

## Применение тамсулозина (Сонизина) у пациентов после дистанционной нефролитотрипсии

Петров С.Б., Король В.Д., Новиков Р.В., Харченко П.В., Бровкин С.С.

### Введение

Мочекаменная болезнь является наиболее частой нозологией в урологических стационарах общего профиля. С появлением новых малоинвазивных методик расширились возможности лечения **пациентов** со сложными и крупными конкрементами мочевыводящих путей. Однако основной объем занимают неосложненные случаи, к которым относятся конкременты почек до 2 см при отсутствии анатомических аномалий. В таких ситуациях основным методом лечения следует считать **дистанционную** ударно-волновую литотрипсию (ДУВЛТ). К преимуществам данного метода относятся высокая эффективность, неинвазивность, отсутствие необходимости в общей анестезии и госпитализации, низкий процент осложнений, относительно низкая стоимость. Однако процесс лечения может значительно растягиваться во времени вследствие длительного отхождения фрагментов конкремента, что требует динамического контроля и наблюдения, тем самым увеличивая сроки лечения и нетрудоспособности. В таких ситуациях необходимо **применение** методов лечения, которые, с одной стороны, ускоряют и облегчают отхождение фрагментов разрушенного конкремента, а с другой стороны, препятствуют развитию таких осложнений, как почечная колика и формирование «каменной дорожки». Для этих целей были предложены как физические методы (механическая перкуссия, постуральный дренаж, форсирование диуреза), так и медикаментозные (нифедипин, преднизолон,  $\alpha$ -адреноблокаторы). Наиболее широко в настоящее время используются  $\alpha$ -адреноблокаторы, доказавшие свою эффективность при конкрементах нижней трети мочеточника в качестве литокинетической терапии (medical expulsive therapy). Изучению эффективности одного из препаратов этой группы - **тамсулозина** (Сонизин®) - посвящена представляемая работа.

### Материалы и методы

Целью данной работы является изучение клинической эффективности **тамсулозина** (Сонизина) в комплексной литокинетической терапии **пациентов после дистанционной нефролитотрипсии**. В исследование вошли **пациенты** с рентгеноконтрастными конкрементами в почке, располагающимися в лоханке или в средней/верхней группе чашечек, диаметром от 1 до 2 см, сохраненной на всем протяжении проходимости мочеточника, не имеющие гидронефроза и активной инфекции мочевыводящих путей. **Пациенты** проходили стандартное предоперационное обследование (биохимический анализ крови, мочи, посев мочи, УЗИ, экскреторная урография/компьютерная томография (КТ)).

Литотрипсия выполнялась на аппарате Siemens Lytostar по стандартным режимам (число импульсов 3000-3500, частота 90 Гц, режимы 3,5-4). Анестезия включала в себя назначение сибазона и промедола в качестве премедикации, во время сеанса при необходимости внутривенно вводились анальгетики (кеторолак, спазган). При наличии факторов риска **пациенты** получали периоперационную антибактериальную профилактику. На следующий день **после** литотрипсии выполнялись обзорная урография для оценки фрагментации конкремента, а также УЗИ для исключения гидронефроза и гематомы почки.

В случае удовлетворительной фрагментации (наличие фрагментов не более 4 мм) пациенты включались в исследование и разделялись на две группы методом случайной выборки. Всего в исследование вошли 86 пациентов. В контрольной группе (n=43) назначались анальгетики, спазмолитики по требованию, НПВП, обильное питье не менее 2 л/сут. и активный двигательный режим. В основной группе (n=43) кроме стандартной терапии пациенты получали **тамсулозин** (Сонизин®) в дозировке 0,4 мг 1 раз/сут. на протяжении всего исследования. Все пациенты инструктировались относительно регистрации отхождения фрагментов конкрементов, числа и выраженности болевых эпизодов, использования анальгетиков и наличия побочных эффектов при приеме препаратов. Контрольное обследование проводилось каждые 10 дней в течение одного месяца и заключалось в выполнении УЗИ и обзорной урографии.

Критериями для оценки эффективности лечения были: отсутствие клинически значимых резидуальных фрагментов (диаметр более 3 мм), формирование каменной дорожки и число болевых приступов, потребовавших дополнительного приема анальгетиков. Различия между группами сравнения оценивались с помощью хи-квадрат теста, при этом при значении  $p < 0,05$  результаты признавались статистически значимыми.

### Результаты

Все отобранные пациенты закончили исследование. Каждый пациент получил не более одного сеанса ДУВЛТ. Среднее число импульсов составило  $3108 \pm 123$  и не различалось между группами ( $p < 0,05$ ). Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

На 10-й, 20-й и 30-й день **после** литотрипсии число пациентов без конкрементов или с фрагментами три и менее миллиметров в контрольной группе составило 15, 18 и 23, тогда как в основной 23, 27 и 34 соответственно. Число эпизодов болевых приступов за время исследования в контрольной группе составило 29, тогда как в опытной 9. В контрольной группе у одного пациента с размером конкремента 18 мм образовалась каменная дорожка, потребовавшая выполнения контактной уретеролитотрипсии, в основной группе таких пациентов не было. За время лечения пациентами из основной группы отмечена хорошая переносимость **тамсулозина** (Сонизин®), не потребовавшая отмены препарата по причине развития побочных эффектов. Результаты исследования представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

#### Обсуждение

С распространением и развитием ДУВЛТ стал актуальным вопрос поиска методов, облегчающих и ускоряющих отхождение фрагментов конкремента. Эффективность лечения, заключающаяся в полном избавлении пациента от камней, зависит от нескольких факторов. К неблагоприятным факторам относятся большой размер конкремента (>2 см), камни нижней группы чашек, высокая плотность (при компьютерной томографии), «вколоченные» камни мочеточника и состав конкремента (цистиновые и оксалатные моногидратные). Имеют значение также анатомические особенности каждого пациента: дистанция от кожи до конкремента более 10 см, особенности строения почки.

**После** выполнения литотрипсии вероятность самостоятельного отхождения фрагментов зависит в первую очередь от их размера. Размер зависит не только от химического состава камня и его первоначального диаметра, но и от типа генератора ударных волн и режима проведения ДУВЛТ. Известно, что при дроблении конкрементов в почке электрогидравлические генераторы имеют наибольшее преимущество перед другими типами генераторов, обеспечивая образование более мелких фрагментов. Снижение частоты ударных волн с 120 до 60 также увеличивает эффективность фрагментации конкремента. В случае образования крупных фрагментов **последние** значительно медленнее продвигаются по мочеточнику. Во время продвижения фрагмента по мочеточнику вокруг него может возникать спазм и происходить так называемое вклинивание, когда он теряет подвижность вследствие возникновения локального отека и воспаления. Самостоятельное отхождение такого фрагмента становится маловероятным. С целью предотвращения вклинивания и ускорения продвижения частей конкремента по ходу мочеточника предлагались различные физические (бег, тряска, так называемый постуральный дренаж, водная нагрузка) и фармакологические методы лечения - назначение спазмолитиков (дротаверин), стероидных гормонов (метилпреднизолон), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин) и  $\alpha$ -адреноблокаторов.

Изучение эффективности спазмолитиков в качестве средства ускорения отхождения камней мочеточника в рандомизированных исследованиях не проводилось, хотя они широко используются, особенно в России, в расчете на снятие спазма и болевого синдрома. Эффективность стероидных гормонов (метилпреднизолон) в комбинации с нифедипином при камнях нижней трети мочеточника была ранее доказана в одном из исследований [1]. По-видимому, метилпреднизолон вызывает уменьшение отека вокруг камня, тем самым способствуя его продвижению. Однако впоследствии целесообразность добавления стероидов к стандартной терапии ставилась под сомнение [2]. Блокаторы кальциевых каналов, в частности нифедипин, изучались более широко. Было доказано, что нифедипин достоверно увеличивает частоту спонтанного отхождения конкрементов мочеточника [3]. Однако обе эти группы препаратов имеют меньшую эффективность по сравнению с  $\alpha$ -адреноблокаторами [2], назначение которых приводит к уменьшению частоты перистальтических волн и снятию локального спазма мочеточника.

На основании этих данных, было рекомендовано клиническое **применение**  $\alpha$ -адреноблокаторов при конкрементах нижнего отдела мочеточника с хорошим клиническим эффектом [4]. Позднее рядом авторов было предложено использовать  $\alpha$ -адреноблокаторы для облегчения отхождения фрагментов конкремента после **дистанционной нефролитотрипсии** и повышения общей эффективности лечения [5,6]. В нашем исследовании выбор **тамсулозина** обусловлен его хорошей переносимостью и селективностью к  $\alpha$ -1A и  $\alpha$ -1D рецепторам, которые были найдены в гладкой мускулатуре мочеточника [7].

Тамсулозин использовался в качестве дополнения к стандартной терапии, которую получают пациенты в нашей клинике после литотрипсии (НПВП, анальгетики, спазмолитики). В нашем исследовании пациенты с конкрементами в нижней группе чашек исключались в связи со значительно меньшими шансами самостоятельного отхождения фрагментов. Размер конкрементов у включенных в исследование больных был выбран исходя из того, что при диаметре менее 1 см имеется благоприятный прогноз самостоятельного быстрого и неосложненного отхождения фрагментов конкремента, тогда как камни размером более 2 см

считаются критическими для **дистанционной** литотрипсии, и после их дробления требуется либо установка мочеточникового стента для снижения вероятности образования каменной дорожки, либо использование эндоскопического удаления фрагментов. В процессе дробления крупных камней образуются более крупные фрагменты, пассаж которых происходит значительно медленнее и сопровождается более частыми эпизодами почечной колики. Как правило, период отхождения конкрементов может быть растянут во времени, поэтому для наблюдения был выбран временной промежуток в один месяц.

Локализация конкремента (лоханка или чашечки) не оказывает существенного влияния на эффективность лечения, и назначение тамсулозина оправданно при камнях любой локализации. Известно, что тамсулозин вызывает блокирование проведения болевых импульсов по нервным волокнам С-типа [8]. Это, а также уменьшение частоты перистальтических волн и локального спазма стенки мочеточника, может объяснить эффективность тамсулозина в качестве меры профилактики почечной колики в послеоперационном периоде, что выражается в значительном снижении частоты болевых приступов и потребности в назначении анальгетиков.

Другой серьезной проблемой при литотрипсии крупных конкрементов является образование каменной дорожки. В современных условиях в связи с **применением** стентов и наличием альтернативных методов лечения при больших размерах камня частота ее образования значительно снизилась, тем не менее даже при размерах конкремента менее 20 мм без использования стента сохраняется риск образования каменной дорожки, спрогнозировать который довольно трудно. В таких случаях требуются дополнительные вмешательства, что часто разочаровывает ожидания пациентов от «неинвазивного лечения». Использование тамсулозина в послеоперационном периоде может способствовать снижению частоты образования каменной дорожки, что показало и наше исследование. В случае образования каменной дорожки тамсулозин показал свою эффективность, увеличив частоту спонтанного разрешения в течение периода наблюдения, составившего 6 недель [9].

#### Выводы

Тамсулозин (Сонизин®) является эффективным средством в комплексной терапии у пациентов после ДУВЛТ, способствуя ускоренному отхождению фрагментов конкремента и снижая частоту эпизодов почечной колики. Препарат **Сонизин®** также может уменьшать частоту образования каменной дорожки после дробления крупных камней. Он хорошо переносится и может быть рекомендован в качестве базового препарата в составе литокинетической терапии у пациентов после ДУВЛТ.



**Таблица 1. Демографические и клинические характеристики**

Параметр	Опытная группа (n=43)	Контрольная группа (n=43)
Средний возраст	45,2±18,1	46,1±14,3
<b>Локализация конкремента</b>		
лоханка	21	24
верхняя группа чашечек	12	11
средняя группа чашечек	10	8
Средний диаметр, мм	12,7±1,8	12,4±2,1

**Таблица 2. Результаты исследования**

Число пациентов без фрагментов конкремента	Опытная группа (n=43)	Контрольная группа (n=43)	p
10-е сутки	23	15	0,082
20-е сутки	27	18	0,052
30-е сутки	34	23	0,012
Всего	34 (79%)	23 (54%)	0,012

#### Литература

- Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Giannini A, Quarantelli C, Mineo F. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Urol. 1994 Oct;152(4):1095-8.
- Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, Hollenbeck BK. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet. 2006 Sep 30;368(9542):1171-9.
- 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 Jul;174(1):167-72.
- 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 Jun;173(6):2010-2.
- Schuler TD, Shahani R, Honey RJ, Pace KT. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Endourol. 2009 Mar;23(3):387-93.
- Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, Galatioto GP, Angelucci A, Castellani D, Narcisi F, Vicentini C. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. Urology. 2005 Jul;66(1):24-8.
- Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, Peroni A, Mirabella G, Cunico SC, Spano P, Muzzonigro G. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. Neurourol Urodyn. 2005;24(2):142-8.
- Kinnman E, Nygard EB, Hansson P. Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. Pain 1997;69:79-85.
- Resim S, Ekerbicer HC, Ciftci A. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. Urology. 2005 Nov;66(5):945-8.

