

Л.А. СИНЯКОВА,
д.м.н., профессор,

И.В. КОСОВА
РМАПО, Москва

Терапия гиперактивного мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Нарушение акта мочеиспускания – одна из наиболее частых жалоб, являющихся основанием для обращения к урологу. Следует отметить, что распространенность расстройств мочеиспускания прямо пропорциональна возрасту больных, причем наиболее подвержены подобным расстройствам пациенты старше 50 лет. Симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) встречаются у большинства пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), и зачастую являются основной причиной ухудшения качества жизни данной категории больных (1).

Гиперактивный мочевой пузырь – это симптомокомплекс «наполнения», включающий ургентное мочеиспускание с или без ургентного недержания мочи, сопровождающийся учащенным мочеиспусканием и ноктурией (таблица 1) (2).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Исследование EPIC – популяционное, мультицентровое исследование по изучению распространенности СНМП и ГАМП с использованием ICS дефиниций от 2002 г., в основном было посвящено изучению встречаемости симптомов нижних мочевых путей, гиперактивного мочевого пузыря и различных видов недержания мочи. Исследование проводилось с апреля по декабрь 2005 г., с участием 5 стран, всего было включено 19165 пациентов в возрасте старше 18 лет. Это самое большое на сегодняшний день по-

пуляционное исследование (3).

В исследовании было продемонстрировано, что встречаемость симптомов ГАМП была примерно одинаковой у мужчин и женщин: 10,8 и 12,8% соответственно, причем с возрастом отмечается нарастание симптоматики; проявления ГАМП у пациентов в возрасте старше 40 лет выявлены уже у 13,9%: 13,1% у мужчин и 14,6% у женщин (рисунок 1).

Учащенное мочеиспускание, ургентность, недержание мочи значительно ухудшают качество жизни пациентов, что было подтверждено и в этом популяционном исследовании: у пациентов, имеющих ГАМП, депрессивные состояния встречались гораздо чаще по сравнению с контрольной группой.

В целом один или более симптомов, характерных для СНМП, выявлены у 64,3% пациентов: 62,5% мужчин и 66,6% женщин. Симптомы «наполнения» встречались более часто как у мужчин (51,3%), так и у женщин (59,2%). Ноктурия была наиболее частым симптомом в обеих группах (рисунок 2). У мужчин, при исключении ноктурии из симптомов «наполнения», процентное соотношение симптомов «наполнения» и симптомов «опорожнения» становится примерно одинаковым: 26,9% и 25,7%.

Инконтиненция у мужчин с симптомами ГАМП имела место в 28,7% случаев, в большинстве случаев являлась ургентной (рисунок 3).

Таким образом, исследование EPIC показало, что симптомы ГАМП встречаются одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Однако

распространенность ГАМП увеличивается с возрастом, при этом у женщин чаще встречается в возрасте до 60 лет, у мужчин после 60 лет. Полученные данные подтверждают более ранние эпидемиологические исследования – SIFO и NOBEL (4,5). Распространенность симптомов ГАМП в EPIC исследовании (11,8%) была несколько ниже, чем в SIFO (16,6%) и NOBEL (16,5%). Это объясняется разными методологическими подходами во всех 3 исследованиях.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ ГАМП НА ФОНЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Симптомы ГАМП у мужчин встречаются достаточно часто (11-16%) (5) и влияют не только на качество сна (ноктурия), но и на социальную и личную жизнь пациента (6). Примерно 83% больных считают симптом ноктурии доминантным фактором, значительно снижающим качество жизни (25). Кроме того, симптомы ГАМП зачастую сочетаются с имеющейся у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что значительно усложняет лечение этой категории больных. Дисфункция детрузора и заболевания предстательной железы в большинстве случаев имеют сходную клиническую симптоматику, проявляющуюся ургентностью, ургентной инконтиненцией, учащенным мочеиспусканием (25).

Как было сказано выше, к СНМП относятся симптомы «наполнения», «опорожнения» и постмикционные

Таблица 1. Клинические проявления СНМП и симптомов «наполнения» при ГАМП

Симптомы «наполнения»	Симптомы «опорожнения»	Постмикционные симптомы
Ургентность	Слабая струя мочи	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря
Учащенное мочеиспускание	Расщепление или разбрызгивание струи мочи	Дриблинг после мочеиспускания
Ноктурия	Прерывистость мочеиспускания	
Ургентное недержание мочи	Напряжение при мочеиспускании	
Другие типы недержания мочи		

СНМП – симптомы нижних мочевых путей; ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь

симптомы (таблица 1). К симптомам ГАМП относятся только симптомы «наполнения».

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы приводит к развитию инфравезикальной обструкции, что характеризуется повышением детрузорного давления и снижением потока мочи (2). Инфравезикальная обструкция может быть обусловлена двумя компонентами: статическим (увеличением объема железы) и динамическим (повышением тонуса гладкой мускулатуры), на каждый из которых можно воздействовать медикаментозно (7).

Инфравезикальная обструкция в конечном итоге приводит к ишемии детрузора (8) или холинергической денервации детрузора (9), что в свою очередь обуславливает его гиперактивность.

Гиперактивность детрузора – это уродинамически подтвержденное состояние, характеризующееся наличием произвольных сокращений детрузора (спонтанных или спровоцированных) в фазу наполнения (2), что зачастую является симптомом ГАМП (10). Таким образом, инфравезикальная обструкция и детрузорная гиперактивность могут как сопутствовать друг другу, так и существовать при отсутствии причинно-следственной связи между собой, так что мужчины с симптомами ГАМП могут не иметь инфравезикальной обструкции (11).

ЛЕЧЕНИЕ

Основным вопросом в определении лечебной тактики больных при сочетании инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ, и ГАМП является эффективность и безопасность применения антихолинергических препаратов.

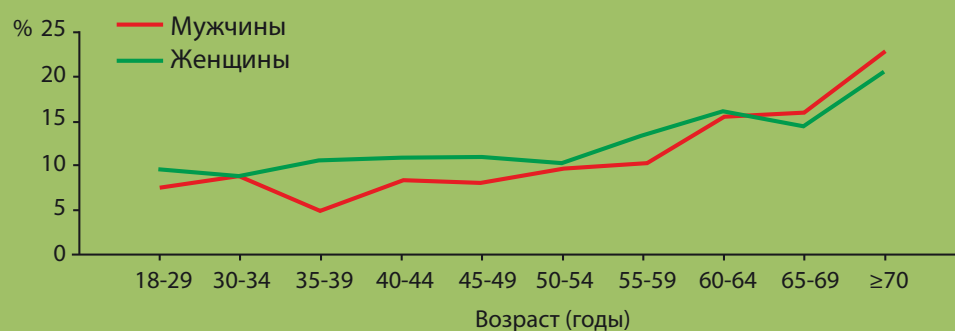
В настоящее время антагонисты селективных α_1 -адренорецепторов (доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин) являются препаратами первой линии лечения СНМП у мужчин. Эти препараты расслабляют гладкую мускулатуру шейки мочевого пузыря и таким образом снижают резистентность детрузора (12). Эффективность использования α -адреноблокаторов для лечения расстройств функции нижних мочевых путей не может объясняться только вышеуказанным механизмом. Е.Л. Вишневский доказал в своей работе, что воздействие α -адреноблокаторов (в частности, препарата альфузозин) на детрузор проявляется также в прямом антигипоксическом эффекте препарата на мочевой пузырь, что приводит к улучшению его адаптационных возможностей. Изучив патогенез различных расстройств мочеиспускания, автор убедительно показал, что у больных ДГПЖ выявляются наслаивающиеся на уретральную обструкцию изменения, которые схематически можно представить в виде следующей цепи взаимосвязанных процессов: общие нарушения микроциркуляции (МКЦ), в т. ч. в мочевом пузыре → циркуля-

торная гипоксия мочевого пузыря → торможение процесса расслабления детрузора с уменьшением резервуарной функции мочевого пузыря → ирритативный компонент расстройств мочеиспускания. Запуск указанной цепи осуществляется на уровне микроциркуляторного русла (17, 18).

Для лечения ноктурии у больных СНМП на фоне ДГПЖ в настоящее время единственным α -блокатором с доказанной эффективностью в отношении ночных мочеиспусканий является Омник ОСАС – тамсулозин с замедленной формой высвобождения, препарат рекомендуется к применению европейскими экспертами (26).

Следует отметить, что α -блокаторы продемонстрировали весьма скромные результаты в лечении больных ГАМП (13).

Ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид, дутастерид) ингибируют трансформацию тестостерона в 5 α -дегидротестостерон и также применяются в лечении СНМП у мужчин. Снижение уровня дегидротестостерона индуцирует клеточный апоптоз и атрофию клеток железы, что приводит к уменьшению размеров железы (12). Ингиби-


Рисунок 1. Распространенность симптомов ГАМП по возрастным группам

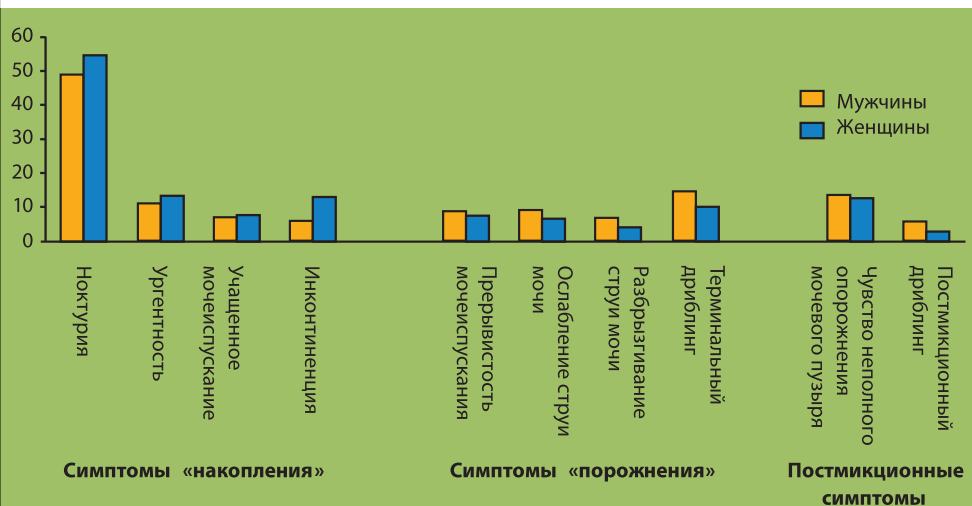


Рисунок 2. Распространенность симптомов ГАМП в обеих группах

торы 5 α -редуктазы в меньшей степени, чем α -блокаторы уменьшают симптомы гиперактивности у этой категории больных.

Альфа-блокаторы в сочетании с ингибиторами 5 α -редуктазы являются эффективными препаратами в лечении симптомов «опорожнения» СНМП, однако в большинстве случаев не эффективны в лечении симптомов «наполнения». Ряд исследований показывает, что применение α -блокаторов в сочетании с ТУР простаты не приводят к избавлению больного от ургентности, учащенного мочеиспускания и ургентного недержания мочи (13, 14). Среди пациентов, страдающих СНМП и уродинамически подтвержденной инфравезикальной обструкцией и детрузорной гиперактивностью, только 35% от-

метили улучшение после 3 месяцев лечения доксазозином (13). Кроме того, у 87% больных с детрузорной гиперактивностью и инфравезикальной обструкцией сохраняются симптомы ГАМП в течение длительного времени после выполнения оперативного вмешательства (ТУР) (15).

В настоящее время, как показали многочисленные исследования, при наличии ГАМП урологи чаще всего назначают препараты для лечения СНМП, т.е. α -блокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы. Так пациентам с ГАМП без симптомов инфравезикальной обструкции в 61% случаев урологи не назначают лечения вообще, в 22% назначают только α -блокаторы или только ингибиторы 5 α -редуктазы, в 11% пациенты получают только антимускари-

новые препараты, и 6% пациентов принимают как антимускариновые препараты, так и α -блокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы (16). Основная причина такого ограниченного применения антимускариновых препаратов у больных с сочетанием симптомов обструкции и гиперактивности является снижение тонуса и контрактильной способности детрузора на фоне применения антихолинергических препаратов и сопутствующей инфравезикальной обструкции, что может привести к задержке мочеиспускания. Однако полученные результаты проведенных исследований по применению толтероидина, оксибутинина и т.д. у данной категории больных диктуют необходимость пересмотра этих положений.

Плацебо-контролируемые и сравнительные исследования показали, что добавление антихолинергических препаратов к традиционной терапии пациентов с сопутствующей инфравезикальной обструкцией (при небольшой и умеренной степени обструкции) безопасно и вероятность острой задержки мочеиспускания низка (19-21).

Abrams и соавт. в многоцентровом слепом двойном плацебо-контролируемом исследовании применения толтероидина немедленного высвобождения 2 мг два раза в день для лечения 221 мужчин в возрасте старше 40 лет, страдающих ГАМП в сочетании с подтвержденными уродинамически инфравезикальной обструкцией и гиперактивностью детрузора, показали, что за время наблюдения (12 недель) не было выявлено статистически значимых изменений скорости потока мочи, давления детрузора или объема остаточной мочи. Кроме того, ни у одного пациента не наступило острой задержки мочеиспускания (22).

Сходные результаты у аналогичной группы больных получили Kaplan и соавт. при применении толтероидина с замедленным высвобождением в течение 6 месяцев лечения, при этом частота мочеиспусканий уменьшилась с 9,8 до 6,3 раз в день, ноктурия – с 4,1 до 2,9 эпизодов за ночь, увеличение скорости потока мочи – с 9,8 до 11,2 мл/с., снижение

Ингибиторы 5 α -редуктазы в меньшей степени, чем α -блокаторы уменьшают симптомы гиперактивности у этой категории больных.

ГАМП является достаточно часто встречаемым симптомокомплексом, проявления которого значительно снижают качество жизни больных, особенно при наличии сопутствующей инфравезикальной обструкции. Проведенные исследования показали, что применение антимускариновых препаратов для лечения симптомов ГАМП на фоне инфравезикальной обструкции не увеличивает риск развития острой задержки мочеиспускания.

объема остаточной мочи – с 97 до 75 мл, ни у одного пациента не развилась острая задержка мочеиспускания (23).

Значительное снижение количества мочеиспусканий и urgencyности было достигнуто у пациентов с симптомами ГАМП и ноктурией в другом исследовании, и также ни у одного больного не наступило задержки мочеиспускания (24).

Д.Ю. Пушкарем и соавторами представлены данные исследования, включавшего 123 пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с клиническими проявлениями гиперактивного мочевого пузыря. Комбинированная терапия α -адреноблокатором альфузозином (Дальфаз-СР, 10 мг/сут.) и холинолитиком оксипутином (Дриптан, 15 мг/сут.), проводившаяся в течение 8-12 месяцев, значительно уменьшала у указанной категории больных проявления императивных расстройств мочеиспускания, что приводило к существенному улучшению качества их жизни. По-

лученные данные свидетельствуют, что при отсутствии выраженных признаков инфравезикальной обструкции у пациентов с ДГПЖ и клиническими проявлениями ГАМП может с успехом применяться комбинированная терапия α -адреноблокаторами и антихолинергическими препаратами (1).

Таким образом, ГАМП является достаточно часто встречаемым симптомокомплексом, проявления которого значительно снижают качество жизни больных, особенно при наличии сопутствующей инфравезикальной обструкции. Проведенные исследования показали, что применение антимускариновых препаратов для лечения симптомов ГАМП на фоне инфравезикальной обструкции не увеличивает риск развития острой задержки мочеиспускания. Однако требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований с более длительным сроком лечения и использованием других антимускариновых препаратов (оксибутина, дарифенацина, солифенаци-

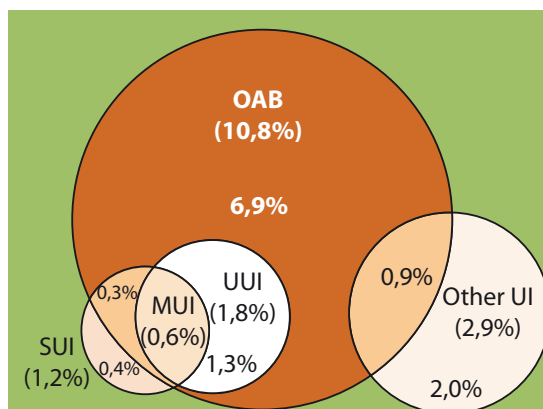


Рисунок 3. Распространенность симптомов ГАМП и различных видов инконтиненции у мужчин

OAB – гиперактивный мочевой пузырь;
 UUI – ургентная инконтиненция;
 MUI – смешанная форма инконтиненции;
 SUI – стрессовое недержание мочи;
 Other UI – другие виды инконтиненции.

на), которые позволяют нам сделать окончательные выводы об эффективности и безопасности антимускариновых препаратов для лечения этой категории больных (25).

Литература

- Тевлин К.П., Пушкарь Д.Ю. Комбинированное лечение пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с клиническими симптомами гиперактивного мочевого пузыря: альфа-адреноблокаторы и антихолинергические препараты. Фарматека. 2007; № 10. С.125
- Abrams P, Cardozo L, Fall M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society, Urology, 2003; 61: 37-49.
- Milsom J, Irwin D.E. A cross-sectional, population-based, multinational study of the prevalence of overactive bladder and lower urinary tract symptoms: results from the EPIC study. European Urology Suppl 6 (2007) 4-9.
- Milsom J, Abrams P, Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87: 760-6.
- Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol 2003; 20: 327-36.
- Coyne K.S., Payne C., Bhattacharya S.K. et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. Value Health. 2004; 7: 455-63.
- Ziada A., Rosenblum M., Crawford E.D. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Urology 1999; 53 (3 suppl 3a): 1-6.
- Greenland J.E., Brading A.F. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. J Urol. 2001; 165: 245-8.
- Harrison S.C., Hunnam G.R., Farman P. et al. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. Br J Urol. 1987; 60: 519-22.
- Hyman M.J., Groutz A., Blavis J.G. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. J Urol. 2001; 166: 550-2
- Fusco F., Groutz A., Blavis J.G. et al. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. J Urol. 2001; 166: 910-3.
- Chapple C.R. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician, BJU Int. 2004; 94: 738-44.
- Lee J.Y., Kim H.W., Lee S.J. et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and overactive bladder. BJU Int. 2004; 94: 817-20.
- Ignjatovic I. Symptoms and urodynamics after unsuccessful transurethral prostatectomy. Int Urol Nephrol. 2001; 32: 655-8.
- Thomas A.W., Cannon A., Bartlett E., Ellis-Jones J., Abrams P. Long-term urodynamic follow-up of TURP: a study of the prevalence of detrusor instability, J Urol. 1999; 161:257.
- Jumadilova Z., Harris H., del Aguila M. et al. Agent selection for overactive bladder patients with and without documented comorbid benign prostatic hyperplasia (read by title). Paper presented at: International Continence Society; 28 August-2 September 2005; Montreal Q.C., Canada.
- Лоран О.Б., Вишневецкий Е.Л., Вишневецкий А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами. Монография. М., 1998.
- Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. Москва, АНМИ, 2007.
- Staskin D.R. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. Drugs Aging 2005; 22 (12): 1013-28.
- Siddiqui M.A., Perry C.M., Scott L.J. Oxybutynin extended-release: a review of its use in the management of overactive bladder. Drugs 2004; 64 (8): 885-912.
- Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol. 2003; 169 (6): 2253-56.
- Abrams P., Kaplan S.A., De Koning Gan H.J., Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol. 2006; 175: 999-1004.
- Kaplan S.A., Walmsley K., Te A.E. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005; 174: 2273-6.
- Kaplan S., Roehrborn G., Dmochowski R. et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. Urology. 2006; 68: 328-32.
- Kaplan S.A. New data on tolterodine: do recent findings dispel questions about treating overactive bladder in men? European urology suppl. 6 (2007) 10-16.
- Chapple C.R., Batista J.E., Berges R. et al. The impact of nocturia in patients with LUTS/BPH need for new recommendations. European urology suppl. 5 (2006) 12-18.