снижению. Отмеченное нами достоверное снижение экскреции фермента лизосом (в частности, НАГ) свидетельствует о положительном влиянии тамсулозина на состояние МВП в целом.

Лоханка и мочеточник взаимосвязаны функционально нервно-рефлекторными и гуморальными механизмами регуляции. Выявленное снижение ВЛД у пациентов после приема тамсулозина можно объяснить угнетением патологических рефлексов, опосредуемых адренорецепторами. Взаимосвязь уродинамики этих отделов МВП в настоящем исследовании не следует принимать во внимание, так как почка дренирована ЧПНС. Тем не менее полученные результаты могут свидетельствовать об улучшении состояния уродинамики МВП – уменьшении активного (амплитуда сокращений) и пассивного (тонус) сопротивления потоку мочи по мочеточнику после приема тамсулозина.

Изменения функции дистального отдела мочеточника свидетельствуют о создании более благоприятных условий эвакуации мочи из лоханки, что было выявлено при регистрации ВЛД у пациентов с дренированной путем наложения ЧПНС почкой и получавших тамсулозин в комплексном лечении. Учитывая, что повышенное ВЛД является одним из важных повреждающих факторов для функции почки, можно считать, что лечение селективными α-блокаторами является патогенетически обоснованным у больных с мочекаменной болезнью.

Рассматривая изменения уродинамики МВП, следует отметить, что эффект тамсулозина зависел от их исходного

функционального состояния. Неэффективность исследуемого препарата у некоторых пациентов можно объяснить органическими изменениями стенки лоханки и мочеточника, обусловленными, возможно, предшествующими травматическими и воспалительными факторами.

### ВЫВОДЫ

При использовании тамсулозина (фокусин, «Zentiva», Чешская Республика) в комплексном лечении мочекаменной болезни отхождение камней после ДЛТ было эффективным в 83% наблюдений у пациентов с длительностью нахождения конкремента в мочеточнике менее 1 мес. Размеры камня после успешно проведенного сеанса ДЛТ существенно не влияли на последующую камнеизгоняющую терапию, однако длительность нахождения конкремента на одном месте являлась важным фактором развития воспалительного процесса в стенке мочеточника и нарушений его уродинамики, что потребовало дальнейшего оперативного лечения. Сравнительный анализ сократительной функции дистального отдела мочеточника у пациентов, получавших тамсулозин, свидетельствовал о меньшем активном (амплитуда сокращений)

и пассивном (тонус) сопротивлении потоку мочи, чем у больных со стандартным лечением. Установленные изменения сопровождались более низкими значениями ВЛД почки и снижением ферментурии. Следовательно, включение тамсулозина в комплекс лечения пациентов с мочекаменной болезнью может положительно влиять на уродинамические показатели мочеточника, создавая условия, облегчающие отхождение камней и уменьшающие повреждение функциональных структур почки, опосредованно снижая ВЛД.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вахлов С.Г., Егоров В.В., Поспелов И.В., Шахияхметов Р.Г. Применение альфа-1-адреноблокатора тамсулозина (фокусин) с новокаином методом электрофореза при «каменной дорожке» после дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Урология. Нефрология (Урал. мед. журн.) 2007; 9 (37): 11–13.
2. Lipkin M., Shah O. The use of alpha-blockers for the treatment of nephrolithiasis. *Rev. Urol.* 2006; 8 (suppl. 4): S35–S42.
3. Micali S., Grande M., Sighinolfi M.C. et al. Medical therapy of urolithiasis. *J. Endourol.* 2006; 20 (11): 841–847.
4. Gravas S., Tzortzis V., Karatzas A. et al. Urol. Res. 2007; 35 (5): 231–235.
5. Troxel S.A., Jones A.W., Magliola L., Benson J.S. Physiologic effect of nifedipine and tamsulosin on contractility of distal ureter. *J. Endourol.* 2006; 20 (8): 565–568.