

Применение препарата **Сетегис** (теразозин) в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин

В.Г. ГОМБЕРГ,
Ю.Т. НАДЬ,
Санкт-Петербургский
городской гериатрический
центр

Одной из важнейших проблем урологии в настоящее время является диагностика и лечение различных форм инконтиненции – заболевания, которое не ведет к летальному исходу или серьезным нарушениям общего состояния, но приводит пациентов к социальному ostrакизму и существенно снижает качество жизни. Таким образом, медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) и сопровождающего это состояние ургентного недержания мочи является важнейшей задачей урологов.

Основной целью терапии ГАМП является снижение сократительной активности и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря (1, 3, 10). Поскольку причиной как нормальных, так и непроизвольных сокращений детрузора является ацетилхолининдуцированная стимуляция его постганглионарных мускариновых рецепторов, в лечении в первую очередь используются их антагонисты. М-холинолитики обеспечивают снижение тонуса детрузора, снижая

вероятность его непроизвольных сокращений в фазе наполнения мочевого пузыря. При этом они не влияют на растяжимость последнего.

Основным недостатком М-холинолитиков (толтеродин, оксибутинин, тропсия хлорид, солифенацин) является их недостаточная уроселективность, что обуславливает высокую частоту таких побочных эффектов, как сухость слизистых, диспепсия, запоры, тахикардия, нарушения зрения (2, 10, 15, 16). Частота и выраженность этих побочных действий существенно затрудняет проведение длительной медикаментозной терапии ГАМП, особенно у пожилых женщин.

Широко используются α_1 -адреноблокаторы для устранения динамического компонента инфравезикальной обструкции у больных доброкачественной гиперплазией простаты, при которой часто встречается ГАМП (8). При этом немаловажным фактором в механизме действия этих препаратов (помимо уменьшения уретрального сопротивления) является выраженное влияние на сосудистую систему

мочевого пузыря (11). Активация органного кровотока способствует улучшению адаптационной и сократительной активности детрузора, увеличивая емкость мочевого пузыря, что невозможно достичь при использовании М-холинолитиков. Таким образом, применение α_1 -адреноблокаторов может уменьшить степень выраженности расстройств мочеиспускания у женщин с симптомами ГАМП (4, 6, 7, 11).

Задача данного исследования – изучить эффективность терапии ГАМП у женщин α_1 -адреноблокатором теразозином (**Сетегис**) в рандомизированном плацебо контролируемом слепом исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом нашего исследования являются пациентки Санкт-Петербургского городского гериатрического центра, обратившиеся за помощью в лечении недержания мочи.

В последние годы во многих исследованиях ГАМП подчеркивается важность анализа оценки самим пациентом состояния мочевого пузыря и качества жизни. В связи с этим уменьшение симптомов и улучшение качества жизни – одни из основных параметров, оцениваемых в данном исследовании.

Под нашим наблюдением находились 36 женщин в возрасте от 61 до 76 лет (средний возраст $70,1 \pm 0,5$ лет) с ГАМП. Давность заболевания составляла в среднем $4,3 \pm 0,4$ года (от 2 до 10 лет). В исследование были включены пациентки без признаков инфекции мочевых путей, мочекаменной болезни, онкологических

При назначении α_1 -адреноблокатора теразозина (Сетегис) достигается не только сокращение на 70% императивных позывов к мочеиспусканию и на 90% эпизодов ургентной инконтиненции при увеличении емкости мочевого пузыря на 30%, но и значительно улучшается оценка пациентками состояния своего мочевого пузыря, в 3 раза снижается степень дискомфорта из-за императивных симптомов, а удовлетворенность лечением достигает 71%.

Таблица 1. Индекс симптомов инконтиненции и качества жизни

№	Вопрос	Ответ			
		Никогда	Редко	Часто	Большую часть времени
1	Теряете ли Вы мочу при кашле, чихании, другом напряжении?	0	1	2	3
2	Теряете ли Вы мочу: когда спешите в туалет при позыве?	0	1	2	3
3	Беспокоят ли Вас частые позывы, учащенное мочеиспускание?	0	1	2	3
4	Вызывает ли у Вас желание помочиться звук или вид текущей воды?	0	1	2	3
5	Бывает ли при потерях мочи Ваше белье...	Не теряю мочу	Слегка влажным	Мокрым	Пропитанным насквозь
		0	1	2	3
6	Жизнь с имеющимся мочеиспусканием Вы считаете...	Прекрасно	Удовлетворительно	Плохо	Ужасно
		0	1	2	3

и неврологических заболеваний, а также предшествующей лучевой терапии органов таза. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Также для включения в исследование больные должны были отвечать нижеследующим критериям:

- частота мочеиспускания – 8 или более раз за 24 ч в течение 5 дней ведения дневника мочеиспусканий;
- не менее 5 эпизодов императивных позывов с неудержанием мочи или без него в течение 5 дней;
- способность пациентки правильно вести дневник мочеиспусканий;
- прекращение любого лечения ГАМП за 3 месяца до начала исследования.

На этапе скрининга всем пациенткам проводилось объективное обследование, включающее общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и мочевых путей с определением остаточной мочи, осмотр гинеколога, кашлевой провокационный тест. У 8 женщин (22%) был выявлен смешанный тип недержания мочи с преобладанием ургентного компонента.

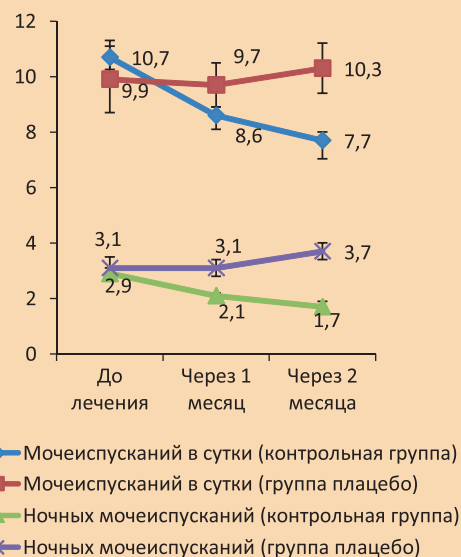
Все пациентки вели дневники мочеиспускания в течение 5 суток трижды – до приема препарата, в конце первого месяца лечения и в конце второго месяца. В дневнике отмечались время каждого мочеиспускания, его объем, измеряемый женщинами самостоятельно с помощью специальной мерной емкости, эпизоды недержания мочи. Для каждого мочеиспускания пациентка определяла степень выраженности позыва по 5-балльной шкале: 1 – мочеиспускание без позыва; 2 и

3 – позывы легкий и умеренный; 4 – выраженный императивный позыв, требующий бежать в туалет; 5 – сильный императивный позыв с недержанием мочи.

В те же сроки пациентки заполняли специальную таблицу (по аналогии с IPSS) индекса симптомов инконтиненции, состоящую из пяти вопросов, и индекса качества жизни (таблица 1). Все вопросы имели 4 варианта ответов для определения суммы баллов. Также в динамике пациентки оценивали состояние мочевого пузыря, выбирая один из 6 вариантов – от «не доставляет проблем», до «доставляет множество серьезных проблем»; изменение по сравнению с исходным уровнем степени дискомфорта, который причиняют императивные симптомы пациентке, с использованием визуальной аналоговой шкалы; удовлетворенность лечением с использованием визуальной аналоговой шкалы.

После обследования, заполнения первого дневника и всех опросников больным назначали **Сетегис** (теразозин) в суточной дозировке 2 мг (по 1 мг 2 раза в день) на 2 месяца. Более высокая эффективность такого нестандартного назначения этого препарата была выявлена нами в предварительных исследованиях (5). Каждая шестая пациентка получала плацебо в течение всего срока исследования.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью пакета «Анализ данных» программы Excel. Соответствие распределения эмпирического варианта в выборках нормальному распределению оценивалось с использованием критерия Колмогорова.


Рисунок 1. Частота мочеиспусканий в течение суток и ночи

РЕЗУЛЬТАТЫ

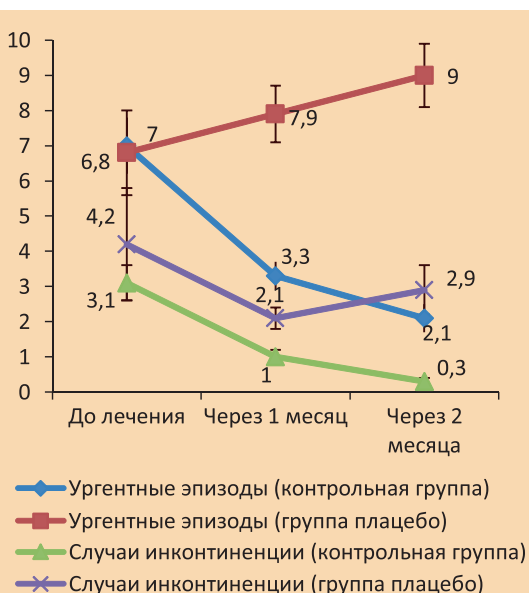
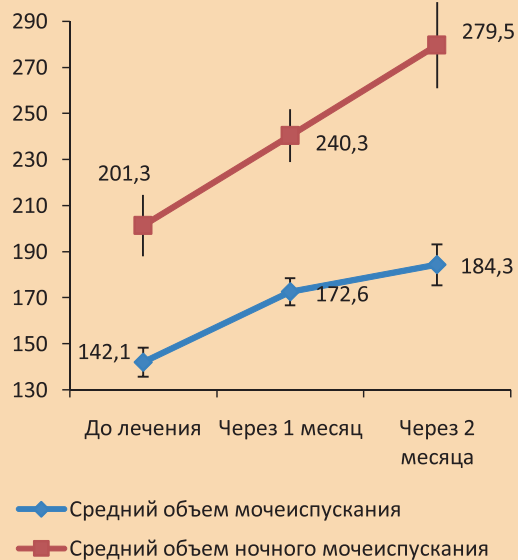
У всех пациенток до начала лечения наблюдались выраженные нарушения мочеиспускания (средний индекс симптомов $8,3 \pm 0,4$), приводящие к снижению качества жизни (средний балл $2,1 \pm 0,1$). В клинической картине доминировала поллакиурия – количество мочеиспусканий в сутки колебалось в пределах $10,7 \pm 0,6$ раза в сутки, при этом 65,4% позывов носили императивный характер ($7,0 \pm 0,8$), с частыми (28,9%) эпизодами ургентной инконтиненции ($3,1 \pm 0,5$). Также характерна ноктурия – $2,9 \pm 0,2$ мочеиспусканий за ночь.

Средний объем мочеиспускания при отсутствии остаточной мочи составил $142,1 \pm 6,3$ мл, что свидетельствует практически о 50%-ном

Таблица 2. Изменения частоты мочеиспускания в результате приема теразозина (Сетегис)

Количество мочеиспусканий	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Количество мочеиспусканий в сутки	10,7 ± 0,6	8,6 ± 0,3**	7,7 ± 0,3*
Количество urgentных эпизодов	7,0 ± 0,8	3,3 ± 0,4*	2,1 ± 0,4*
Количество недержаний мочи	3,1 ± 0,5	1,0 ± 0,2*	0,3 ± 0,1*
Количество ночных мочеиспусканий	2,9 ± 0,2	2,1 ± 0,1*	1,7 ± 0,2*

*p < 0,001; **p < 0,01.


Рисунок 2. Частота urgentных эпизодов и случаев инконтиненции

Рисунок 3. Средний объем мочеиспускания (мл)

дефиците резервуарной функции мочевого пузыря. При этом объем ночных мочеиспусканий $201,3 \pm 13,4$ мл на 41,7% выше, что может быть обусловлено снижением повышенной чувствительности мочевого пузыря во сне. Объем мочеиспускания при urgentных эпизодах $164,3 \pm 7,8$ мл был на 32,2% выше, чем при нормальных позывах $124,3 \pm 4,8$ мл.

Анализ результатов лечения женщин с ГАМП показал, что применение теразозина (**Сетегис**) в суточной дозе 2 мг достаточно эффективно. При этом улучшение развивалось постепенно, достигая максимума к концу второго месяца лечения.

Число мочеиспусканий в сутки (таблица 2) сократилось через месяц на 19,6%, а через два месяца на 28,0%. Также снизилось число ночных мочеиспусканий на 27,6% через месяц и на 41,4% к концу лечения (рисунок 1). Количество urgentных эпизодов уменьшилось через месяц на 52,9%, через два месяца на 70,0%. У 14 женщин (46,6%) к концу лечения полностью исчезло недержание мочи, а во всей группе пациенток количество эпизодов urgentной инконтиненции через месяц сократилось на 67,7%, через 2 месяца на 90,3% (рисунок 2).

В процессе лечения постепенно увеличивалась функциональная емкость мочевого пузыря (таблица 3). Так, средний объем мочеиспускания через месяц вырос на 21,5%, а через 2 месяца на 29,7%. Объем ночных мочеиспусканий увеличился в эти же сроки на 19,4% и на 38,8% (рисунок 3).

Аналогичная динамика увеличения объема мочеиспускания наблюдалась при urgentных (на 18,6 и 39,9%) и нормальных позывах (на 22,8 и 38,9%) (рисунок 4).

В связи со значительным влиянием ГАМП на качество жизни женщин особенно интересна динамика оценки пациентками своего состояния и результатов лечения. Индекс симптомов инконтиненции уменьшился через месяц до $5,8 \pm 0,5$ (на 30,1%), а к концу лечения на 44,6% до $4,6 \pm 0,7$. При этом качество жизни постепенно улучшилось до 1,6 ± 0,1 баллов (на 23,8%) и до 1,2 ± 0,1 баллов (на 42,9%) (рисунок 5).

Оценка пациентками состояния мочевого пузыря была до лечения в среднем $4,9 \pm 0,1$ баллов («доставляет мне серьезные проблемы»), через месяц уменьшилась на 1 балл ($3,9 \pm 0,1$), а к концу лечения составила $2,8 \pm 0,1$ балла («доставляет мне небольшие проблемы»).

Степень дискомфорта, который причиняют императивные симптомы пациентке, по визуальной аналоговой шкале до лечения составляла $77,9 \pm 2,9\%$, через месяц снизилась в 1,7 раза до $45,5 \pm 4,0\%$, а к концу лечения до $25,9 \pm 2,9\%$ (в 3,0 раза).

Удовлетворенность лечением по визуальной аналоговой шкале через месяц лечения была $53,4 \pm 4,6\%$, а в конце увеличилась в 1,3 раза до $71,1 \pm 4,1\%$ (рисунок 6).

7 пациенткам была выполнена водная цистометрия на уродинамической установке «DANTEC-Menuet» (Дания) до начала и в конце лечения. Исследование подтвердило повышение емкости мочевого пузыря при первом, нормальном и сильном позывах к мочеиспусканию, увеличение максимальной емкости мочевого пузыря на 56,2%.

У 2 пациенток (6,7%) из группы, страдающих смешанным типом недержания мочи, во время лечения было отмечено выраженное усиление стрессовой инконтиненции. При уменьшении дозы теразозина до 1 мг в сутки недержание мочи при напряжении уменьшилось до прежнего уровня.

2 женщины (6,7%) пожаловались на развитие гипотонии в начале лечения. Доза препарата была им уменьшена до 0,5 мг 2 р/сут на 5 дней, с последующим переходом на стандартную дозировку без осложнений.

В группе из 6 пациенток, получа-

СЕТЕГИС®

Теразозин



В списках
ДЛО* и ЖИВАС**

*Эффективный, безопасный и доступный
 α_1 -адреноблокатор для лечения
доброкачественной гиперплазии
предстательной железы*



Приказ Минздравсоцразвития России
№ 665 от 18.09.2006

Перечень жизненно необходимых и
важнейших лекарственных средств.
Утвержден распоряжением Правительства
РФ № 376-р от 29 марта 2007

Регистрационное удостоверение № П N012255/01 от 31.03.2006

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66. Факс: (495) 936-22-29
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 313-01-05, Ростов-на-Дону: (863) 263-86-67



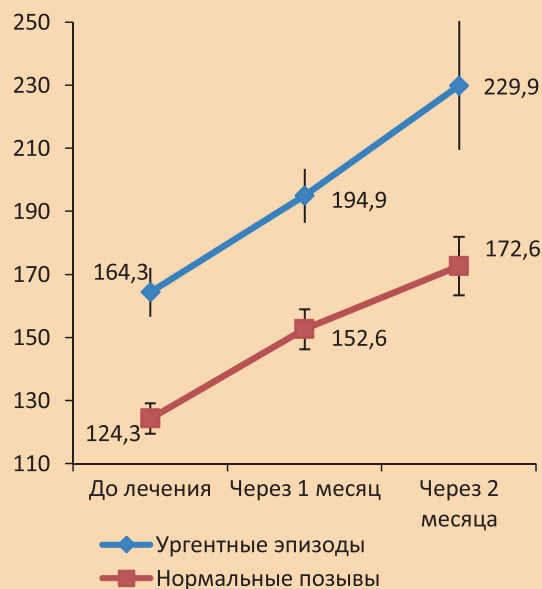


Рисунок 4. Объем мочеиспускания при ургентных и нормальных позывах (мл)

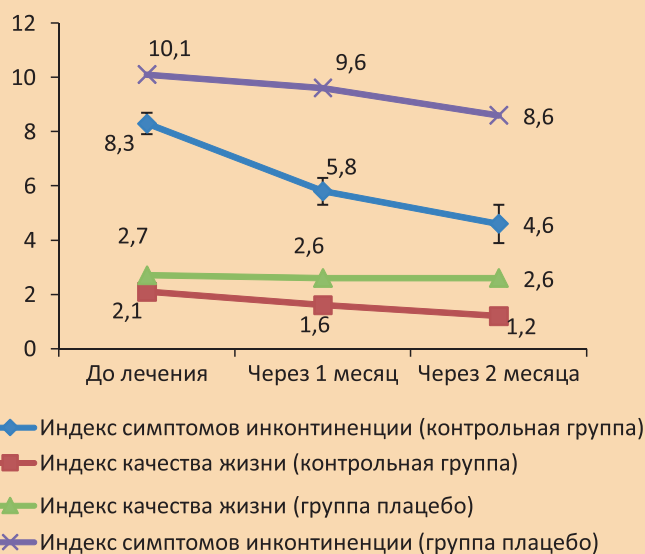


Рисунок 5. Индексы симптомов инконтиненции и качества жизни

Таблица 3. Изменения объема мочеиспускания в результате приема теразозина (Сетегис)

Объем мочеиспускания	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Средний объем мочеиспускания (мл)	142,1 ± 6,3	172,6 ± 5,8*	184,3 ± 8,8*
Объем ночного мочеиспускания (мл)	201,3 ± 13,4	240,3 ± 11,5***	279,5 ± 18,7*
Объем мочеиспускания при ургентных позывах (мл)	164,3 ± 7,8	194,9 ± 8,5**	229,9 ± 20,4**
Объем мочеиспускания при нормальных позывах (мл)	124,3 ± 4,8	152,6 ± 6,3*	172,6 ± 9,3*

*p < 0,001; **p < 0,01; ***p < 0,05.

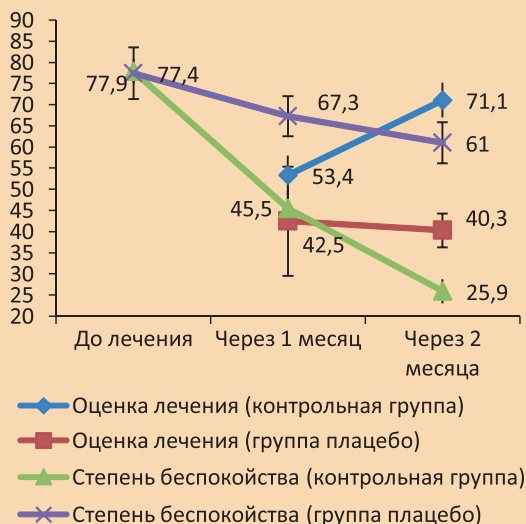


Рисунок 6. Степень беспокойства из-за императивных симптомов и оценка лечения пациентками (%)

ших плацебо, не было отмечено достоверной положительной динамики как по показателям числа и объема мочеиспусканий, так и по результатам самооценки женщинами своего состояния (таблица 4).

Через 2-3 месяца после окончания лечения все пациентки, получавшие **Сетегис**, были опрошены по телефону. У 13 женщин (43,3%) сохранялось достигнутое улучшение качества мочеиспускания, 11 пациенток (36,7%) отметили ухудшение после окончания лечения, но не до исходного уровня. У 6 женщин (20%) после окончания лечения постепенно возвратилась прежняя ургентная симптоматика. Следует отметить, что хорошие отдаленные результаты наблюдались у пациенток, достигших максимального улучшения и полностью прекращения недержания мочи в процессе лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ГАМП, особенно у женщин, остается непростой задачей. Вполне обоснованным считается назначение М-холинолитиков как средств первой очереди в терапии ГАМП при наличии соответствующих симптомов: поллакиурии, императивных позывов, ургентного недержания мочи (3, 9). Исключительно в этом направлении развивается современная фармакология, создавая более совершенные препараты данной группы (12, 13). К сожалению, побочные эффекты, свойственные в большей или меньшей степени М-холинолитикам, ограничивают широту применения и длительность приема препаратов (16).

О значении α_1 -адреноблокаторов в лечении ГАМП у женщин на сегодняшний день нет единого мнения. Патогенетическое обоснование использования этих препаратов основано на их способности улучшать кровообращение мочевого пузыря, что увеличивает его эффективную емкость и устраняет неадаптированные сокращения детрузора. Снижается тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря в фазу накопления, кроме того, улучшается взаимодействие детрузора и сфин-

ктера, восстанавливается адаптационная способность мочевого пузыря, уменьшается число императивных позывов и эпизодов инконтиненции. Это положительное влияние на гиперактивность детрузора давно отмечено у пациентов с инфравезикальной обструкцией.

Таким образом, назначение α_1 -адреноблокаторов может рассматриваться как патогенетическая терапия, направленная на восстановление свойств детрузора. Действуя не симптоматически, как М-холинолитики, подавляющие симптомы ГАМП, теразозин (**Сетегис**) восстанавливает нормальное мочеиспускание, устраняя зависимость пациента от фармакологических средств.

В литературе нет единого мнения по поводу оценки эффективности лечения ГАМП. Одни авторы больше ориентируются на динамику симптомов, другие – на уродинамические показатели (6, 14). Учитывая выраженное влияние симптомов ГАМП на качество жизни женщин, в определении результатов лечения значительное место должно отводиться самооценке пациентами динамики мочеиспускания. При назначении α_1 -адреноблокатора теразозина (**Сетегис**) достигается не только сокращение на 70% императивных позывов к мочеиспусканию и на 90% эпизодов ургентной инконтиненции при увеличении емкости мочевого пузыря на 30%, но и значительно улучшается оценка пациентками состояния своего мочевого пузыря, в 3 раза

Показатели (средние величины)	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Количество мочеиспусканий в сутки	9,9 ± 0,4	9,7 ± 0,5	10,3 ± 1,1
Количество ургентных эпизодов	6,8 ± 1,4	7,9 ± 1,2	9,0 ± 1,5
Количество недержаний мочи	4,2 ± 1,6	2,1 ± 0,3	2,9 ± 0,7
Количество ночных мочеиспусканий	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,3	3,7 ± 0,3
Средний объем мочеиспускания (мл)	136,1 ± 8,9	115,7 ± 9,1	126,9 ± 11,3
Объем ночного мочеиспускания (мл)	189,6 ± 9,7	173,4 ± 25,0	179,6 ± 6,0
Объем мочеиспускания при ургентных позывах (мл)	170,0 ± 30,9	124,7 ± 13,4	137,7 ± 10,1
Объем мочеиспускания при нормальных позывах (мл)	114,5 ± 15,4	108,5 ± 18,6	93,0 ± 22,8
Индекс симптомов инконтиненции	10,1 ± 1,2	9,6 ± 0,8	8,6 ± 0,9
Индекс качества жизни	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,3
Оценка состояния мочевого пузыря	4,9 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,2
Степень беспокойства (%)	77,4 ± 6,1	67,3 ± 4,7	61,0 ± 4,9
Оценка лечения (%)	–	42,5 ± 12,9	40,3 ± 4,0

снижается степень дискомфорта из-за императивных симптомов, а удовлетворенность лечением достигает 71%.

Следует учитывать способность α_1 -адреноблокаторов усиливать стрессовую инконтиненцию у пациенток со смешанным типом недержания мочи, весьма распространенным у пожилых женщин. Однако в использованной нами дозировке теразозина это побочное действие минимально. При этом повышение дозы препарата вряд ли будет целесообразно, учитывая достигнутый эффект в лечении ГАМП.

При недостаточной успешности α_1 -адреноблокаторов в ликвидации симптомов ГАМП может быть показано добавление М-холинолитиков, местной заместительной гормонотерапии. Высокая эффективность

такой комбинированной фармакотерапии уже доказана (4).

Также крайне важно сочетать медикаментозное лечение с поведенческой терапией, тренировкой мочевого пузыря, формированием у женщин стереотипа правильного режима мочеиспускания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата **Сетегис** (теразозин) в лечении ГАМП у женщин является патогенетически обусловленным, эффективным, хорошо переносимым и доступным методом лечения. Данная терапия уменьшает симптомы императивного мочеиспускания, улучшает состояние мочевого пузыря, значительно повышает качество жизни женщин и может быть рекомендована для применения в широкой клинической практике. 

Литература

- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи. С-Пб., 2001.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Гаджиева З.К. соавт. Гиперактивный мочевой пузырь // Врачебное сословие. 2004; № 1-2: 36-42.
- Аполихина И.А., Ромих В.В., Андикян В.М. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у женщин // Урология. 2005; № 5: 72-76.
- Вишневский Е.Л., Данилов В.В. Комбинированная фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря у женщин // Врачебное сословие. 2005; № 6: 9-15.
- Гомберг В.Г., Надь Ю.Т., Ефимова В.В. Применение теразозина (Сетегис) в лечении гиперактивного мочевого пузыря и ургентной инконтиненции у пожилых женщин // Русский медицинский журнал. 2005; № 9: 606-607.
- Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилова Т.И., Абдуллаева С.К. Роль α_1 -адреноблокатора альфузозина в лечебно-диагностическом алгоритме ведения женщин с гиперактивным мочевым пузырем и отборе больных для лечения М-холинолитиками // Урология. 2005; № 1: 44-47.
- Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилова Т.И., Абдуллаева С.К. Корнам в лечении императивного недержания мочи у женщин // Урология. 2005; № 3: 26-28.
- Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами. М., 1998.
- Петров С.Б., Лоран О.Б., Куренков А.А. Оценка и лечение недержания мочи. Адаптированные рекомендации Европейской ассоциации урологов. Методические рекомендации. М., 2004.
- Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М., 2003.
- Сивков А.В., Ромих В.В., Егоров А.А. Применение α -адреноблокаторов при расстройствах мочеиспускания у женщин // Урология. 2002; № 5: 52-63.
- Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder // BJU Int. 2004; Vol. 93: 303-310.
- Chapple C.R., Steers W., Norton P. et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M₃ selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder // BJU Int. 2005; Vol. 95: 993-1001.
- Flisser A.J., Blaivas J.G. Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder // Urology. 2002; Vol. 60: 33-42.
- Hijaz A., Rackley R. Treating overactive bladder in the elderly: side-effect profiles of anticholinergic drugs. <http://www.medscape.com/viewprogram/4360?src=cme,nl,mp,tad>.
- Todorova A., Vonderheid-Guth B., Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system // J. Clin. Pharmacol. 2001; Vol. 41: 636-644.