

¹ Клиника
профессора
Калинченко,
Москва

² Российский
университет
дружбы народов,
Москва

Ноктурия как интегративная комплексная проблема: патогенетическая роль возрастного дефицита вазопрессина и возможности современной фармакотерапии его аналогом десмопрессин

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе результатов современных доказательных исследований рассматриваются эпидемиологические, патогенетические и фармакотерапевтические аспекты симптома ночного мочеиспускания (ноктурии). В настоящее время сформировалась общепринятая концепция ноктурии как раннего лишённого гендерной окраски атрибута биологического старения с мультифакторным патогенезом. Частота ноктурии как у мужчин, так и у женщин неуклонно прогрессирует с возрастом. Ноктурия часто протекает и прогрессирует на фоне возраст-ассоциированных заболеваний, с которыми достоверно патогенетически взаимосвязана. Так, появление ноктурии усугубляет клиническое течение возрастной психосоматической патологии, и, наоборот, возраст-ассоциированные заболевания и их терапия способны индуцировать ноктурию и способствовать ее прогрессированию, замыкая, таким образом, порочный круг патогенеза всех коморбидных возраст-ассоциированных заболеваний. Резко снижаются качество жизни и выживаемость пожилых людей на фоне одновременного увеличения риска летальных исходов от любых причин. Следовательно, раннее выявление и эффективная коррекция ноктурии становятся одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем антивозрастной клинической медицины. Подходы к эффективной патогенетической коррекции ноктурии должны быть основаны на ее важнейших патофизиологических механизмах. Среди них решающее значение имеет 24-часовая и/или ночная полиурия, связанная в том числе с возрастным дефицитом антидиуретического гормона (вазопрессина). В статье представлены доказательства клинической эффективности синтетического аналога вазопрессина (десмопрессина) и целесообразности его использования в рамках комплексной патогенетической фармакотерапии ноктурии и у мужчин, и у женщин.

Ключевые слова: ноктурия, эпидемиология, патогенез, ночная полиурия, 24-часовая полиурия, вазопрессин (антидиуретический гормон), десмопрессин

Введение

Длительное время патофизиология и нейрофизиология, а тем более эндокринология ночного мочеиспускания (ноктурии) в отечественной науке практически не изучались. Повышенный интерес к симптому ночных мочеиспусканий возник в конце 1990-х гг., когда исследования (в том числе ставшие классическими уродинамические исследования и суточный уродинамический мониторинг) показали клиническую неоднородность данной категории пациентов с точки зрения гендерной этиологии и патогенеза ночного мочеиспускания. Это привело к необходимости пересмотра и стандартизации терминов. В 2002 г. Комитет Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society) предложил единый термин «ноктурия» для обозначения симптома ночного мочеиспускания (необходимость вставать ночью один и более раз с целью опорожнения мочевого пузыря) [1, 2]. В норме человек независимо от пола и возраста не должен прерывать ночной сон из-за потребности вставать мочиться, поэтому появление и прогрессирование noctурии всегда свидетельствуют о нездоровье человека [3]. Даже однократная noctурия рассматривается сегодня как патологическое состояние, требующее комплексной диагностики и максимально ранней коррекции с целью улучшения качества жизни человека [2]. К настоящему времени уже накоплено достаточно доказательств того, что noctурия является одним из ранних маркеров биологического старения, так как практически одинаково часто наблюдается как у мужчин, так и у женщин и достоверно прогрессирует с возрастом [4].

Современная эпидемиология noctурии

Ноctурия – один из наиболее частых и тягостных симптомов нижних мочевых путей (СНМП)

как у мужчин, так и женщин. Ноctурия может дебютировать в раннем возрасте (более 1/3 людей до 40 лет уже страдают noctурией, а 13–17% пациентов в этой возрастной группе встают мочиться ночью более двух раз) [5]. При этом частота noctурии увеличивается с возрастом (рисунок) [3, 5–7].

Частота однократной noctурии у молодых мужчин 20–40 лет в среднем в популяции составляет 11–35,2%, двукратной noctурии – 2–16,6%. Аналогичные показатели для женщин достигают 20,4–43,9 и 4,4–18% соответственно [8]. Среди лиц старше 70 лет однократную noctурию отмечают 35–93% мужчин и 74,1–77,1% женщин, двукратную – 29–59,3 и 28,3–61,5% соответственно. Более 60% пожилых людей встают мочиться ночью два и более раз [8, 9]. Частота noctурии (два и более ночных мочеиспусканий) в общей популяции людей старше 60 лет составляет 213 новых случаев на 1000 человек в год за два года наблюдения. При этом показатель для мужчин составляет 75 новых случаев на 1000 мужчин в год за пять лет наблюдения и 126 новых случаев на 1000 мужчин в год за десять лет наблюдения. У женщин частота двукратной noctурии увеличивается на 2,7% в течение пяти лет после рождения ребенка и на 5,9% в течение последующих 12 лет наблюдения [9]. По данным S. Jackson (1999), noctурия встречается у 10% пациентов обоего пола в возрасте до 40 лет и более чем у 80% пациентов старше 80 лет [10].

Таким образом, современные эпидемиологические исследования позволяют охарактеризовать noctурию как актуальную медико-социальную и междисциплинарную проблему медицины и здравоохранения без гендерных специфических черт (универсальный патологический клинический феномен). При этом noctурия неуклонно прогрессирует с возрастом у представителей обоих полов и активно молодеет. В то же время качест-

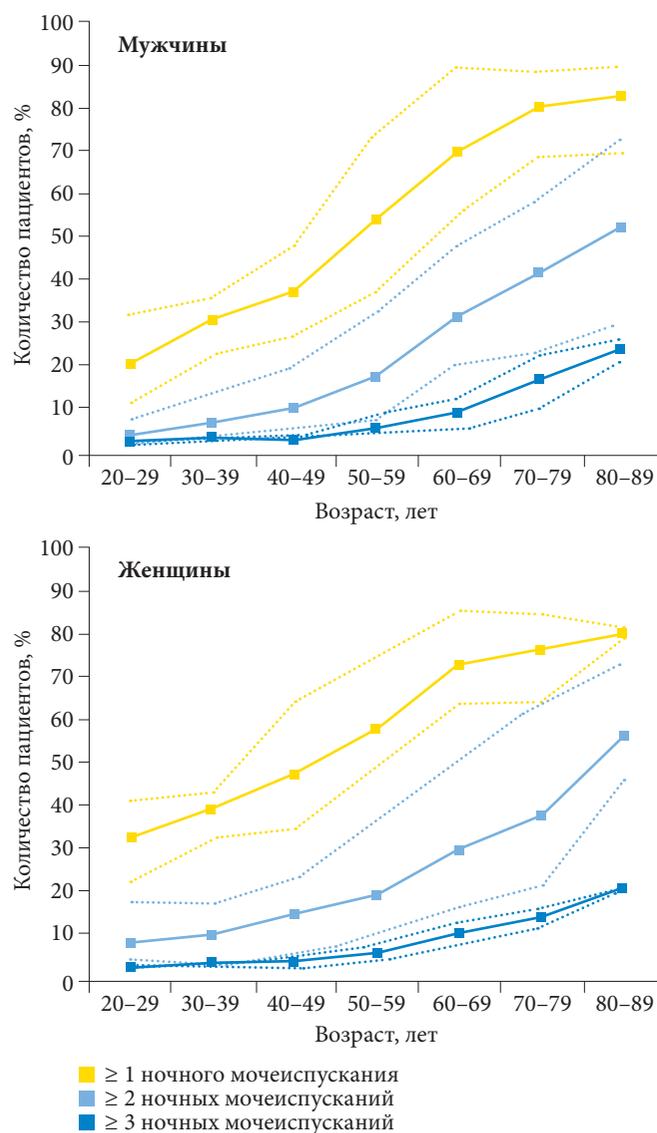


Рисунок. Частота и выраженность noctурии у мужчин и женщин в зависимости от возраста [3]

во оказания эффективной медицинской помощи населению, страдающему noctурией, в подавляющем большинстве случаев неудовлетворительно [11].

Взаимосвязь noctурии с другими возраст-ассоциированными патологическими состояниями и заболеваниями

Из всех СНМП noctурия не только является самым распространенным и ранним симптомом, но и оказывает самое негативное влияние на качество жизни стареющего человека [12–14].

Ноктурия достоверно ассоциируется с большинством возрастных заболеваний и патологических состояний: метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, нарушением функции кишечника, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, инсомнией, сердечной недостаточностью, саркопенией, остеопенией/остеопорозом, падениями и переломами, тревожно-депрессивными расстройствами, дефицитом половых гормонов, хроническими заболеваниями почек, социальной изоляцией и т.д. [15–24]. Эти связи носят чаще всего двусторонний характер: с одной стороны, ноктурия оказывает существенное неблагоприятное влияние на клиническое течение указанных заболеваний, а с другой, возраст-ассоциированные заболевания создают патогенетические условия для развития ноктурии. При этом некоторые из них впервые появляются при старении, а другие начинают катастрофически быстро прогрессировать на фоне ноктурии [25].

Нарушения ночного сна, связанные с ноктурией, существенно и достоверно повышают риск летального исхода у пожилых людей в 1,93 раза [26]. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что ноктурия – независимый фактор риска плохого качества ночного сна, а плохой ночной сон – независимый фактор риска ухудшения физического и психического компонента качества жизни пациентов [27].

По данным L. Wen и соавт. (2013), ноктурия у лиц старше 40 лет достоверно ассоциируется с риском сердечно-сосудистых заболеваний у обоих полов, а также сахарного диабета 2-го типа у мужчин и артериальной гипертензии у женщин, независимо от уровня их образования, профессии, гражданского статуса и индекса массы тела [28, 29]. Мужчины в возрасте 60 лет с умеренной ноктурией более склонны к раз-

витию ишемической болезни сердца, чем мужчины без ноктурии, и имеют больше шансов умереть, чем мужчины аналогичного возраста, но без ноктурии [30].

Умеренная ноктурия выявляется у 59,6% больных с сахарным диабетом 2-го типа, а тяжелая ноктурия имеет место у 25,3% из них [31, 32], при этом тяжелая ноктурия сопровождается повышением смертности независимо от возраста пациента и длительности диабета 2-го типа [32].

Существует достоверная связь между ноктурией и депрессией, но механизмы такой ассоциации пока изучены недостаточно. С одной стороны, депрессия при ноктурии развивается с частотой, по разным оценкам, от 17 до 100% [33, 34]. С другой стороны, наличие депрессии шестикратно увеличивает частоту ноктурии у мужчин и трехкратно у женщин [35, 36].

Еще один важный фактор риска ноктурии – ожирение, при этом ожирение повышает вероятность развития ноктурии и наоборот [37]. Среди мужчин с ноктурией только 33,4% имеют нормальный вес, а 35,8% – избыточный вес и 48,2% – ожирение. Увеличение индекса массы тела на 1 единицу повышает риск развития ноктурии на 17,7% для мужчин и на 18,5% для женщин, что соответствует увеличению в общей популяции распространенности ноктурии на 8,5% у мужчин и на 13,9% у женщин [38].

Патогенез ноктурии

Патогенез ноктурии, безусловно, мультифакторный [39]. Патофизиология ноктурии в настоящее время связывается с четырьмя ключевыми механизмами:

- 1) общим увеличением объема мочи (24-часовая полиурия);
- 2) увеличением выработки мочи только ночью (ночная полиурия);
- 3) постоянным или только ночным уменьшением емкости мочевого пузыря;
- 4) любым (первичным или вторичным) расстройством ночного сна (табл. 1) [1–3, 40].

В норме у здорового взрослого человека в течение суток образуется не более 40 мл/кг мочи. Термин «24-часовая полиурия» означает, что общий объем продуцируемой за 24 часа мочи превышает 40 мл/кг. Это рассматривается как нарушение суточного диуреза [5].

Ночная полиурия устанавливается на основании превышения ночного диуреза над дневным на 20–33%. Эта доля называется индексом ночной полиурии. В норме доля ночного диуреза от общего суточного количества образующейся мочи варьирует от 14% у молодых людей до 34% у людей старше 65 лет [41].

Есть и другие методы оценки адекватности ночного диуреза. Например, объем ночного диуреза у здорового человека не превышает 0,9 мл/мин, или 90 мл/ч, что зависит не только от объема мочи, но и от продолжительности сна (норма – не менее восьми часов) [42].

Ночная полиурия – одна из наиболее частых причин ноктурии у взрослых людей, особенно в пожилом возрасте [43]. Чем старше человек, тем больше он выделяет мочи в ночное время: после 50 лет общий объем продуцируемой мочи ночью удваивается – это неизбежный атрибут старения и ключевой фактор патогенеза ноктурии [44].

Снижение с возрастом резервуарной функции мочевого пузыря и у мужчин, и у женщин – третий ключевой фактор патогенеза ноктурии. Необходимо понимать разницу в условиях, в которых мочевой пузырь накапливает мочу днем (вертикальное положение тела) и в течение ночи (горизонтальное положение тела) [44]. Способность мочевого пузыря к накоплению и удержанию мочи в горизонтальном положении на 55,9% выше, чем в вертикальном положении. Именно первая порция утренней мочи после ночного сна является маркером резервуарной функции во время непрерывного ночного сна в норме. Мужчины без ноктурии

старше 50 лет выделяют гораздо больше мочи утром (в среднем 354 мл), чем днем (в среднем 227 мл). Если, несмотря на физиологические особенности, пациент вынужден вставать мочиться ночью, это свидетельствует о нарушении резервуарной функции мочевого пузыря. Даже при нормальном ночном/суточном диурезе локальные нарушения резервуарной функции мочевого пузыря способны самостоятельно приводить к ноктурии [44].

Кроме того, уродинамические исследования показали, что у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ночью явно нарастают обструктивные нарушения уродинамики нижних мочевых путей. Е.Л. Вишневский и соавт. (2007) предложили обозначить это патологическое состояние термином «обструктивная ноктурия» [44]. Такой механизм ноктурии, по мнению авторов, специфичен для мужчин и отражает физиологические колебания объема предстательной железы в течение суток: ночью объем железы на 10–30% больше, чем в дневное время. Это связано с развитием или усугублением ночью явлений простатической венозной конгестии [44].

Таким образом, ноктурия – мультифакторный патологический симптом. В патогенезе этого состояния одну из ключевых ролей играет 24-часовая (суточная) и/или изолированная ночная полиурия, за которыми может стоять возрастной дефицит ангиоуретического гормона (АДГ) – важнейшего гормонального фактора регуляции диуретической функции почек [45, 46].

Клиническая эндокринология вазопрессина

Вазопрессин (известный также как аргинин-вазопрессин, ангиоуретический гормон, аргипрессин) представляет собой пептид, состоящий из девяти аминокислот, с очень коротким периодом полураспада (16–24 минут) [47]. АДГ синтезирует-

Таблица 1. Основные патофизиологические механизмы ноктурии

Механизм	Наиболее частые причины
Нарушения сна	Первичные нарушения сна (инсомния, синдром беспокойных ног, нарколепсия, нарушения возбудимости) Вторичные нарушения сна (патология сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, эндокринные нарушения) Неврологические причины (болезнь Паркинсона, деменция, эпилепсия) Психиатрические причины (депрессия, тревожность) Хронические болевые синдромы Алкоголь Медикаменты (кортикостероиды, диуретики, бета-адреноблокаторы, тиреоидные гормоны, психотропные средства, антиконвульсанты)
24-часовая полиурия (24-часовой объем мочи > 40 мл/кг)	Сахарный диабет Несахарный диабет Первичная полидипсия Гиперкальциемия Медикаменты (диуретики, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, тетрациклин, литий, ингибиторы карбоангидразы)
Ночная полиурия	Периферические отеки/секреция предсердного натрийуретического пептида – пептидного гормона, секретируемого кардиомиоцитами и являющегося мощным вазодилататором (застойная сердечная недостаточность, автономная невропатия, венозастаз, лимфостаз, поражения печени, гипоальбуминемия/мальабсорбция, нефротический синдром) Повышенное потребление воды Ночной прием жидкости Суточные дефекты секреции АДГ (включая поражения центральной нервной системы и гипоталамо-гипофизарной области, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, мутации гена вазопрессина) Медикаменты (диуретики, этанол, стероиды) Почечные тубулярные дисфункции (включая сахарный диабет и альбуминурию) Синдром обструктивного ночного апноэ
Снижение емкости мочевого пузыря	Синдром хронической мочепузырной боли Инфравезикальная обструкция Гиперактивный детрузор Рак нижних мочевых путей Камни нижних мочевых путей Старение детрузора (ишемия и гипоксия) Пузырные дисфункции с большим количеством остаточной мочи Невропатия мочевого пузыря Дефицит половых гормонов

ся в нейронах супраоптического и в большей степени паравентрикулярного ядер гипоталамуса (вместе с окситоцином) в виде предшественника – препро-АДГ. ПрепроАДГ сначала там же трансформируется в проАДГ, затем в составе нейросекреторных гранул по аксонам нейронов гипоталамуса поступает в задний гипофиз (нейрогипофиз), где накапливается. Во время транспортировки происходит так называемый процессинг: проАДГ расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид с молекулярной массой 1100 Да) и белок нейрофи-

зин. Выброс АДГ и нейрофизина в кровь осуществляется путем экзоцитоза и опосредуется кальций-зависимыми механизмами. По месту синтеза АДГ относится к гипоталамическим нейропептидам, но на основании того, что АДГ поступает и накапливается в нейрогипофизе, он традиционно (условно) рассматривается как гормон задней доли гипофиза (нейрогипофиза) [48]. Различают два типа рецепторов к вазопрессину, посредством которых он оказывает действие, – V1 (А- и В-подтипы) и V2. Вазопрессинозные рецепторы – это

Таблица 2. Локализация рецепторов к вазопрессину в организме [49, 50]

Рецептор	Локализация
V1A	Миоциты Мозг Корковый слой надпочечников Жировая ткань Гепатоциты Остеобласты Остеокласты
V1B	Аденогипофиз Мозговой слой надпочечников Белая жировая ткань Бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы
V2	Базолатеральная мембрана собирательных трубочек и канальцев почек Альвеолярный эпителий Остеобласты Остеокласты

классические мембранные рецепторы, они связаны с гетеротримерными Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. Они представлены во многих клетках периферических органов и тканей. V1A-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени, а также в центральной нервной системе. V1B-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора. V2-рецепторы связаны с Gs-белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала, локализованы преимущественно в почках (табл. 2) [49, 50].

В физиологических условиях главным и наиболее чувствительным фактором регуляции секреции АДГ и жажды является осмолярность плазмы крови (гипоосмолярность тормозит, гиперосмолярность стимулирует секрецию АДГ). При этом увеличение осмолярности всего на 1% уже приводит к заметным изменениям секреции АДГ. Самые сильные стимуляторы секреции АДГ – натрий и его соли и недостаток воды. Глюкоза стимулирует секрецию АДГ только при дефиците или отсутствии эффектов инсулина.

Второй фактор регуляции секреции АДГ – объем циркулирующей крови, влияние которого опосредовано барорецепторами легочной артерии. Однако барорецепторная система регуляции секреции АДГ менее чувствительна, чем осморецепторная. Так, для стимуляции секреции АДГ необходимо снижение объема циркулирующей крови в сосудах малого круга кровообращения на 5–10%, в то время как такую же стимуляцию секреции АДГ может вызвать сдвиг осмолярности плазмы всего на 1%. Обе системы активно взаимодействуют, регулируя чувствительность друг друга посредством ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма. Кроме того, чрезвычайно сильно и быстро стимулирует секрецию АДГ тошнота. Нередко даже краткосрочные приступы тошноты без рвоты (ацидоз, кетоацидоз, гипоксия, медикаменты) повышают уровень АДГ в 100–1000 раз [48, 49].

АДГ оказывает два важнейших физиологических эффекта. Первый – антидиуретический (удержание воды в организме посредством увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек, опосредованное рецепторами к АДГ типа V2). Второй – вазопрессорный (увеличение периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме). В физиологических условиях вазопрессорный эффект АДГ не превалирует, поскольку увеличение секреции АДГ повышает артериальное давление не более чем на 5–10 мм рт. ст. [48–50].

Феномен 24-часовой и/или суточной полиурии – один из краеугольных камней современного мультифакторного патогенеза ноктурии. Поэтому фармакотерапевтическая коррекция возрастного дефицита вазопрессина ввиду возрастного уменьшения его синтеза и секреции в гипота-

ламусе может рассматриваться как патогенетическая мишень для более эффективного управления данным возраст-ассоциированным патологическим состоянием с использованием синтетического аналога вазопрессина (десмопрессина). Это важно, поскольку в настоящее время накоплены достаточно неоднозначные, а порой противоречивые данные относительно эффективности различных поведенческих и медикаментозных методов коррекции ноктурии, критический обзор которых представлен ниже.

Критический обзор современных методов коррекции ноктурии

Образ жизни и поведенческая терапия. Изменение образа жизни часто указывается в литературе как терапевтическая опция первой линии. Рекомендуются осуществлять мочеиспускание непосредственно перед сном, уменьшить или резко ограничить потребление жидкости в вечернее и ночное время (прежде всего напитков с кофеином и алкоголем), сдвигать время приема лекарств (например, принимать диуретики в середине дня), нормализовать сон, использовать защитное нижнее белье, регулярно делать упражнения для мышц тазового дна и т.д. [51–53]. Однако доказательный уровень такого рода рекомендаций остается низким или неопределенным.

Применение альфа-1-адреноблокаторов. В клинической практике альфа-1-адреноблокаторы назначают для коррекции ноктурии чаще всего, хотя механизм их влияния на симптом ночного мочеиспускания до сих пор не совсем понятен. Подавляющее большинство исследований эффективности альфа-1-адреноблокаторов были проведены в контексте управления СНМП, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которая сегодня уже не рассматривается как главная причина ноктурии. В дизайне

большинства этих исследований целенаправленная диагностика и коррекция ноктурии не проводилась. Влияние препаратов на ноктурию изучалось на основе традиционных тестов (субъективная шкала IPSS, остаточная моча) без учета суточного диуреза пациентов, что в контексте методологической оценки недостаточно. По этой причине уровень доказательности эффективности альфа-1-адреноблокаторов в лечении ноктурии в исследованиях оказался очень низким [54, 55]. Только несколько клинических рандомизированных исследований были сосредоточены на ноктурии как критерии эффективности лечения [56–58]. Несмотря на статистическую значимость результатов вторичных конечных точек (ноктурии) по шкале IPSS, исследование не смогли продемонстрировать превосходство альфа-1-адреноблокаторов в отношении купирования ноктурии.

Применение М-холинолитиков. Подавляющее большинство исследований по М-холинолитикам проводилось с точки зрения управления гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Можно выделить только одно рандомизированное исследование, посвященное сравнению толтеролина и плацебо, где ноктурия была первичной конечной точкой. Хотя толтеролин по сравнению с плацебо существенно улучшал симптомы ГАМП, разница между этими двумя группами по влиянию на частоту ноктурии была статистически незначимой (уменьшение на 19 и 23% в группе плацебо и толтеролина соответственно) [59]. Все другие исследования эффективности М-холинолитиков, которые были направлены на исследование ноктурии, представляли собой по сути совокупный анализ предыдущих клинических рандомизированных исследований. Некоторые из них сообщали о статистически значимом снижении ночных мочеиспусканий на фоне приема

М-холинолитиков, однако эффект был незначительным, а клиническая значимость сомнительной [53, 60–62]. Таким образом, имеются не вызывающие доверия лимитированные свидетельства того, что М-холинолитики могут быть эффективными при коррекции ноктурии.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. В одном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании изучалась эффективность применения при ноктурии цефекоксиба в течение одного месяца. Первичная конечная точка исследования – выраженность ноктурии, которая оценивалась с помощью опроса и субъективного впечатления пациента («отлично», «улучшение» или «без изменений»). Результаты в группе цефекоксиба оказались более благоприятными [63]. В другом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность двухнедельной терапии диклофенаком у 28 мужчин и женщин с ночной полиурией (два и более ночных мочеиспусканий, индекс ночной полиурии > 33%) [64]. Диклофенак сократил число и степень ночной полиурии. Эффект оказался статистически достоверным, но слабым (снижение частоты ноктурии на 0,3 мочеиспускания за ночь в группе диклофенака и на 0,1 мочеиспускание за ночь в группе плацебо), что ставит под сомнение клиническую значимость этих данных [64]. Таким образом, в отсутствие других отчетов уровень доказательств в поддержку использования нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике для управления ноктурией остается низким.

Применение синтетических аналогов мелатонина. Первое рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование эффективности мелатонина при ноктурии было выполнено в 2004 г. [65]. В исследовании приняли участие 20 мужчин с инфравезикальной

обструкцией, развившейся на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Они сообщали о выраженной ноктурии (три и более раз за ночь). Пациенты были рандомизированы на прием 2 мг/сут мелатонина или плацебо в течение четырех недель. Частота мочеиспусканий оценивалась исходно, через четыре и восемь недель терапии. Первичная конечная точка – количество эпизодов ноктурии в среднем. После лечения количество эпизодов ноктурии за ночь уменьшилось с 3,1 (в начале исследования) до 2,8 в группе мелатонина и 3,0 в группе плацебо ($p=0,07$). Никакого влияния мелатонина на продукцию мочи выявлено не было. Таким образом, исследование не подтвердило эффективность использования мелатонина для лечения ноктурии [65]. Однако за последние десять лет было проведено еще несколько исследований по данной теме. В одном из них сравнивалась эффективность мелатонина и гидрохлорида рилмазафона (гипнотика) у пожилых пациентов с ноктурией. Было показано, что и терапия мелатонином (2 мг/сут), и терапия рилмазафоном (2 мг/сут) в течение четырех недель привели к значительному снижению количества ночных мочеиспусканий и улучшению качества жизни. При этом в группе, получавшей мелатонин, значительно увеличился уровень сывороточного мелатонина [66]. По результатам экспериментальных исследований, мелатонин значительно и дозозависимо увеличивал емкость мочевого пузыря у лабораторных животных за счет блокады мышечной контрактильности [67, 68]. При этом мелатонин не изменял плазменный уровень АДГ и предсердного натрийуретического пептида, а также не оказывал существенного влияния на давление сокращения детрузора. Предполагается, что положительное действие мелатонина на детрузор мочевого пузыря обусловлено влиянием гормона на мозговые рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), в результате чего умень-

шается ночная продукция мочи и расслабляется детрузор [67]. Более высокий уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче достоверно связан с более низкой частотой ноктурии [69].

Применение аналога вазопрессина (десмопрессина) для коррекции ноктурии

Десмопрессин – наиболее изученный сегодня препарат из всех предложенных для эффективного управления ноктурией [70–87]. Десмопрессин – синтетический аналог человеческого гормона вазопрессина, который способствует концентрированию мочи в ночное время за счет воздействия на специфические V2-рецепторы в дистальных канальцах почек. Десмопрессин можно применять интраназально в виде спрея или перорально в виде традиционных таблеток или недавно выпущенных орально диспергируемых таблеток.

В научной литературе доступны результаты более 20 клинических рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности десмопрессина в качестве специфического лечения ноктурии по сравнению с плацебо [70–87]. По результатам имеющихся релевантных исследований, десмопрессин достоверно превосходит плацебо по уменьшению частоты эпизодов ноктурии [70–87]. При этом он оказывает преимущественное влияние на ночную полиурию, так как достоверное уменьшение ночного диуреза отмечено во всех имеющихся на сегодняшний день исследованиях. На фоне приема десмопрессина отмечалась положительная динамика качества жизни. Все эти данные находятся в соответствии с предыдущими результатами метаанализов опубликованных исследований и в целом поддерживают объективность и достаточно высокий уровень доказательности в отношении целесообразности использования десмопрессина для лечения ночной полиурии у взрослых [88, 89]. Вот почему еще несколь-

ко лет назад десмопрессин был одобрен Европейской ассоциацией урологов для лечения ночной полиурии в индивидуально подобранных в ходе титрации минимально эффективных дозах. В настоящее время десмопрессин внесен в соответствующие Рекомендации по ведению пациентов с СНМП, включая инфравезикальную обструкцию, для лечения ночной полиурии у мужчин и женщин [90].

В настоящее время на российском рынке появился препарат десмопрессина Натива®, выпускаемый одноименной компанией. Компания «Натива» осуществляет деятельность в рамках федеральной целевой программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», является активным участником правительственной программы импортозамещения в рамках государственных закупок лекарственных средств. Компания обладает собственной научно-технической базой, где организован полный технологический цикл: от тонкого химического синтеза фармацевтических субстанций до создания готовых лекарственных форм, что соответствует требованиям EU GMP. Десмопрессин (Натива®) – структурный аналог естественного гормона аргинин-вазопрессина с выраженным антидиуретическим действием. Он увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Структурные изменения в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью приводят к менее выраженному влиянию десмопрессина на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с природным вазопрессином, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов. В отличие от природного вазопрессина десмопрессин действует более длительно и не вызывает повышения артери-

ального давления. Применение десмопрессина при несахарном диабете центрального генеза приводит к уменьшению объема выделяемой мочи и одновременному повышению осмолярности мочи и снижению осмолярности плазмы крови. В результате снижается частота мочеиспускания и уменьшается число эпизодов ночной полиурии.

Важно отметить, что согласно официальной инструкции препарат Натива® имеет не только традиционные показания к применению (несахарный диабет центрального генеза и первичный ночной энурез у детей старше пяти лет), но и новое показание – ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии) [91]. По нашему мнению, этот факт должен существенно повысить интерес к данному препарату среди врачей различных специальностей, занимающихся вопросами возраст-ассоциированных заболеваний, прежде всего урологов и нефрологов. Специалисты до сих пор применяют различные мало- или вовсе не эффективные с точки зрения доказательной медицины лекарственные препараты в попытках коррекции ноктурии. Частота ноктурии со временем скорее всего будет только расти в связи с известными демографическими трендами увеличения средней продолжительности жизни как мужчин, так и женщин. Кроме того, сегодня налицо феномен «омоложения» большинства возраст-ассоциированных заболеваний и патологических состояний, среди которых ноктурия имеет важнейшее значение, выступая в роли раннего маркера биологического старения.

Заключение

Ноктурия – это широко распространенный патологический симптом с множеством потенциальных патофизиологических механизмов, многие из которых могут иметь последствия, угрожающие жизни стареющего человека. Выраженность и частота

- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез у детей старше 5 лет
- Ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии)



ЛП 001402-281211

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Реклама. NAT/05/2015

ноктурии неуклонно увеличиваются с возрастом независимо от гендерной принадлежности.

Сегодня совершенно очевидно, что nocturia – это комплексная мультифакторная и междисциплинарная проблема, которой должны заниматься врачи самых разных специальностей, поскольку nocturia в настоящее время крайне неудовлетворительно выявляется в рутинной клинической практике и патогенетически не корректируется или корректируется неправильно с назначением преимущественно симптоматических лекарственных средств. Это неблагоприятно отражается на всех биологических функциях стареющего человека, повышая риск летальности от всех причин. Для того чтобы сделать более определенные выводы по перспективам патогенетической фармакотерапии nocturia, необходимо:

- достичь междисциплинарного консенсуса относительно роли каждого механизма и метода оценки nocturia;
- адекватно оценить и охарактеризовать общую популяцию пациентов с nocturiей;

- достичь дальнейшей интеграции и подчеркнуть важность адекватной оценки всех характеристик nocturia для эффективного управления ею;

- систематически оценивать качество жизни и качество сна с помощью проверенных в клинических испытаниях инструментов;

- уточнить роль поведенческих и интервенционных методов лечения в управлении nocturiей;

- уточнить роль нарушений гормональной регуляции мочеобразования и мочевыведения в патогенезе полиурии и nocturia;

- оценить клиническую эффективность восстановления нормального гормонального фона среди других направлений лечения ночного мочеиспускания.

Суточная и ночная полиурия имеет решающее значение в патогенезе nocturia. Однако в большинстве клинических исследований, которые изучают, как те или иные терапевтические опции влияют на выражен-

ность nocturia, оценка суточного и ночного диуреза либо отсутствует, либо проводится в недостаточном объеме или методологически неправильно. Кроме того, в большинстве исследований не дифференцируют ночную полиурию от других причин nocturia. Между тем десмопрессин во всех клинических рандомизированных исследованиях показал свою достоверную эффективность при лечении именно ночной полиурии. Для других медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции ночного мочеиспускания терапевтические эффекты пока подтверждены недостаточно или ограниченно. В этой связи появление в официальной инструкции к десмопрессину (Натива®) в РФ нового показания – применение при ночной полиурии у взрослых (в качестве симптоматической терапии) должно стать началом более активного использования данного препарата в рамках комплексной патогенетической коррекции nocturia у мужчин и женщин. ☺

Литература

1. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society // BJU Int. 2002. Vol. 90. Suppl. 3. P. 11–15.
2. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society // Neurourol. Urodyn. 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
3. Cornu J.N., Abrams P., Chapple C.R. et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 5. P. 877–890.
4. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др. Ноктурия как актуальная междисциплинарная проблема интегративной медицины XXI века: эпидемиология и связь с возраст-ассоциированной коморбидностью // Клиническая нефрология. 2014. № 5. С. 48–55.
5. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 6. P. 1306–1314.
6. Boongird S., Shah N., Nolin T.D., Unruh M.L. Nocturia and aging: diagnosis and treatment // Adv. Chronic Kidney Dis. 2010. Vol. 17. № 4. P. 27–40.
7. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EPILUTS) study // BJU Int. 2009. Vol. 104. № 3. P. 352–360.
8. Bosch J.L., Weiss J.P. The prevalence and causes of nocturia // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 1. Suppl. P. 86–92.
9. Zchoval R., Krhut J., Sottner O. et al. Nocturia, incidence, ethiology, diagnostics // Ceska Gynkol. 2013. Vol. 78. № 6. P. 566–572.
10. Jackson S. Lower urinary tract symptoms and nocturia in men and women: prevalence, aethiology and diagnosis // BJU Int. 1999. Vol. 84. Suppl. 1. P. 5–8.
11. Kogan M.I., Zchoval R., Ozyurt C. et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey // Curr. Med. Res. Opin. 2014. Vol. 30. № 10. P. 2119–2130.
12. Miranda E.D., Gomes C.M., Torricelli F.C. et al. Nocturia is the lower urinary tract symptom with greatest impact on the quality of life of men from a community setting // Int. Neurourol. J. 2014. Vol. 18. № 2. P. 86–90.
13. Hernández C., Estivill E., Prieto M., Badía X. Nocturia in Spanish patients with lower urinary tract symptoms sugges-

- tive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 4. P. 1033–1038.
14. *Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A.* Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia // *BJU Int.* 2003. Vol. 91. № 3. P. 190–195.
 15. *Graham J.N., Desroches B.R., Weiss J.P.* Nocturia causes vary with each decade // *Curr. Opin. Urol.* 2014. Vol. 24. № 4. P. 358–362.
 16. *Mobley D.F., Baum N.* Etiology, evaluation, and management of nocturia in elderly men and women // *Postgrad. Med.* 2014. Vol. 126. № 2. P. 147–153.
 17. *Carlson B.W., Palmer M.H.* Nocturia in older adults: implications for nursing practice and aging in place // *Nurs. Clin. North Am.* 2014. Vol. 49. № 2. P. 233–250.
 18. *Sağlam H.S., Gökkaya C.S., Salar R. et al.* The effects of age, metabolic syndrome, nocturnal polyuria and sleep disorders on nocturia // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 489–494.
 19. *Vaughan C.P., Auvinen A., Cartwright R. et al.* Impact of obesity on urinary storage symptoms: results from the FINNO study // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 4. P. 1377–1382.
 20. *Yoshimura K., Kamoto T., Tsukamoto T. et al.* Seasonal alterations in nocturia and other storage symptoms in three Japanese communities // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 5. P. 864–870.
 21. *Liao C.H., Chiang H.S., Yu H.J.* Serum testosterone levels significantly correlate with nocturia in men aged 40–79 years // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 631–635.
 22. *McKeigue P.M., Reynard J.M.* Relation of nocturnal polyuria of the elderly to essential hypertension // *Lancet.* 2000. Vol. 355. № 9202. P. 486–488.
 23. *Vaughan C.P., Johnson T.M. II, Goode P.S. et al.* Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: results from the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 6. P. 1292–1297.
 24. *Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. et al.* Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 2. P. 616–624.
 25. *Yoshimura K.* Correlates for nocturia: a review of epidemiological studies // *Int. J. Urol.* 2012. Vol. 19. № 4. P. 317–329.
 26. *Dew M.A., Hoch C.C., Buysse D.J. et al.* Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. № 1. P. 63–73.
 27. *Abdel Rahman T.T., El Gaafary M.M.* Nocturia among elderly men living in a rural area in Egypt, and its impact on sleep quality and health-related quality of life // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014. Vol. 14. № 3. P. 613–619.
 28. *Perk G., Ben-Arie L., Mekler J., Bursztyn M.* Dipping status may be determined by nocturnal urination // *Hypertension.* 2001. Vol. 37. № 2. Pt. 2. P. 749–752.
 29. *Bursztyn M., Jacob J., Stessman J.* Usefulness of nocturia as a mortality risk factor for coronary heart disease among persons born in 1920 or 1921 // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. № 10. P. 1311–1315.
 30. *Lightner D.J., Krambeck A.E., Jacobson D.J. et al.* Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 6. P. 848–853.
 31. *Chasens E.R., Umlauf M.G., Pillion D.J., Singh K.P.* Sleep apnea symptoms, nocturia, and diabetes in African-American community dwelling older adults // *J. Natl. Black Nurses Assoc.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 25–33.
 32. *Chung M.S., Chuang Y.C., Lee J.J. et al.* Prevalence and associated risk factors of nocturia and subsequent mortality in 1,301 patients with type 2 diabetes // *Int. Urol. Nephrol.* 2014. Vol. 46. № 7. P. 1269–1275.
 33. *Johnson T.V., Abbasi A., Ehrlich S. et al.* Nocturia associated with depressive symptoms // *Urol.* 2011. Vol. 77. № 1. P. 183–186.
 34. *Negoro H., Kanematsu A., Yoshimura K., Ogawa O.* Nocturia and the circadian rhythm // *Nihon Rinsho.* 2013. Vol. 71. № 12. P. 2182–2186.
 35. *Asplund R., Henriksson S., Johansson S., Isacson G.* Nocturia and depression // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1253–1256.
 36. *Breyer B.N., Shindel A.W., Erickson B.A. et al.* The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 3. P. 953–957.
 37. *Huang M.H., Chiu A.F., Wang C.C., Kuo H.C.* Prevalence and risk factors for nocturia in middle-aged and elderly people from public health centers in Taiwan // *Int. Braz. J. Urol.* 2012. Vol. 38. № 6. P. 818–824.
 38. *Tikkinen K.A., Auvinen A., Huhtala H., Tammela T.L.* Nocturia and obesity: a population-based study in Finland // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. № 11. P. 1003–1111.
 39. *Тюзи́ков И.А., Кали́нченко С.Ю., Ти́шова Ю.А. и др.* Патогенез, диагностика и современная фармакотерапия ноктурии // *Клиническая нефрология.* 2014. № 6. С. 45–57.
 40. *Weiss J., Wein A., van Kerrebroeck P.E. et al.* Nocturia: new directions // *Neurourol. Urodyn.* 2011. Vol. 30. № 5. P. 700–703.
 41. *Weiss J.P., Weinberg A.C., Blaivas J.G.* New aspects of the classification of nocturia // *Curr. Urol. Rep.* 2008. Vol. 9. № 5. P. 362–367.
 42. *Weiss J.P., Bosch J.L., Drake M. et al.* Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011 // *Neurourol. Urodyn.* 2012. Vol. 31. № 3. P. 330–339.
 43. *Weiss J.P., van Kerrebroeck P.E., Klein B.M., Nørgaard J.P.* Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1358–1363.
 44. *Ви́шне́вский Е.Л., Ло́ран О.Б., Пу́шкарь Д.Ю., Пе́тров С.Б.* Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007.
 45. *Тюзи́ков И.А., Кали́нченко С.Ю., Ворсло́в Л.О., Ти́шова Ю.А.* Дефицит вазопрессина как причина ноктурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. Вып. 27. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 26–37.
 46. *Тюзи́ков И.А., Кали́нченко С.Ю., Ворсло́в Л.О., Ти́шова Ю.А.* Вазопрессин: неклассические эффекты вазопрессина и их роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 26. Урология и нефрология. № 3. С. 38–50.
 47. *Caldwell H.K., Young W.S.* III Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // *Handbook of*

- neurochemistry and molecular neurobiology neuroactive proteins and peptides / ed. by A. Lajtha, R. Lim. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
48. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.
 49. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. № 11. P. 205–225.
 50. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // *Front. Med. (Lausanne)*. 2015. Vol. 2. ID 19.
 51. Weiss J.P., Blaivas J.G., Bliwise D.L. et al. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 1. P. 6–21.
 52. Van Kerrebroeck P., Hashim H., Holm-Larsen T. et al. Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 6. P. 807–816.
 53. Johnson T.M., Burgio K.L., Redden D.T. et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. № 5. P. 846–850.
 54. Johnson T.M., Burrows P.K., Kusek J.W. et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 5. P. 2045–2050.
 55. Johnson T.M., Jones K., Williford W.O. et al. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 1. P. 145–148.
 56. Zhang K., Yu W., Jin J. et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system 4mg vs tamsulosin 0.2mg on nocturia in Chinese men with lower urinary tract symptoms: a prospective, multicenter, randomized, open, parallel study // *Urol.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 636–640.
 57. Simaioforidis V., Papatsoris A.G., Chrisofos M. et al. Tamsulosin versus transurethral resection of the prostate: effect on nocturia as a result of benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Urol.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 243–248.
 58. Djavan B., Milani S., Davies J. et al. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study // *Eur. Urol. Suppl.* 2005. Vol. 4. № 2. P. 61–68.
 59. Rackley R., Weiss J.P., Rovner E.S. et al. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia // *Urology*. 2006. Vol. 67. № 4. P. 731–736.
 60. Chapple C.R., Cardozo L., Steers W.D., Govier F.E. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 8. P. 959–966.
 61. Yokoyama O., Yamaguchi O., Kakizaki H. et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 1. P. 170–174.
 62. Fitzgerald M.P., Lemack G., Wheeler T. et al. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1545–1555.
 63. Falahatkar S., Mokhtari G., Pourreza F. et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Urology*. 2008. Vol. 72. № 4. P. 813–816.
 64. Addla S.K., Adeyolu A.B., Neilson D., O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. № 4. P. 720–725.
 65. Drake M.J., Noble J.G., Mills I. A randomised double blind crossover trial of melatonin to treat nocturia in men with benign prostatic hypertrophy // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 3. P. 1199–1202.
 66. Sugaya K., Nishijima S., Miyazato M. et al. Effects of melatonin and rilmazafone on nocturia in the elderly // *J. Int. Med. Res.* 2007. Vol. 35. № 5. P. 685–691.
 67. Matsuta Y., Yusup A., Tanase K. et al. Melatonin increases bladder capacity via GABAergic system and decreases urine volume in rats // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. № 1. P. 386–391.
 68. Han J.H., Chang I.H., Myung S.C. et al. A novel pathway underlying the inhibitory effects of melatonin on isolated rat urinary bladder contraction // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2012. Vol. 16. № 1. P. 37–42.
 69. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort // *J. Urol.* 2014. Vol. 191. № 6. P. 1816–1821.
 70. Asplund R., Sundberg B., Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study // *BJU Int.* 1999. Vol. 83. № 6. P. 591–595.
 71. Lose G., Lalos O., Freeman R.M., van Kerrebroeck P. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. № 4. P. 1106–1113.
 72. Mattiasson A., Abrams P., van Kerrebroeck P. et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men // *BJU Int.* 2002. Vol. 89. № 9. P. 855–862.
 73. Rezakhaniha B., Arianpour N., Siroosbakhsh S. Efficacy of desmopressin in treatment of nocturia in elderly men // *J. Res. Med. Sci.* 2011. Vol. 16. № 4. P. 516–523.
 74. Van Kerrebroeck P., Rezapour M., Cortesse A. et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52. № 1. P. 221–229.
 75. Cannon A., Carter P.G., McConnell A.A., Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. № 1. P. 20–24.
 76. Hvistendahl G.M., Riis A., Nørgaard J.P., Djurhuus J.C. The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. № 6. P. 804–809.
 77. Johnson T.M., Burrige A., Issa M.M. et al. The relationship between the action of arginine vasopressin and responsiveness to oral desmopressin in older men: a pilot study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007. Vol. 55. № 4. P. 562–569.

78. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // J. Urol. 2011. Vol. 185. № 1. P. 219–223.
79. Fu F.G., Lavery H.J., Wu D.L. Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin // NeuroUrol. Urodyn. 2011. Vol. 30. № 3. P. 312–316.
80. Eckford S.D., Swami K.S., Jackson S.R., Abrams P.H. Desmopressin in the treatment of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis // Br. J. Urol. 1994. Vol. 74. № 6. P. 733–735.
81. Fredrikson S. Nasal spray desmopressin treatment of bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. 1996. Vol. 94. № 1. P. 31–34.
82. Valiquette G., Herbert J., Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial // Arch. Neurol. 1996. Vol. 53. № 12. P. 1270–1275.
83. Hoverd P.A., Fowler C.J. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998. Vol. 65. № 5. P. 778–780.
84. Weiss J.P., Zinner N.R., Klein B.M., Nørgaard J.P. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // NeuroUrol. Urodyn. 2012. Vol. 31. № 4. P. 441–447.
85. Hilton P., Hertogs K., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1983. Vol. 46. № 9. P. 854–855.
86. Kinn A.C., Larsson P.O. Desmopressin: a new principle for symptomatic treatment of urgency and incontinence in patients with multiple sclerosis // Scand. J. Urol. Nephrol. 1990. Vol. 24. № 2. P. 109–112.
87. Hilton P., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female // Br. J. Urol. 1982. Vol. 54. № 3. P. 252–255.
88. Lose G., Mattiasson A., Walter S. et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 3. P. 1021–1025.
89. Hvistendahl G.M., Frøkiaer J., Nielsen S., Djurhuus J.C. Gender differences in nighttime plasma arginine vasopressin and delayed compensatory urine output in the elderly population after desmopressin // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 6. P. 2671–2676.
90. Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2016.
91. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НАТИВА® // www.nativa.pro/upload/iblock/a26/a260f6307152a4dc9db-4b00e73305e8d.pdf.

Nocturia as an Integrative Complex Problem: a Pathogenetic Role for Age-Related Vasopressin Deficiency and Opportunity of Its Timely Pharmacotherapy with Vasopressin Analogue Desmopressin

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Epidemiologic, pathogenetic and pharmacotherapeutic aspects of nocturnal urination symptom (nocturia) are discussed in the review based on the results of contemporary evidence-based studies. At present, it has been generally accepted that nocturia is an early gender-free attribute of biological aging with multifactorial pathogenesis. Rate of nocturia both in males and females steadily increases with age. Quite often, nocturia proceeds and undergoes progression in the setting of age-associated disorders being significantly inter-related with them pathogenetically. For instance, appearance of nocturia aggravates clinical course of age-related psychosomatic pathology and, conversely, age-associated diseases and their therapy are able to induce and cause progression of nocturia, thereby closing the vicious circle in entire age-associated comorbidity. A quality of life as well as survival of elderly people is sharply decreased in the setting of simultaneously increased risk of lethal outcome from any causes. Therefore, early detection and efficient correction of nocturia become one of the most topical inter-disciplinary problems in anti-aging clinical medicine. Approaches to efficient pathogenetic correction of nocturia should be based on its major pathophysiological mechanisms. Among them, 24-hour and/or night polyuria also linked to age-related antidiuretic hormone (vasopressin) deficiency of are of crucial importance. Here, evidence proving clinical efficacy of synthetic vasopressin analogue (desmopressin) and feasibility of its use within a combination pathogenetic pharmacotherapy of nocturia both in males and females are presented.

Key words: nocturia, epidemiology, pathogenesis, night polyuria, 24-hour polyuria, vasopressin (antidiuretic hormone), desmopressin

Андромедия