

УРОЛОГІЯ І АНДРОЛОГІЯ

ДИНАМІКА КАТЕХОЛАМІНОВОГО БАЛАНСУ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ,
ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, З УРАХУВАННЯМ
СПЕЦИФІКИ ЛІКУВАННЯ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

І.А. Гарагатий, Д.О. Ємець, Т.І. Єрмоленко, С.В. Андрєєв

Харківський національний медичний університет

Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

Показано, що скасування α_1 -адреноблокаторів після операції з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози у хворих, які їх раніше систематично приймали з метою консервативного лікування (фармакологічна десимпатизація сечового міхура), вірогідно підвищує симпатикотонічну реактивність організму на хірургічний стрес, що проявляється більш високим рівнем гіперкатехолемії [на $(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, й $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, для адреналіну і норадреналіну відповідно] і більш тривалим періодом її існування ($r=0,571482$), ніж у пацієнтів, яким прийом α_1 -адреноблокаторів був пролонгований після операції.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, хірургічне лікування, симптоми нижніх сечових шляхів, катехоламіни крові, α_1 -адреноблокатори.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є одним з найпоширеніших захворювань сечостатевої системи літніх чоловіків у всіх країнах світу. ДГПЗ зустрічається, за різними оцінками, в $11,3$ – $40,0 \%$ [1–3].

Принципи консервативного лікування ДГПЗ базуються на сучасних поданнях про патогенез захворювання, і арсенал медикаментозних засобів останніми роками значно розширився (селективні α -адреноблокатори, антагоністи андрогенних рецепторів, інгібітори 5α -редуктази, препарати рослинного походження, полієнові антибіотики, амінокислотні комплекси, екстракти органів тварин і комбінації цих груп препаратів) [4–6].

Однак хірургічне втручання все ще залишається провідною лікувальною технологією, особливо при ускладнених і тяжких формах ДГПЗ, а також у випадках безуспішності медикаментозної терапії. Понад 40% чоловіків у віці від 40 до 80 років піддаються операціям з приводу ДГПЗ [3]. Але у суттєвої частини хворих (5 – 35%) оперативне втручання (як трансуретральна резекція — ТУР, так і відкрита аденомектомія — АЕ) не позбавляє деяких симптомів, що спонукали пацієнтів зваяжитися на операцію, а саме: симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [5, 7].

У зв'язку з широкою розповсюдженістю та тривалим періодом прийому для консервативного лікування пацієнтами із ДГПЗ α_1 -адреноблокаторів (α_1 -АБ), які справляють, незважаючи на уроселективність (так звана фармакологічна десимпатизація сечового міхура), адренолітичну дію (у тому числі й системного характеру), була досліджена динаміка показників вмісту катехоламінів у плазмі крові оперованих хворих і залежність від вираженості іритативної симптоматики у післяопераційному періоді.

Мета роботи — дослідити залежність вмісту катехоламінів крові як індикаторів стану симптоадrenalової реактивності організму у хворих, оперованих із приводу ДГПЗ, при розвитку СНСШ від прийому α_1 -АБ.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 168 хворих на ДГПЗ, що знаходилися на лікуванні в Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В. І. Шаповала, що були оперовані із застосуванням відкритої АЕ або ТУР.

Клінічні групи спостереження були сформовані таким чином. Першу групу становили 68 пацієнтів із ДГПЗ, підданих хірургічному лікуванню: 35 — ТУР й 33 — АЕ, що раніше протягом тривалого часу (більше 6 місяців)

одержували терапію α_1 -АБ, яким зазначене лікування було пролонговано (без зміни найменування, режиму прийому й вихідного дозування препарату) на 6 місяців починаючи з 3–4-ї доби післяопераційного періоду зі східчастим зниженням дози протягом наступного місяця перед остаточним скасуванням. До другої групи були включені 65 пацієнтів із ДГПЗ, підданих хірургічному лікуванню: 34 — ТУР й 31 — АЕ, що також раніше протягом тривалого часу (більше 6 місяців) одержували терапію α_1 -АБ, але яким зазначене лікування було припинено безпосередньо напередодні операції. Третю групу становили 35 хворих, оперованих із приводу ДГПЗ: 25 — ТУР й 20 — АЕ, що раніше не одержували системної консервативної терапії.

При аналізі всіх показників катехоламінового статусу проводили порівняння з аналогічними показниками 32 чоловіків без ДГПЗ і вираженої супутньої соматичної патології в аналогічній віковій категорії — (62,1 \pm 5,5) року — з метою контролю.

Більшість осіб становили вікову когорту 60–69 років — (46,3 \pm 3,2) %. Близько третини осіб було у віці 70–79 років — (33,0 \pm 1,1) %, (12,9 \pm 3,9) % чоловіків було старше 80 років. Переважаючим був контингент хворих із тривалістю ДГПЗ у межах 5–10 років — (58,7 \pm 3,9) %. Кожен четвертий пацієнт був з тривалістю захворювання більш ніж 10 років — (22,2 \pm 1,9) % і кожний п'ятий — з тривалістю захворювання менше за 5 років — (19,1 \pm 5,8) %. У основного числа осіб курс лікування α_1 -АБ становив від 6 місяців до 2 років — 106 [(79,7 \pm 2,5) %]. Лише в кожному п'ятому випадку термін консервативного лікування перевищив 2 роки — 27 [(20,3 \pm 2,5) %]. За цією ознакою розподіл обстежених пацієнтів у групах був рівномірним.

Серед α_1 -АБ, застосованих у лікуванні хворих на ДГПЗ, були уроселективні препарати («Празозин», «Альфузозин», «Доксазозин») — 55,6 %, а також суперселективний α_{1A} - α_1 -АБ «Тамсулозин» — 40,6 %.

Вміст катехоламінів у плазмі визначали методом високоєфективної рідинної хроматографії [8]. Внутрішньогрупова варіабельність для зразків становила 6,5 % для норадреналіну й 4,4 % для адреналіну.

Всі отримані в ході досліджень результати надавали статистичній обробці [9, 10].

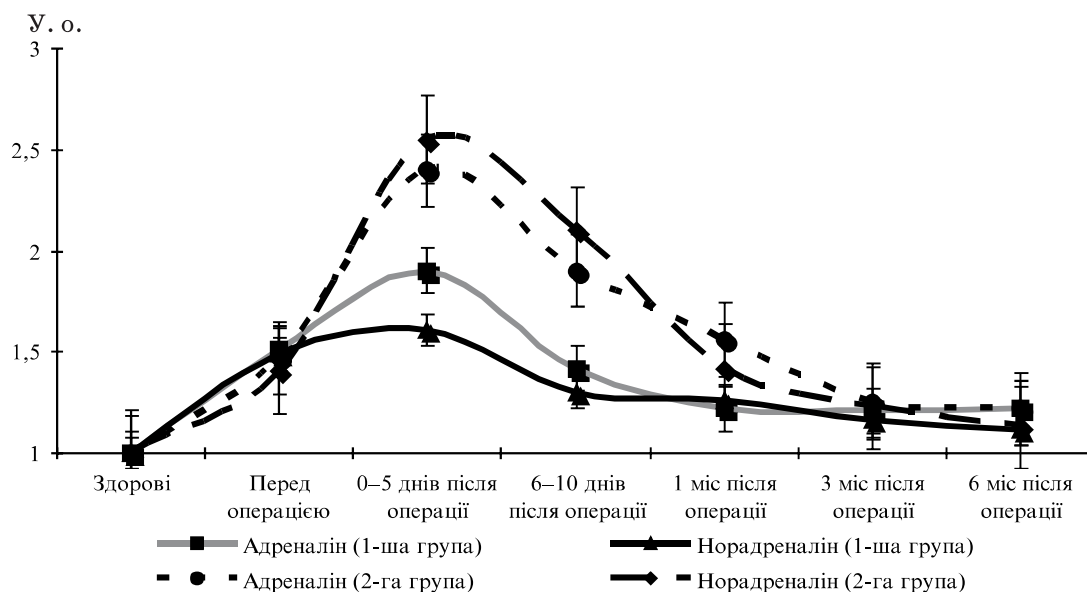
Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих із ДГПЗ у цілому відмічається підвищення вмісту катехоламінів у крові відносно показника у здорових осіб. Так, середня концентрація адреналіну у плазмі крові хворих на ДГПЗ виявилась на (31,5 \pm 7,7) % вище, ніж у здорових осіб ($p=0,000676$), а середня концентрація норадреналіну — на

(34,3 \pm 8,4) % ($p=0,040509$). При цьому у пацієнтів 1-ї й 2-ї груп відмічена схильність до відносно більше вираженої гіперкатехолемії, ніж у пацієнтів 3-ї групи, — у середньому на (20,3 \pm 6,4) %. У першому випадку середні концентрації адреналіну і норадреналіну становили (48,2 \pm 5,5) й (190,5 \pm 22,7) пг/мл відповідно проти (39,5 \pm 4,9) й (162,7 \pm 19,3) пг/мл, але у зв'язку з досить широкою межею варіацій розходження не досягли статистичної значущості ($p=0,11871$).

Наведені дані свідчать про те, що за умов тривалої фармакологічної десимпатизації сечового міхура є схильність до компенсаторного посилення продукції катехоламінів у відповідь на блокаду адренорецепторів.

Оперативне втручання і пов'язаний з ним хірургічний й анестезіологічний стрес цілком природно обумовлюють посилення продукції катехоламінів, особливо вираженої у перші післяопераційні дні (рисунок). Так, середній рівень адреналіну за перші 5 днів після операції у всіх пацієнтів підвищився в (1,7 \pm 0,3) раза [на (75,7 \pm 28,4) %] у порівнянні з доопераційним рівнем ($p=0,001356$), а середній рівень норадреналіну — в (1,5 \pm 0,5) раза [на (52,3 \pm 19,5) %; $p=0,036135$]. Надалі відмічено поступове нівелювання гіперкатехолемії і не раніше ніж через місяць після операції вміст адреналіну і норадреналіну в крові практично не відрізнявся від аналогічних показників напередодні втручання ($p>0,05$), а через 6 місяців показники катехоламінів максимально наблизились до референсних значень здорових осіб ($p>0,05$).

Разом з тим відмічено, що рівень реактивності на хірургічний стрес помітно різниться залежно від лікувальної тактики — факту скасування або пролонгації прийому α_1 -АБ у післяопераційному періоді. За сукупними показниками через 10 днів після хірургічного втручання встановлено, що у порівнянні з показниками у передопераційний період у пацієнтів 2-ї групи концентрація адреналіну і норадреналіну була вище в (1,5 \pm 0,2) раза [на (55,3 \pm 18,4) %; $p=0,016532$] і в (1,6 \pm 0,2) раза [на (65,2 \pm 24,6) %; $p=0,023767$] проти (1,2 \pm 0,1)-кратного [на (18,3 \pm 8,7) %; $p>0,05$] і (1,1 \pm 0,1)-кратного [на (9,6 \pm 4,5) %; $p>0,05$] збільшення у пацієнтів 1-ї групи відповідно. При цьому у 2-й групі рівень гіперкатехолемії втримувався більш тривалий час після операції. Так, середні показники адреналіну і норадреналіну, зареєстровані у період з 5-го по 10-й день після операції, виявились у (1,3 \pm 0,1) раза [на (35,7 \pm 11,3) %; $p=0,029577$] і в (1,6 \pm 0,2) раза [на (64,2 \pm 23,5) %; $p=0,04288$] вище аналогічних у 1-й групі. Причому рівень катехолемії в цей період у пацієнтів 1-ї групи в основному відповідав передопераційним



Порівняльна динаміка вмісту катехоламінів у крові пацієнтів з ДГПЗ у залежності від прийому α_1 -АБ значенням ($p > 0,05$), у той час як у 2-й групі був на $(35,7 \pm 19,8)$ % вище ($p = 0,02453$). У більш віддалені терміни різниця майже нівелювалась і, як і у цілому серед всіх обстежених, через місяць після операції вміст адреналіну і норадреналіну практично не відрізнявся від аналогічних показників напередодні втручання ($p > 0,05$), а через 6 місяців максимально відповідав референсним значенням здорових осіб ($p > 0,05$).

Дискретний аналіз вмісту катехоламінів залежно від наявності або відсутності ірритативної симптоматики до і після операції показав, що усереднені показники катехоламії вірогідно вище у пацієнтів з наявністю симптомів накопичення (або їх виникненням у ранньому післяопераційному періоді), таблиця.

Вміст катехоламінів у плазмі крові пацієнтів із ДГПЗ в залежності від наявності ірритативної симптоматики (M \pm SD)

Показник	Контроль (n=32)	Ірритативні симптоми			
		до операції		після операції	
		немає (n=107)	є (n=61)	немає (n=74)	є (n=59)
Адреналін, пг/мл	32,2 \pm 4,7	37,4 \pm 4,9*	51,1 \pm 5,7*	45,3 \pm 5,4*	62,3 \pm 7,1*
Норадреналін, пг/мл	133,5 \pm 18,1	164,3 \pm 18,6*	197,1 \pm 38,3*	181,5 \pm 37,4*	232,5 \pm 41,1*
p	—	0,001135 0,100029		0,003317 0,002044	

$p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником контрольної групи.

Відбиттям підвищеного рівня симпатикотонії в осіб з ірритативною симптоматикою стали більш високі (у межах 10–15 %) середні показники систолічного артеріального тиску і частоти пульсу — $(144,4 \pm 15,2)$ мм рт. ст. і $(84,5 \pm 5,6)$ у хвилину проти $(132,3 \pm 9,4)$ мм рт. ст. і $(75,6 \pm 5,1)$ у хвилину до операції і $(153,1 \pm 17,8)$ мм рт. ст. і $(95,4 \pm 5,1)$ у хвилину проти $(141,2 \pm 15,1)$ мм рт. ст. й $(86,3 \pm 4,8)$ у хвилину у ранньому післяопераційному періоді від-

повідно. Аналогічними є показники гемодинаміки і стосовно фактора скасування α_1 -АБ після хірургічного втручання. Так, середні показники систолічного артеріального тиску і частоти пульсу, зареєстровані з 5-го по 10-й день післяопераційного періоду, виявились вище у пацієнтів, яким прийом α_1 -АБ був припинений, у порівнянні з показниками у пацієнтів, які продовжили це лікування, — $(158,4 \pm 18,1)$ мм рт. ст. і $(94,8 \pm 5,1)$ у хвилину проти $(143,6 \pm 15,5)$ мм рт. ст. й $(85,2 \pm 4,7)$ у хвилину відповідно.

Висновки

У хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози відмічається тенденція до підвищення на $(31,5 \pm 7,7)$ % ($p = 0,000676$) і $(34,3 \pm 8,4)$ % ($p = 0,040509$) вмісту катехола-

мінів (адреналіну і норадреналіну) у плазмі крові відносно референсних значень здорових осіб, що максимально виражена при наявності ірритативної симптоматики (позитивний кореляційний зв'язок; $r = 0,630375$).

Скасування прийому α_1 -адреноблокаторів після операції у хворих, які їх раніше систематично приймали з метою консервативного лікування (фармакологічна десимпатизація сечового міхура), вірогідно підвищує симпати-

котонічну реактивність організму на хірургічний стрес, що проявляється більш високим рівнем гіперкатехолемії [на $(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, й $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, для адреналіну і норадреналіну відповідно] і більш тривалим періодом її існування ($r=0,571482$), ніж у пацієнтів, яким прийом α_1 -адреноблокаторів був пролонгований після операції.

Регресія гіперкатехолемії, пов'язаної з хірургічним стресом, відбувається не раніше ніж через 6–10 днів після операції на тлі прийому α_1 -адреноблокаторів і не раніше ніж через 1 місяць на тлі скасування α_1 -адреноблокаторів, а максимальна компенсація у межах референсних значень здорових осіб — не раніше ніж через 3–6 місяців.

Література

1. *Возіанов О. Ф.* Десятирічний аналіз діяльності і перспективи розвитку урологічної служби України / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Н. О. Сайдакова // Урологія : наук.-практ. журн. урологів, нефрологів та андрологів України. — 2006. — № 1. — С. 5–7.
2. Ендоскопічні методи лікування звужень сечівника у чоловіків / О. Ф. Возіанов, С. О. Возіанов, В. І. Вінніченко, О. В. Байло // Клінічна хірургія. — 2003. — № 7. — С. 50–52.
3. *Лісовий В. М.* Застосування канефрону в післяопераційному періоді у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози / В. М. Лісовий, Г. Г. Хареба, Т. І. Єрмоленко // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. — Запоріжжя : Дике поле, 2004. — Вип. 67, кн. 2. — С. 36–38.
4. *Hellstrom W.* Effects of alpha-blockers on ejaculatory function in normal subjects / W. Hellstrom, W. Smith, C. Sikka // Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting, May 21–26, 2005. — San Antonio, Texas, 2005. — Abstract. — P. 874.
5. Клиническая картина доброкачественной гиперплазии простаты с позиции выбора оперативного лечения / Е. Б. Мазо, А. К. Чепуров, М. Е. Школьников, Д. Ю. Буланцев // Русск. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 28. — С. 2024–2026.
6. *Сивков А. В.* Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. В. Сивков // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 510–531.
7. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after TURP with a minimum 10-year urodynamic follow-up / A. W. Thomas, A. Cannon, E. Bartlett [et al.] // Br. J. Urol. — 2004. — Vol. 93. — P. 745–750.
8. *Hjemdahl P.* Catecholamine measurements by high-performance liquid chromatography / P. Hjemdahl // Am. J. Physiol. — 1984. — Vol. 247. — P. E13–E20.
9. *Гублер Е. В.* Математические методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1978. — 294 с.
10. *Юнкеров В. И.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб. : ВМедА, 2002. — 272 с.

ДИНАМІКА КАТЕХОЛАМИНОВОГО БАЛАНСА КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ, ОПЕРИРОВАННИХ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЇ ЖЕЛЕЗИ С УЧЕТОМ СПЕЦИФІКИ ЛЕЧЕННЯ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

И.А. Гарагатий, Д.А. Емец, Т.И. Ермоленко, С.В. Андреев

Показано, что отмена α_1 -адреноблокаторов после операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных, которые ранее систематически принимали α_1 -адреноблокаторы в целях консервативного лечения (фармакологическая десимпатизация мочевого пузыря), достоверно повышает симпатикотоническую реактивность организма на хирургический стресс, проявляющуюся более высоким уровнем гиперкатехолемии [на $(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, и $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, для адреналина и норадреналина соответственно] и более длительным периодом ее существования ($r=0,571482$), чем у пациентов, которым прием α_1 -адреноблокаторов был пролонгирован в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хирургическое лечение, симптомы нижних мочевых путей, катехоламины крови, α_1 -адреноблокаторы.

THE DYNAMICS OF THE CATECHOLAMINE BALANCE OF THE BLOOD IN PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF THE BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, TAKING IN TO ACCOUNT THE SPECIFICITY OF TREATMENT WITH α_1 -ADRENOBLOCKATORS

I.A. Garagatiy, D.A. Yemets, T.I. Iermolenko, S.V. Andreev

It was determined, that the discontinuation of the application of α_1 -adrenoblocators after surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in patients who previously took these drugs with the aim of conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (pharmacological desimpatization of the urinary bladder) increases the sympatotic reactivity of the organism in reply to operative stress. This displays with a higher level of hypercateholemia [$(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, and $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, for the adrenaline and noradrenaline accordingly] and longer period of it's existence in contradistinction to the patients who prolonged the treatment with α_1 -adrenoblocators after the operation.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, surgical treatment, blood catecholamines, α_1 -adrenoblocators.

Поступила 26.11.08