Влияние α_1-адреноблокатора Камирен XL на циркадианные ритмы мочеиспускания у больных с гиперактивным мочевым пузырем

В.В. ДАНИЛОВ, Е.В. ЕЛИСЕЕВА, В.В. ДАНИЛОВ

ВГМУ, Железнодорожная больница, г. Владивосток

Одной из проблем современной урологии остается проблема коррекции расстройств мочеиспускания. Неясность патогенеза и, следовательно, неизученность механизмов, приводящих к появлению клинической симптоматики, основу которой составляет триада Stephenson, определяет интерес урологов к проведению исследований в этом направлении.

Роль α_1-адреноблокаторов в терапии гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) на сегодняшний день также однозначно не определена. Имеются как свои аргументы «за», так и «против», вследствие чего препараты этой группы не входят в разряд первой линии. Тем не менее, совершенно ясно, что так называемые «селективные» α_1-адреноблокаторы таковыми в действительности не являются и оказывают выраженное системное действие (1, 7), что может быть важным при лечении патологии, протекающей в «сопровождении ГАМП». Если же исходить из того, что ГАМП отражение вегетативной дисфункции, то изменение целого ряда физиологических процессов в организме выглядит вполне закономерно. Как известно, все вегетативные регуляторные процессы протекают циклично, и вмешательство в эти процессы ведет к изменению амплитуды их колебаний (2-6).

Работ, посвященных исследованиям суточной динамики мочеиспускания, сравнительно немного, тем более при такой дисфункции, как гиперактивный мочевой пузырь (6). Назначение лекарственных средств, таких как М-холинолитики или α_1-адреноблокаторы, меняет такие показатели, как среднеэффективный объем (СЭО), интервалы между микциями, минутный диурез и многое другое (6, 7), однако остаются неизученными стороны этого процесса, касающиеся самой скорости мочеиспускания в течение суток. В этом плане представляет интерес изучение суточных колебаний таких свойств мочевого пузыря, как сократительная способность, скорость потока мочи и функциональная емкость, как исходно, так и при назначении α_1-адреноблокаторов.

Цель исследования: изучение суточной динамики зависимости объем/скорость у женщин с ГАМП и оценка влияния α_1-адреноблокатора пролонгированного действия Камирен XL для коррекции расстройств мочеиспускания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 18 пациенток в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст 38 лет) с клиническими проявлениями ГАМП (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи). Методы обследования включали неинвазивный 72-часовой урофлоуметрический мониторинг, УЗИ мочевой системы и лабораторную диагностику. Критерием исключения из исследования было наличие остаточной мочи, травмы и подтвержденные заболевания спинного и головного мозга, проводимая ранее неэффективная терапия с применением α_1-адреноблокаторов.

Анализ девиаций эффективного объема мочеиспускания в течение периода обследования осуществлялся исходя из полученных результатов обработки объемного профиля. Скоростные показатели мочеиспускания оценивались по оригинальной авторской методике («Способ Данилова диагностики расстройств мочеиспускания». Патент №2303397). Расчет индивидуального показателя скоростной характеристики проводили по критерию КХ, вычисленному для каждого 8-часового интервала наблюдения в течение суток. Разбивка суток на 3 равных по длительности интервала позволила зафиксировать динамику микционного цикла следующим образом: мочеиспускания в период с 23 ч. до 7 ч. утра составили первый интервал, с 7 ч. до 15 ч. второй интервал, а третий соответственно с 15 ч. до 23 ч. Для каждого интервала были вычислены структура мочеиспускания, значения минимальных, средних, максимальных объемов, показатели КХ и число микций.

Ввиду того, что общая длительность домашней урофлоуметрии составляла 3 суток, каждый из показателей получали путем обработки серии флоуграмм, выбираемых за интересующий промежуток времени. Использована отечественная уродинамическая система «УроВест» (г. Владивосток). Программное обеспечение, статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ, входящих в MicroSoft Office 7.0. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Владивостокского государственного медицинского университета.

Терапия назначалась на 3 месяца, использовался α_1-адреноблокатор доксазозин пролонгированного действия (Камирен XL, фирма «КРКА») в дозировке 4 мг однократно на ночь. Уродинамические неинвазивные исследования проводились до начала терапии и затем после ее отмены.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из рисунка 1, назначение Камирена XL привело к увеличению СЭО на 75 мл, что составило 54% исходной емкости ($p < 0,001$). Изменение минимальных и максимальных объемов также статистически значимо. В подгруппах минимальных и максимальных объемов динамика составила 23 мл и 72 мл ($p < 0,01$). Объемный профиль соответственно претерпел динамику в плане уменьшения встречаемости выпущенных объемов в диапазоне до 100 мл и увеличения встречаемости объемов более 200 мл, при этом в интервале от 100 до 200 мл изменения были недостоверными (рисунок 1).

Увеличение минимальных, средних и максимальных объемов при назначении доксазозина вполне закономерно. Как указано в работе (7), устранение органной гипоксии приводит к росту микционных показателей и в частности к увеличению величины СЭО. Вместе с этим, рост объемов неравномерен в различные часы суток. Если до лечения в вечернее время нами регистрировались величины меньшие, чем утренние, то после терапии СЭО днем и вечером стали статистически неотличимы ($p < 0,5$). Увеличение СЭО ночью нашло отражение в снижении уровня ночной поллакиурии и числа мочеиспусканий, а также увеличения их объема (рисунок 2).

Как видно из рисунка 2, величины выпущенных объемов выросли. Однако наибольшую динамику можно увидеть в третьем, вечернем сегменте. В период с 15 до 23 ч СЭО вырос почти вдвое, сравнявшись с дневными объемами (статистически после лечения не различимы). Ночные мочеиспускания стали реже за счет увеличения СЭО мочевого пузыря, и в целом нами отмечена некоторая стабилизация величины микционных объемов во всех суточных периодах. Подобная динамика описана в работах, выполненных и опубликованных ранее (5, 6).

Структура мочеиспускания, в частности, объемный профиль, отражает характерные для ГАМП соотношения объемов. После проведения лечения структура радикально меняется, восстановление соотношения встречаемости объемов становится близким к нормальным значениям (рисунок 3).

В то же время, несмотря на то, что объемы в различные часы суток стали сравнимыми, нами отмечен эффект расширения диапазона регистрируемых значений. На фоне терапии налицо восстановление контроля за мочеиспусканием. Циркадианная волна более отчетливо стала проявляться на примере показателя скорости. Если оценивать вероятность встречаемости значений максимального потока мочи, то видно, что скорость как и объем стали более широко вариабельными. В целом скорость потока мочи стала больше, что вполне закономерно, так как вырос объем. И, тем не менее, нами отмечено непропорциональное увеличение скорости, когда при таком же объеме, как и до лечения, значения потока мочи стали достоверно больше. Показатель КХ, как функция величины скорости от объема, стал достоверно ($p < 0,05$) выше на всем поле Ливерпульской номограммы в диапазоне от 50 до 600 мл.

Отмечается не только рост показателя КХ, но также и его девиация в течение суток. Если до лечения диапазон значений составлял 0,25, находясь в пределах 1,63-1,88, то после терапии стал 0,34. Изменения в течение суток зафиксированы от 1,82 до 2,16. Это означает, что после лечения значения максимальных потоков стали располагаться как минимум в 3 верхних полях Ливерпульской номограммы, а зафиксированные величины стали более динамичны, статистически отличаясь в различные периоды суток (рисунок 5).

Сравнение скоростного профиля показывает, что после терапии удельный вес мочеиспусканий, попадающих в нижние поля Ливерпульской номограммы, становится меньше. И, наоборот, в полях 95-90 центилей встречаемость значений максимального потока становится достоверно выше ($p < 0,05$).

Клиническая симптоматика зависит во многом от показателя СЭО. В различные часы суток выраженность клинической картины может варьировать, на что было указано в работах (6, 7). Нарушение регуляции и формирование вегетативной дисфункции, каким является синдром императивного мочеиспускания, как раз и проявляется уменьшением контроля со стороны нервной системы. Емкость мочевого пузыря становится менее вариабельной, а скорость потока мочи малозависимой от времени суток величиной. Чем меньше функциональная емкость, тем большее число мочеиспусканий и ниже скорость потока. Во второй половине дня чаще отмечаются императивные позывы, выраженная поллакиурия, императивное недержание мочи. Ночная поллакиурия лишь до-

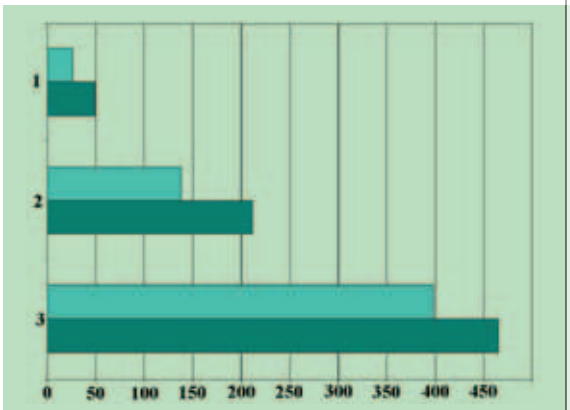

Рисунок 1. Динамика минимальных (1), средних (2) и максимальных объемов (3) на фоне назначения Камирена XL

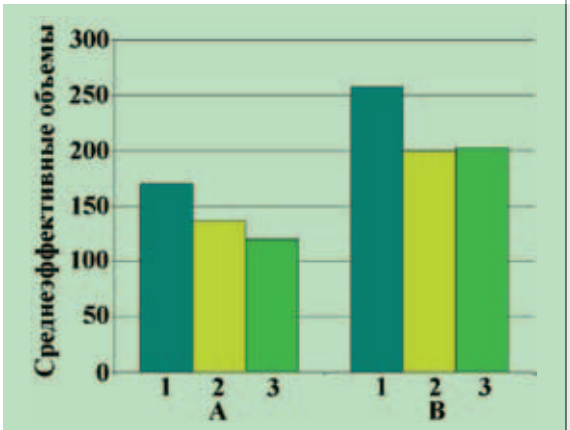

Рисунок 2. Динамика среднеэффективных объемов до и после лечения Камиреном XL. Цифрами обозначены: 1 – ночной сегмент, 2 и 3 – соответственно дневной и вечерний

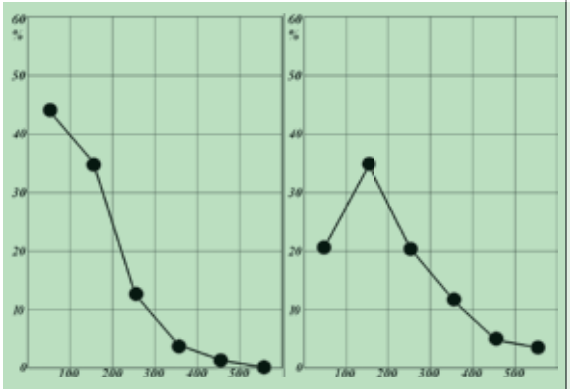

Рисунок 3. Структура мочеиспускания (объемный профиль), до и после лечения Камиреном XL

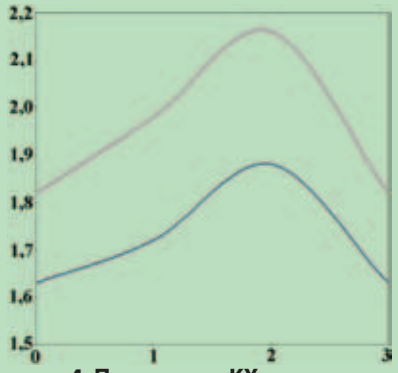

Рисунок 4. Показатель КХ и его динамика в течение суток. Нижний график – до лечения, верхний – после. Цифрами обозначены: 1 – ночной сегмент, 2 и 3 соответственно дневной и вечерний

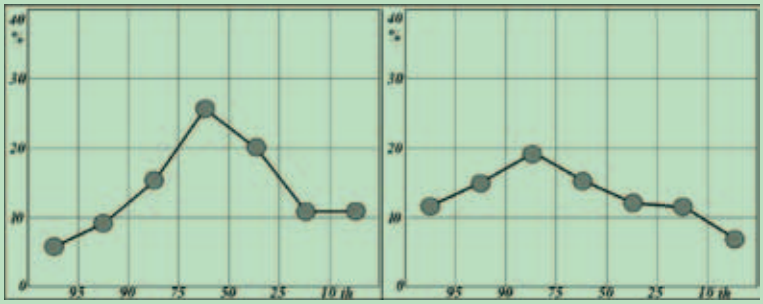

Рисунок 5. Структура скоростного профиля до и после лечения Камиреном XL. Показано процентное распределение значений в полях Ливерпульской номограммы

полняет клиническую картину. Вышеперечисленные эффекты являются отражением вегетативных нарушений, в частности активации симпатической ветви нервной системы после 15 ч дня. Как правило, пациентки с ГАМП отмечают эту особенность не сразу, а только через несколько месяцев или даже лет. Развитие заболевания происходит незаметно и качество жизни снижается постепенно, поэтому изменения циркадианных ритмов заставляют приспосабливаться пациентов. Сами по себе изменения, даже значительные, могут оставаться вне поля зрения специалиста долгое время.

В нашем исследовании совершенно четко видно, что вечерние значения СЭО существенно ниже, чем ночные и утренние. После лечения емкости выравниваются. Этот эффект был ранее отмечен в работе (6), что явилось основанием для проведения хронофармакотерапии. Результаты многочисленных исследований, проводимых в области нейроурологии, убедительно показывают, что ГАМП является неоднородным явлением, результаты терапии во многом зависят от исходного состояния, выраженности функциональных нарушений нижних мочевых путей. Причины этой неоднородности, вероятно, следует искать в самой природе управления мочевым пузырем. Иннервируясь из различных ветвей вегетативной системы, в норме мочевой пузырь сохраняет своего рода динамическое равновесие, чем объясняется вариабельность микционных показателей. Согласованное взаимодействие шейки мочевого пузыря и детрузора обеспечивается мотонейронами спинного мозга, расположенными в соответствующих центрах. Как известно, усиление симпатического влияния на шейку мочевого пузыря приводит к уменьшению степени ее раскрытия, а повышенное воздействие на детрузор парасимпатической ветви наоборот приводит к увеличению его тонуса и уменьшению диапазона микционных объемов. Таким образом, у пациентов с ГАМП сказывается нарушение взаимодействия этих ветвей, что проявляется как в фазу накопления, так и опорожнения. В зависимости от того, какая ветвь, симпатическая или парасимпатическая, более задействована, как раз и происходит формирование клинической картины, что объяснимо с позиции патологической физиологии. Рассмотрение ГАМП только с одной точки зрения активации парасимпатической ветви неперспективно еще и по той причине, что контроль за мочеиспусканием при лечении α_1-адреноблокаторами убедительно демонстрирует наличие второго звена – симпатического (7).

При снижении СЭО вследствие какой-либо причины, в итоге приводящей к ГАМП, мочевой пузырь становится менее управляемым. Исчезает его нормальный циркадианный ритм, а формирование позыва на мочеиспускание становится неподконтрольным вегетативным центрам. Скорость потока мочи снижается, что продемонстрировано в нашем исследовании. При терапии α_1-адреноблокатором Камирен XL, не требующим предварительного подбора дозы, отмечается восстановление циркадианного ритма скоростей потоков мочи, при этом нивелируются колебания среднеэффективных объемов в течение суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне проводимой терапии доксазозином пролонгированного действия (Камирен XL) происходит восстановление функциональной емкости и сократительной способности детрузора. Исчезают колебания среднеэффективных объемов в течение суток, а управляющее влияние симпатической и парасимпатической ветви вегетативной нервной системы усиливается, в итоге восстанавливается контроль за микционным циклом. На фоне 3-месячной терапии отмечается достоверно статистический рост выпущенных объемов в течение суток, но наиболее выраженный эффект отмечается в вечернее время. Увеличивается скорость потока мочи и происходит частичное восстановление скоростного профиля мочеиспусканий. Восстанавливается циркадианная кривая изменения скоростей мочеиспускания (минимальные значения ночью и максимальные днем), при этом уменьшается ночная поллакиурия.

Литература

1. Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В. К вопросу механизма действия α_1-адреноблокаторов // Русский Медицинский Журнал, 2009; №2: 109-113.
2. Winfree A.T. The Timing of Biological Clocs. 1987, Scientific American Book, Inc.
3. Aschoff U. Circadian Rhythms in Man. Science, 1965, 148: 1427-1432.
4. Aschoff U. Biological Rhithms. 1981, New York, Plenum Press.
5. Golomb J., Lindner A., Siegel Y., Korczak D. Variability and circadian changes in home uroflowmetry in patients with benign prostatic hyperplasia compared to normal controls.
6. Urology, 1992, April; Vol. 147: 1044-1047.
7. Данилова Т.И., Данилов В.В., Васильченко А.В., Водопьянова О.А., Беседин С.В. Особенности суточной динамики мочеиспусканий у больных с ГАМП // Урология, 2007; № 4: 45-49.
8. Вишневский А.Е., Пушкарь Д.Ю., Вишневский Е.Л. Нарушения уродинамики нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией простаты ночью // Клиническая фармакология и терапия, 2006; №5: 62-66.

Камирен® XL

таблетки с модифицированным высвобождением, 4 мг

доксазозин

Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит 4 мг доксазозина в виде доксазозина мезилата. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Артериальная гипертензия мягкой или умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Внутрь, 1 раз в сутки (утром или вечером) независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Обычно 1 таблетка (4 мг) в сутки. Максимально рекомендуемая суточная доза 2 таблетки (8 мг) в один прием. Препарат применяется длительно. Продолжительность лечения определяет лечащий врач. **Противопоказания:** Не следует назначать пациентам с повышенной чувствительностью к доксазозину и другим производным хиназолина или к другим компонентам препарата, в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена). С осторожностью применять при аортальном или митральном стенозе, у больных с нарушением функции печени и/или почек, ортостатической гипотензии. **Беременность и период лактации** Беременным можно назначать препарат только по жизненным показаниям, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Безопасность препарата у грудных детей не установлена, поэтому кормящим матерям рекомендуется прекратить кормление в период лечения доксазозином. **Побочное действие:** Как и все альфа-адреноблокаторы, может вызывать ортостатическую гипотензию, особенно в начале лечения. Возможны аллергические реакции, расстройства ЖКТ. Редко сухость во рту, приапизм, гипостезия, парастезии, тремор, импотенция, бессонница, повышенная возбудимость. Гинекомастия. Лейкопения, пурпура, тромбоцитопения. Повышение активности «печеночных» ферментов, холестаз, гепатит, желтуха. Артралгия, мышечные судороги, слабость в мышцах, миалгия. Бронхоспазм, кашель, одышка, носовое кровотечение. Аллопеция. Нечеткость зрительного восприятия, шум в ушах. Дизурия, гематурия, нарушение мочеиспускания, никтурия, полиурия, недержание мочи. У больных артериальной гипертензией брадикардия, тахикардия, сердцебиение, боль в груди, стенокардия, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и аритмии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Доксазозин усиливает гипотензивный эффект антигипертензивных средств. При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, с ингибиторами - снижение. Нестероидные противовоспалительные препараты (особенно индометацин), эстрогены (задержка жидкости) и симпатомиметические средства могут снижать гипотензивное действие доксазозина. Устраняя альфа- адреностимулирующие эффекты эпинефрина, может приводить к тахикардии и артериальной гипотензии. **Особые указания:** Особую осторожность следует проявлять при назначении больным с нарушением функции печени. С целью предотвращения ортостатических реакций больные должны избегать неожиданных и резких смен положения тела. Прием алкоголя усиливает нежелательные реакции. Эффект «первого» приема препарата особенно выражен на фоне предшествующей диуретической терапии и диете с ограничением натрия. Перед началом терапии необходимо исключить раковое перерождение предстательной железы. Пациентам целесообразно воздерживаться от всех потенциально опасных видов деятельности, в частности от управления автотранспортом и другими транспортными средствами и механизмами. **Форма выпуска:** Таблетки с модифицированным высвобождением 4 мг. По 10 таблеток в блистере. 1, 3 или 9 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

Russia, 04/2009, 2008-6726.

Радуйся жизни!

KRKA