

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ АЛЬФА1-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

ТРАПЕЗНИКОВА М.Ф., ДУТОВ В.В., ПОПОВ Д.М., РУМЯНЦЕВ А.А., ТУМАНЯН В.Г.
ГУ МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского
(Москва)

Применение альфа1-адреноблокаторов в настоящее время стало «золотым стандартом» в медикаментозном лечении расстройств мочеиспускания у пожилых пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы. [1] Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, блокада альфа1-адренорецепторов гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры приводит к устранению «динамического» компонента обструкции, наблюдающейся при этом заболевании. Во-вторых, воздействие на альфа1-адренорецепторы сосудов малого таза приводит к улучшению кровоснабжения детрузора мочевого пузыря, и, как следствие, к восстановлению энергетического метаболизма его структур. Таким образом, достигается улучшение резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря. [2,3]

Но интерес, касающийся локализации альфа1-адренорецепторов, и соответственно использования их в качестве точки приложения, не ограничивается только нижними мочевыми путями. Появление селективных альфа1-адреноблокаторов в арсенале современных лекарственных средств, позволило заговорить о возможности их применения в области другой важной проблемы урологии – мочекаменной болезни.

Связывают это с тем, что использование альфа1-адреноблокаторов может способствовать облегчению отхождения камней мочеточника. Основной целью применения альфа1-блокаторов в этой ситуации является снятие спазма гладкой мускулатуры мочеточника. [4].

Наличие альфа1-адренорецепторов в гладкой мускулатуре мочеточника человека было продемонстрировано еще в 70-х годах прошлого века. [5] Более подробно локализация подтипов этих рецепторов была изучена совсем недавно. Sigala и соавторы, используя метод лигандного связывания, показали, что наибольшим образом альфа1-адренорецепторы преобладают в гладкой мускулатуре нижней трети мочеточника, а наибольшей плотностью среди них обладает альфа1D –подтип рецепторов. [6] Хорошо известны также физиологические эффекты развивающиеся при воздействии на рецепторы этого типа. Использование альфа-адреноблокаторов приводит к уменьшению частоты и амплитуды перистальтических сокращений мочеточника, при этом параллельно происходит увеличение болюсного объема транспортируемой мочи. [7]

В исследовании *in vitro*, оценивающем спазмолитическую активность фармакологических средств в отношении различных отделов мочеточника, была установлено, что наибольшим эффектом в этом отношении обладают альфа1A-блокаторы (сравнение было проведено с препаратами из группы НПВС и блокаторами кальциевых каналов). [8]

Экспериментальные сведения стали побудительным моментом проведению исследований, старающихся оценить возможность использования селективных альфа1-адреноблокаторов в лечении пациентов с камнями мочеточника, в том числе и пожилого возраста. При этом надо сказать, что рост интереса к расширению применения альфа1-адреноблокаторов произошел в значительной степени независимо от фармацевтической промышленности.

В подавляющем большинстве работ в качестве альфа1-адреноблокатора был использован тамсулозин. Это хорошо объяснимо, поскольку он обладает минимальным количеством побочных эффектов и удобностью в дозировании, необходимой для лечения.

Одной из первых работ, выполненных с этой целью, было исследование Servenakov I и соавт., оценивающее эффективность включения тамсулозина в стандартную терапию у пациентов с камнями дистального отдела мочеточника. Стандартная терапия включала в себя наркотическое средство, диазепам и прием препаратов из группы НПВС. Тамсулозин назначался в стандартной дозировке 400 мкг в сутки. По их данным, отхождение камней у пациентов, которым дополнительно назначался альфа1-адреноблокатор, наблюдалось в 80,4% случаев, в то время как в контрольной группе в 62,8 %. У большинства пациентов, получавших альфа1-адреноблокатор, камни отошли в ближайшие 3 дня. Количество случаев повторных почечных колик у этих пациентов также было меньше по сравнению с контрольной группой. [9]

В дальнейшем другими исследователями также было продемонстрировано преимущество назначения тамсулозина у пациентов с камнями дистальной части мочеточника. Отмечалось увеличение степени отхождения конкрементов, уменьшение времени необходимого для их отхождения, а также снижение вероятности в повторной госпитализации и необходимости в проведении оперативного вмешательства, уменьшение интенсивности болевой симптоматики на фоне такого лечения. Частота развития побочных эффектов была минимальна. [11,12,13]

Мнения, касающиеся возможной эффективности сочетания альфа1-адреноблокаторов и лекарственных средств, влияющих на другой патофизиологический процесс, препятствующий отхождению камня, т.е. на развивающийся отек стенки мочеточника, разнятся. По данным одних авторов, например, сочетание тамсулозина и кортикостероидов приводит к улучшению результатов проводимого лечения. [14]. По данным других авторов, этого не происходит. Тем не менее, подобное сочетание, скорее всего, не будет считаться безопасным в отношении целого ряда пациентов. [15]

Накопленная информация относительно использования альфа1-адреноблокаторов нашла свое отражение в мета-анализе, проведенном Медицинской Комиссией Стандартов по заболеванию мочеточника и отраженным в совместном руководстве AUA и EUA. По этим данным, эффективность применения альфа1-адреноблокаторов составляет в среднем 81 %, колеблясь от 72% до 88%. По сравнению с контрольной группой, применение альфа1-адреноблокаторов приводит к возрастанию вероятности отхождения камней на 29%. [16]

Примечательно, что все проведенные исследования касались лишь локализации камней в дистальной трети мочеточника, тогда как около 30% камней локализируются в проксимальном отделе и отхождение этих камней менее благоприятно. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что альфа1-адреноблокаторы могут оказаться эффективными и при таких камнях. Так же надо отметить, что в большинство исследований включались пациенты, у которых в ближайшие часы перед этим отмечена почечная колика.

Перспективным, также может оказаться использование альфа1-адреноблокаторов для уменьшения сроков отхождения осколков конкрементов после проведения дистанционной ударно-волновой литотрипсии последних, а также для увеличения полноты этого эффекта [17,18]

Тем не менее, в настоящее время нет ни одного исследования, посвященного использованию альфа1-адреноблокаторов при камнях мочеточника и соответствующего принципам доказательной медицины. Все исследования содержат относительно низкое количество пациентов, и, соответственно, обладают низкими статистическими возможностями, что не может не отразиться при экстраполивании результатов на всю популяцию в целом.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения альфа1-адреноблокаторов у пациентов с камнями мочеточника.

В ходе исследования оценивалось степень самостоятельного отхождения конкрементов, время необходимое для самостоятельного отхождения, интенсивность болевой симптоматики на фоне проводимой терапии, частота использования анальгетиков, а также частота развития побочных реакций на фоне лечения альфа1-адреноблокаторами.

С сентября 2007 года по май 2010 года в исследование было включено 73 пациента с единичными камнями мочеточника размером не более 8 мм. Дли-

тельность нахождения конкрементов не превышала более 4-х недель от момента приступа почечной колики. Камни были диагностированы при помощи ультразвукового и рентгенологического методов обследования. В исследование включались пациенты как с рентгенопозитивными, так и рентгеннегативными камнями.

В основную группу были включены 58 пациентов, средний возраст 45 лет, которым на время периода наблюдения с целью отхождения конкремента в качестве альфа1-адреноблокатора назначался тамсулозин в дозе 400 мкг в сутки однократно максимальным сроком до 30 дней. В качестве обезболивающих средств назначались препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (кеторол, диклофенак внутримышечно). В контрольную группу было включено 15 пациентов, средний возраст 46 лет, получавших спазмолитическую терапию (но-шпа, баралгин в течение 2-х недель), которые так же находились под наблюдением максимальным сроком в течение 30 дней. В качестве обезболивающих средств использовались также нестероидные противовоспалительные средства. Пациенты обеих групп потребляли не менее двух литров жидкости в сутки.

Критериями исключения являлись: блокада единственно функционирующей почки; наличие стриктуры или стеноза мочеточника ниже имеющегося камня; наличие в мочеточнике ранее установленного катетера или катетера-стента; использование ультразвуковой или вакуумной стимуляции; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; гиперчувствительность к тамсулозину или любому другому компоненту препарата; одновременный прием какого-либо другого альфа-блокатора.

Контроль нахождения камня в мочевых путях осуществлялся при помощи ультрасонографии и/или рентгенологического исследования каждые 10 дней. В случае необходимости контроль осуществлялся чаще.

Оценка интенсивности болевой симптоматики на фоне лечения осуществлялась при помощи Визуальной Аналоговой Шкалы боли (ВАШ). Пациенту предлагалось оценить свое состояние до лечения и на фоне лечения в баллах (от 1 до 10).

Для оценки разницы полученных данных были использованы парный критерий Стьюдента (t) и двусторонний вариант точного критерия Фишера. Значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Группы наблюдения были сходны по возрасту, соотношению полов, размеру камней мочеточника, локализации камней относительно терминальной линии таза (проксимально/дистально) и стороны тела. (Таблица 1).

В основной группе из 58 пациентов участие в исследовании завершили 57 пациентов, в контрольной группе участие в исследовании завершили все пациенты.

Степень отхождения конкрементов к концу периода наблюдения в основной группе составила 88%. К первым 10 дням отхождение камней в основной группе отмечалось в 93 %, а контрольной группе в 69% ($p = 0.01$). Среднее время отхождения конкрементов в

основной группе составило $6,3 \pm 1,7$ дня, а в контрольной - $12,5 \pm 2,1$ дня ($p < 0.05$).

Двум пациентам основной группы, у которых камень самостоятельно не отошел (3,4 %), была выполнена контактная уретеролитотрипсия. У данных пациентов длительность нахождения камня в мочеточнике на момент включения в исследование составила свыше 2-х недель. За все время наблюдения (30 дней) у одного из них был отмечен болевой приступ, при инструментальном контроле определялась дистальная миграция камня.

Пациентам контрольной группы, у которых за время наблюдения камни не отошли, также была выполнена контактная уретеролитотрипсия (13 %). В момент включения в исследование длительность нахождения камней в мочеточнике у этих пациентов была также свыше 2-х недель. Исходное расположение камней у этих пациентов было проксимальное.

Средний бал, отражающий интенсивность болевой симптоматики, оцененной при помощи ВАШ, в основной группе на фоне лечения составил $5,7 \pm 0,8$ балла, а в контрольной группе - $6,7 \pm 0,9$ баллов. ($p < 0.05$). Повторные эпизоды почечных колик в основной группе отмечались в 16 % (у 3-х пациентов), а в контрольной - в 33 % (у 5 пациентов). Необходимость в применении анальгетиков на фоне лечения возникла у 5 пациентов (в 28 %) основной группы, и у 10 пациентов контрольной (в 67 %). Разница была статистически достоверна ($p=0.003$).

Ни у кого из пациентов обеих групп на фоне лечения не было отмечено серьезных воспалительных осложнений со стороны верхних мочевых путей.

Среди пациентов, получавших тамсулозин, у троих на фоне его приема отмечались побочные явления в трех случаях. Двое пациентов (11 %) отмечали беспокоившие их головокружение и слабость. Эти явления отмечалось в начале приема тамсулозина, и данное обстоятельство не мешало пациентам продолжить лечение. Один из пациентов отказался от приема тамсулозина, поскольку на его фоне у него развилась диарея. Каких-либо серьезных побочных эффектов в контрольной группе за все время наблюдения отмечено не было.

В настоящем исследовании мы оценили эффективность назначения альфа1-адреноблокаторов у па-

циентов с камнями мочеточника по сравнению с традиционно применяющимися спазмолитиками. Сроки нахождения камней в мочеточнике варьировали, но при этом не превышали 4-х недель. Связано это с тем, что выжидательная тактика в этом случае не оправдана, поскольку наличие обструкции свыше 6-и недель оказывает крайне негативное влияние на функцию почечной паренхимы и сократительную способность мочеточника. [19]

Отхождение конкрементов, как в основной, так и в контрольной группах, было отмечено только у тех пациентов, у которых срок нахождения камней в мочеточнике перед включением в исследование не превышал 2-х недель. Связано это очевидно с тем, что при таких сроках нахождения камней в мочеточнике развивается отек стенок вокруг него, который препятствует отхождению. Применение любых спазмолитиков на этом фоне является не достаточно эффективным.

Исходная локализация камней у большинства пациентов в дистальной части мочеточника, по-видимому, также предопределило результаты лечения, поскольку значительная плотность специфических альфа1-адренорецепторов локализуется именно здесь. В дистальной части мочеточника гладкая мускулатура его стенки также достигает наибольшей толщины, что не может не влиять на эффективность перистальтических сокращений.

Сравнение интенсивности болевой симптоматики, количества повторных почечных колик и необходимости в применении анальгетиков на фоне того и другого способов лечения также продемонстрировало преимущество назначения альфа1-адреноблокаторов.

Закключение. Несмотря на то, что это исследование, так же как и многие другие, проведено на малой выборке пациентов, оно демонстрирует эффективность использования альфа1-адреноблокаторов при камнях мочеточника в отношении как уменьшения сроков, необходимых для отхождения камней, так и в отношении качества жизни. Применение этих препаратов более эффективно в отношении конкрементов, которые не столь длительно находятся в мочеточнике. Правда, окончательные выводы можно будет сделать только после проведения полноценных научных исследований, соответствующих критериям доказательной медицины.

Таблица. Сводная характеристика пациентов.

Пациенты	Группа наблюдения (n=58)	Группа контроля (n=15)
Средний возраст (лет)	$41 \pm 3,7$	$43 \pm 2,5$ года
Соотношение по полу (м:ж)	5:13	5:10
Средний размер конкремента (мм)	$5,4 \pm 0,7$ (2-8)	$5,7 \pm 0,6$ (3-8)
Локализация конкрементов: проксимально/ дистально	13/45	2/13
Распределение по стороне: Справа/слева	27/31	6/9
Среднее время от последнего приступа (дни)	$12 \pm 1,3$ (2-27)	$14 \pm 1,5$ (4 – 21)

Список литературы:

1. O'Leary M.P. Urology 2002. 59 (Suppl. 2): 7–11.
2. Вишневский А.Е, Пушкаръ Д.Ю., Сухоруков В.С. Клиническая фармакология и терапия. 2003. Т. 12. № 5. с 66–69
3. Pinggera G.M.. Eur.Urol., Suppl.2: 159, 2003, Abstr. 628.
4. Lipkin M. Rev Urology. 2006 Vol 8. Suppl. 4, S 35–42.
5. Malin JM, Deane RF, Boyarsky S. Br. J. Urol. 1970;42:171–174.
6. Sigala S, Dellabella M, Milanese G. Neurourol. Urodynamics. 2005; 24: 142–148.
7. Morita T, Wada I, Saeki H. J Urol. 1987; 137: 132–135.
8. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. BJU. Int.. 2006; 98: 651–655.
9. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J. Int Urol Nephrol. 2002; 34: 25–29.
10. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. J. Urol. 2003;170: 2202–2205.
11. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Int. J. Urol. 2005; 12:615–620.
12. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G.. J. Endourol. 2006; 20:12–16.
13. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. J. Urol 2005;66:712–5.
14. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, et al Eur Urol 2006; 50(2):339–44.
15. Guidelines EAU/AUA for Management Ureteral Calculi 2007, 12–13.
16. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S. Urology. 2004;65:1111–1115.
17. Gravina G.L, Costa A.M, Ronchi P. Urology. 2005; 66:24–28.
18. Horgan P.G., Sarazen A.A., Jr. Lennon G.M., World J Urol. 1993 11: 7–12.