

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ДГПЗ

# ТАМСІН ФОРТЕ

Тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг. Таблетки пролонгованої дії



М.Г. Романюк, к.мед.н., П.В. Аксенов, к.мед.н., Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

# Эффективность Тамсина форте в лечении мочекаменной болезни

Сегодня минимально инвазивные методики лечения конкрементов мочеточника принято в урологической практике считать золотым стандартом терапии. Большое число усовершенствований эндоурологических техник и инструментария значимо изменило подход к лечению камней мочеточника – от открытых операций к минимально инвазивным методикам, таким как экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ), удаление камней методом уретерореноскопии (УРС), или активному наблюдению.

Тем не менее и эти современные техники не являются полностью безопасными, к тому же они достаточно дорогостоящие и доступны далеко не везде в Украине. Минимально инвазивные техники (ЭУВТ или уретероскопия), как и консервативное ведение (активное наблюдение) чаще всего используются для ведения камней нижней трети мочеточника. Но выбор оптимальной тактики зависит в основном от доступного оборудования, типа и размеров камня, особенностей протекания болезни у пациента и навыков хирурга [1].

Недавние исследования продемонстрировали хорошие результаты использования консервативной литогонной терапии для камней дистальной части мочеточника относительно сроков отхождения камней, контроля боли при почечных коликах, использования препаратов (нифедипин, преднизолон и др.), способных изменять функционирование мочеточника, закрытого камнем. В последнее время в этом качестве все чаще используется  $\alpha_1$ -адренблокатор тамсулозин ( $\alpha_1A$ ).

Большинство научных исследований эффективности тамсулозина в терапии камней нижней трети мочеточника были осуществлены за рубежом и показали разные результаты. Спектр заболеваний в странах со средним уровнем доходов (таких как Украина) отличается от такового в экономически развитых странах. Объясняется это несколькими причинами: не всегда вовремя пациенту устанавливают правильный диагноз, украинские врачи плохо осведомлены в отношении современных методик лечения, многие лечебные учреждения (особенно

в удаленных от центра районах) недостаточно оснащены необходимым оборудованием. Цель нашего проспективного исследования заключалась в том, чтобы сравнить литогонную терапию с использованием тамсулозина и без в лечении камней нижней трети мочеточника в течение нескольких дней без необходимости госпитализации, которая требуется в случае проведения сеансов ЭУВТ или эндоскопического лечения [1-3].

## Материалы и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование было проведено на базе Украинского института сексологии и андрологии в соответствии с Декларацией Хельсинкского соглашения. Перед включением в исследование от всех его участников (n=104; возраст 18-65 лет) было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены пациенты с мочекаменной болезнью и клинически проявляемым односторонним единичным камнем размером  $\geq 4$  мм и  $\leq 10$  мм (по длинной оси) в нижней трети мочеточника (находящийся на уровне седалищной ости и ниже), подтвержденным по данным ультразвукового исследования (УЗИ), урографии или, при необходимости, – компьютерной томографии. Перед исследованием всем участникам были назначены лабораторные исследования: крови (общий анализ, на мочевины, креатинин), мочи (общий анализ, бактериальный посев).



М.Г. Романюк



П.В. Аксенов

Из исследования исключались все пациенты с признаками острой мочевой инфекции, лихорадки, острой или хронической почечной недостаточности, оперативными или эндоскопическими вмешательствами по поводу урологических заболеваний в анамнезе, выраженным гидронефрозом, диабетом, гиперчувствительностью к  $\alpha$ -блокаторам в анамнезе, а также беременные женщины.

Все больные были поровну рандомизированы на 2 группы: участники 1-й группы получали терапию с тамсулозином, 2-я группа была контрольной.

Пациенты основной группы каждое утро получали препарат Тамсин форте (производства компании «Синтон», Испания), в котором тамсулозин содержался в таблетках пролонгированного действия в дозировке 0,4 мг. Препарат нужно было принимать через полчаса после завтрака в течение максимального периода (он составлял 28 дней) или до самопроизвольного отхождения камня (как правило, это происходило раньше). Специальная форма тамсулозина в Тамсин форте позволяла уменьшить количество побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме этого пациенты пили много воды и других жидкостей, принимали дротаверин по 1 таблетке 3 раза в день, литогонные фитопрепараты, а также, при необходимости, НПВП (диклофенак натрия по 75 мг перорально) в течение всего периода исследования.

Больным контрольной группы был также рекомендован повышенный питьевой режим, прием дротаверина по 1 таблетке 3 раза в день, литогонные фитопрепараты, а также, при необходимости, НПВП (диклофенак натрия по 75 мг перорально) в течение всего периода исследования.

Пациентам еженедельно проводили УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря, каждые 2 нед – рентгенологическое исследование (обзорная урограмма), окончательная оценка осуществлялась через 4 нед после начала лечения. Успешным результатом считалось полное отхождение камня. Неудачным – если конкремент не отошел в течение 4 недель.

## Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Statistica 6.1. Полученные данные были представлены в виде таблиц. Оценка количественных данных проводилась при помощи теста Фишера,  $\chi^2$ -теста и Т-теста. Верификационные тесты проведены со степенью вероятности 99,7% ( $p < 0,01$ ) и с вероятностью 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

В 1-й группе мужчин было 65,4%, во 2-й – 67,3%. При помощи  $\chi^2$ -теста достоверной разницы в группах между соотношением полов обнаружено не было ( $\chi^2=0,04$ ;  $p=0,835$ ). При распределении пациентов по возрасту больше всего оказалось участников в возрасте 30-39 лет (33,7%), затем 20-29 лет (27,9%), 40-49 лет (20,2%), 50-59 лет (10,6%), моложе 20 лет было 6,7% пациентов и старше 60 – 1%. Достоверной разницы между группами при анализе по возрасту не было ( $\chi^2=0,334$ ;  $p=0,987$ ) (табл. 1).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $35,5 \pm 11,0$  года. Средний

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу и возрасту

Данные участников	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	52	100,0	52	100,0	104	100,0	
Пол							
Мужской	34	65,4	35	67,3	69	66,3	$\chi^2=0,04$ $p=0,835$
Женский	18	34,6	17	32,7	35	33,7	
Возрастные группы, лет							
<20	3	5,8	4	7,7	7	6,7	$\chi^2=0,334$ $p=0,987$
20-29	15	28,8	14	26,9	29	27,9	
30-39	18	34,6	17	32,7	35	33,7	
40-49	10	19,2	11	21,2	21	20,2	
50-59	5	9,6	6	11,5	11	10,6	
>60	1	1,9	0	0,0	1	1,0	
Среднее $\pm$ CO	$35,5 \pm 11,0$		$35,5 \pm 11,0$		$35,5 \pm 11,0$		$p=0,879$

Таблица 2. Размеры камня по группам участников исследования

Размер камня, мм	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
4-5	16	30,8	17	32,7	33	31,7
6-7	20	38,5	18	34,6	38	36,5
8-9	14	26,9	16	30,8	30	28,8
10	2	3,8	1	1,9	3	2,9
Всего	52	100	52	100,0	104	100,0
Среднее $\pm$ CO	$6,5 \pm 1,6$		$6,6 \pm 1,5$		$6,5 \pm 1,6$	

Т-тест, p-значение:  $T=0,23$ ;  $p=0,096$ 

Таблица 3. Локализация камня в мочеточнике по группам участников исследования

Локализация камня в мочеточнике	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Справа	27	51,9	29	55,8	56	53,8
Слева	25	48,1	23	44,2	48	46,2
Всего	52	100	52	100,0	104	100,0

 $\chi^2=0,03$ ;  $p=0,844$ 

Продолжение на стр. 22.



## Эффективность Тамсина форте в лечении мочекаменной болезни

Продолжение. Начало на стр. 21.

Таблица 4. Сроки отхождения камней по группам участников исследования

Сроки отхождения камня, сут	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		Всего	
	п	%	п	%	п	%
<7	18	34,6	16	30,8	34	32,7
7-14	26	50,0	18	34,6	44	42,3
15-21	3	5,8	3	5,8	6	5,8
22-28	-	-	-	-	-	-
Камень не вышел	5	9,6	15	28,8	20	19,2
Всего	52	100	52	100,0	104	100,0

Вышел/не вышел: тест Фишера;  $p=0,23$

Таблица 5. Частота самопроизвольного отхождения камней разного размера по группам участников исследования

Размер камня, мм	1-я группа (Тамсин форте)		2-я группа (контрольная)		p
	Всего камней	Отшедшие камни	Всего камней	Отшедшие камни	
4-6	28	25 (89,2%)	28	23 (82,1%)	0,704
7-10	24	20 (83,3%)	24	12 (50,0%)	0,03

Таблица 6. Влияние тамсулозина на время отхождения камней и дозу анальгетика

	1-я группа (Тамсин форте)	2-я группа (контрольная)	p
Среднее значение времени отхождения, дни	9,6±7,1	13,7±7,3	0,034
Средняя доза анальгетика, мг	63,7±45,2	109,2±53,0	0,019

возраст участников 1-й группы – 35,5±11,0 года, 2-й группы – 35,5±10,8 года. При помощи Т-теста достоверной разницы между группами в отношении среднего возраста ( $p>0,05$ ) выявлено не было.

Размеры большей части конкрементов составляли 6-7 мм (35,5%), затем 4-5 мм (31,7%), 8-9 мм – у 28,8% участников и 10 мм – у 2,9%. Распределение размеров камней в группах было сопоставимым (табл. 2). Средние размеры камня у пациентов, включенных в исследование, составляли 6,5±1,6 мм. Средние размеры камня в 1-й группе – 6,5±1,6 мм, во 2-й – 6,6±1,5 мм. При помощи Т-теста не было найдено достоверной разницы между группами в отношении размеров камня ( $T=0,23$ ;  $p=0,996$ ) (табл. 2).

В 53,8% случаев камень был расположен справа, в 46,2% – слева, причем камень чаще всего обнаруживался справа в обеих группах ( $\chi^2=0,03$ ;  $p=0,844$ ) (табл. 3).

У 37,2% пациентов время отхождения камней заняло <7 сут (в 1-й группе – 34,6%, во 2-й – 30,8%). От 7 до 14 дней камни отходили у 42,3% пациентов (в группе тамсулозина – 50,0%, в контрольной группе – 34,6%). От 15 до 21 суток камень отходил у 5,8% участников исследования (этот показатель оказался одинаковым в группах). Больше 21 дня и до конца исследования конкремент не отходил ни у одного пациента. Частота самостоятельного отхождения камня в группах составляла 90,4% (47 из 52 пациентов) и 71,2% (37 из 52 пациентов) соответственно. В группе тамсулозина отмечалось статистически достоверное преимущество в отношении частоты самостоятельного отхождения камня по сравнению с контрольной группой (тест Фишера;  $p=0,023$ ) (табл. 4).

Из 28 камней размером 4-6 мм в 1-й группе 25 (89,2%) отошли самостоятельно, во 2-й группе – 23 (82,1%) из 28. Эта разница была не статистически значима (тест Фишера;  $p=0,704$ ). Из 24 камней размером 7-10 мм в 1-й группе самостоятельно отошли 20 (83,3%), во 2-й – только 12 (50%). Между этими показателями отмечается значительная достоверная разница (тест Фишера;  $p=0,03$ ) (табл. 5).

Среднее значение времени отхождения конкрементов в группе Тамсина форте и контрольной группе составило 9,6±7,1 и 13,7±7,3 дня соответственно. При помощи Т-теста была выявлена достоверно значимая разница между этими двумя средними показателями ( $p=0,034$ ). Средняя доза анальгетиков, необходимых для купирования приступов почечной колики, у пациентов обеих групп составила 63,6±45,2 и 109,2±53,3 мг соответственно. При помощи Т-теста была определена

достоверная разница между этими двумя показателями ( $p=0,019$ ) (табл. 6).

### Обсуждение

Как уже было отмечено выше, сегодня в арсенале практикующих врачей имеется большое количество как минимально инвазивных методик (ЭУВТ и уретероскопии), так и консервативных методов лечения камней нижней трети мочеточника. Но выбор наиболее оптимального метода в значительной степени зависит от наличия оборудования в медицинском учреждении, размеров и расположения камней, индивидуальных особенностей течения болезни у пациента и от знаний и умения уролога [3]. Особенности конкремента остаются первичным фактором, влияющим на выбор правильной тактики для пациентов с камнями мочеточников [4].  $\alpha_1D$  адrenoэпителины находятся в изобилии в детрузоре и интрамуральной части мочеточника.  $\alpha_1A$  и  $\alpha_1D$  рецепторы расположены в дистальной трети мочеточника (включая интрамуральную часть) плотнее, чем другие адренергические рецепторы. При их стимуляции они угнетают базовый тонус, частоту перистальтических волн и сокращений мочеточника, даже в области интрамурального отдела мочеточника.  $\alpha_1$ -Блокаторы обладают выраженным влиянием на самостоятельное безболезненное отхождение конкрементов размером <8 мм, находящихся в мочеточниково-пузырном соединении [5].

Самостоятельно чаще отходят камни, находящиеся с правой стороны и максимально дистально в мочеточнике [6]. Но важно помнить, что активное наблюдение может привести к таким осложнениям, как инфекции мочевых путей, гидронефроз и нарушение функции почки [7]. Самостоятельное отхождение камней зависит от их размеров, формы, пространственного расположения и сопутствующего отека мочеточника (что обычно связано с длительностью нахождения камня в мочеточнике на одном месте без пассажа). Камни мочеточника размером 4-5 мм имеют 40-50% шанс самостоятельного отхождения. В то же время камни >6 мм в меньше чем 5% случаев отходят сами. Большинство камней, способных к самопроизвольному выходу, отходят в течение 6 нед после начала симптоматики [8].

Сervenakov и соавт. пришли к выводу, что лечение  $\alpha$ -блокаторами достоверно не только снижает симптомы нижних мочевых путей, но и помогает маленьким камням проходить дистальную часть мочеточника

у 80,4% пациентов. Авторы также предположили, что  $\alpha$ -блокаторы усиливают спазмолитический эффект НПВП стандартной литогонной терапии.

Dellabella и соавт. использовали тамсулозин в качестве спазмолитика при почечных коликах на фоне камней уретерovesикального сочленения. Ученые отметили: увеличение частоты отхождения камней; снижение необходимости в госпитализации и проведении эндоскопических процедур; хороший контроль болевого синдрома. Частота отхождения камней на фоне приема тамсулозина составила 90% [10].

Механизм влияния  $\alpha$ -блокаторов на мочеточник с обструкцией таков: вокруг камня повышается внутриуретеральный градиент давления путем увеличения количества мочи над камнем (соответственно, над ним повышается внутримочеточниковое давление), снижаются перистальтические волны под конкрементом (соответственно, под ним снижается внутримочеточниковое давление). Кроме того, сниженное базальное давление детрузора и давление в области шейки мочевого пузыря намного повышают шанс отхождения конкремента. Снижение частоты перистальтических сократительных волн в мочеточнике с обструкцией тамсулозином обеспечивает значимое уменьшение частоты и интенсивности почечных колик при наличии камней мочеточника.

### Выводы

Проведенное нами исследование выявило, что препарат Тамсин форте производства компании «Синтон», Испания (который в Украине представляет компания «Мега Лайфсайнсиз»), в виде таблеток пролонгированного действия, содержащих 0,4 мг тамсулозина, является эффективным средством в лечении конкрементов нижней трети мочеточника. Использование в комплексной литогонной терапии тамсулозина:

- снизило частоту и интенсивность приступов почечных колик (а соответственно, и среднюю дозу применяемых пациентами анальгетиков);
- увеличило частоту случаев самостоятельного отхождения конкрементов, при этом облегчив этот процесс;
- сократило время отхождения конкрементов.

Тамсин форте можно рекомендовать в составе терапии неосложненных камней нижней трети мочеточника перед проведением уретероскопии или ЭУВТ. Более того, использование Тамсина форте может уменьшить количество проводимых вмешательств. Препарат можно добавлять к литогонной терапии в случае, если конкремент еще находится в верхней или средней трети мочеточника, так как динамика пассажа может быть положительной и камень может в любой момент опуститься ниже. После ЭУВТ осколки раздробленных камней еще длительный период могут отходить по мочеточнику, облегчению этого процесса способствует прием тамсулозина.

### Литература

1. Lotan Y., Gettman M.T., Roehrborn C.G. et al. Management of ureteral calculi: A cost comparison and decision making analysis. J Urol. 2002;167:162.
2. Russell R.C., Williams N.S., Bulstrode C.J. The kidneys and ureters. Bailey and Love's Short Practice of Surgery. 4th ed. New York: Edward Arnold; 2004. pp. 1321-33.
3. Finlayan B., Ackermann D. Overview of surgical management of urolithiasis with special reference to Lithotripsy. J Urol. 1989;141:7789.
4. Eisenberger F., Fuchs G., Miller K. et al. World J Urol (1985) 3: 41. doi:10.1007/BF00326887.
5. Романюк М.Г., Корниенко А.М. Эффективность тамсулозина с экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией в отношении пассажа конкрементов почки и мочеточников: системный обзор // Здоровье мужчины. – 2010. – № 2. – С. 188-192.
6. Ueno A., Kawamura T., Ogawa A., Takayasu H. Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. Urology. 1977;10:544.
7. Miller O.F., Kane C.J. Time to stone passage for observed ureteral calculi: A guide for patient education. J Urol. 1999;162:688-91.
8. Marshall L.S. Urinary stones disease. In: Amend WJ Jr, Barbour S, Baskin LS, Berger TG, Bloom AL, Bretan PN Jr, et al, editors. Smith's Urology. New York: McGraw Hill; 2004. pp. 256-90.
9. Cervenakov I., Fillo J., Mardiak J. et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1 blockers-tamsulosin. Int J UrolNephrol. 2002;34:25.
10. Dellabella M., Milanese G., Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. J Urol. 2003;170:2202-5.
11. Resim S., Ekerbices H., Cifti A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. Int J Urol. 2005;12:615-20.
12. Kupeli B., Irkilata L., Gurocak S. et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? Urology. 2004;64:1111-5.
13. Prcic A., Begic E., Hiros M. Actual Contribution of Free to Total PSA Ratio in Prostate Diseases Differentiation. Med Arch. 2016;70(4):288-292. doi:10.5455/medarh.2016.70.288-292.