



## Холинолитики в лечении симптомов накопления мочевого пузыря у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Д.м.н., проф. Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, к.м.н. М.Е. ШКОЛЬНИКОВ,  
к.м.н. Н.С. ЕФРЕМОВ, Е.И. ТУР, А.А. КРАВЕЦ

*Симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря, проявляющийся ургентным мочеиспусканием в течение дня и ночи, а также нередко ургентным недержанием мочи, приводит к значительному снижению качества жизни и часто становится причиной обращения мужчин к урологу. Указанные симптомы могут быть вызваны как инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), так и специфическими возрастными изменениями. Основным методом лечения таких больных является медикаментозная терапия антихолинергическими препаратами (М-холиноблокаторами, холинолитиками). Авторами было проведено исследование эффективности применения холинолитика – солифенацина сукцината (препарат Везикар) – в качестве монотерапии у больных ДГПЖ с симптомами накопления мочевого пузыря при отсутствии инфравезикальной обструкции.*

### Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – одно из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. Так, в возрасте 50 лет у 40% мужчин диагностируется гистологическая форма ДГПЖ, нередко вызывающая увеличение размеров простаты; около 30% мужчин имеют симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП). К 80 годам уже у 90% мужчин есть нарушения функции накопления и опорожнения мочевого пузыря [1]. В течение длительного периода времени считалось, что причиной СНМП у мужчин пожилого возраста является увеличение размеров предстательной железы вследствие ее гиперплазии. Именно поэтому

лечение у таких больных проводилось по поводу ДГПЖ, а не СНМП. Исследованиями последних лет установлен ряд других причин, помимо ДГПЖ, вызывающих нарушения функции накопления и опорожнения мочевого пузыря. К таким факторам, прежде всего, относят детрузорную гиперактивность, а также снижение сократительной активности детрузора, эндокринологические нарушения и сердечную недостаточность.

Под детрузорной гиперактивностью понимают выявленные при цистометрии непроизвольные сокращения детрузора амплитудой более 5 см водн. ст. Клинически она проявляется симптомами нарушения накопления мочи в мочевом пузыре в виде учащенного и ургент-

ного мочеиспускания в течение дня и ночи, а также нередко ургентным недержанием мочи. По мнению большинства урологов, именно эти симптомы, характерные для так называемого симптомокомплекса гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), приводят к значительному снижению качества жизни мужчин и заставляют их обращаться за медицинской помощью к урологу. Считается, что детрузорная гиперактивность, вызывающая симптомы ГМП у пожилых мужчин, может являться как результатом инфравезикальной обструкции вследствие ДГПЖ, так и следствием специфических возрастных изменений в детрузоре [2, 3].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов препаратами выбора в лечении мужчин с СНМП являются альфа-блокаторы [4]. Эти медикаментозные средства уменьшают клинические симптомы на 25–30% в течение первых 4 недель лечения. К сожалению, альфа-блокаторы в большинстве случаев влияют не на показатели мочеиспускания, а на симптомы опорожнения мочевого пузыря. Это обстоятельство привело к необходимости поиска и разработки новых направлений для лечения мужчин с преобладающими в клинике симптомами ГМП. Основным методом лечения ГМП в настоящее время является медикаментозная терапия холинолитиками (М-холиноблокаторами). Они блокируют М2- и М3-холинорецепторы, что приводит к сниже-



нию детрузорной гиперактивности в период накопления мочи и, соответственно, увеличению адаптационной способности мочевого пузыря. В течение длительного времени считалось опасным применение холинолитиков у больных ДГПЖ из-за риска развития острой задержки мочеиспускания. Однако к настоящему времени получены данные широкомасштабных рандомизированных исследований, свидетельствующие о том, что холинолитики не увеличивают риск развития указанного осложнения по сравнению с группой плацебо [5]. Эти исследования позволяют урологам использовать холинолитики у мужчин с ДГПЖ и преобладающими симптомами накопления нижних мочевыводящих путей.

### Материалы и методы

В исследование, проведенное на базе кафедры урологии РГМУ Росздрава, были включены 16 мужчин с ДГПЖ и преобладающими симптомами накопления нижних мочевыводящих путей, а также максимальной скоростью потока мочи не менее 10 мл/сек и объемом остаточной мочи не более 150 мл. Возраст больных колебался от 52 до 74 лет, длительность заболевания – от 9 мес. до 8 лет. Ранее 12 из 16 больных в разное время получали медикаментозное лечение СНМП. Так, 9 больных принимали альфа-блокаторы, 2 – ингибиторы 5-альфа-редуктазы, 8 – растительные препараты, чаще в сочетании с альфа-блокаторами. Несмотря на проводимое лечение, значимого улучшения клинических симптомов отмечено не было. Больные были обследованы по стандартной схеме: оценка жалоб по шкале IPSS; анализ дневника мочеиспусканий в течение 72 ч; рутинные лабораторные тесты; определение простатспецифического антигена крови; ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, включая трансректальное сканирование простаты с определением объема остаточной мочи. В соответствии с рекомендациями Международного общества по континенции (International Continence Society) производилось уродинами-

ческое исследование, включавшее цистометрию наполнения и изучение показателя «давление/поток» с одновременной электромиографией наружного сфинктера уретры, и оценивались полученные результаты [6]. Для исключения неврологических заболеваний как возможной причины нейрогенной детрузорной гиперактивности все больные прошли детальное неврологическое обследование.

По результатам проведенного обследования оказалось, что у всех больных симптомы накопления преобладали над симптомами опорожнения мочевого пузыря. В частности, у всех больных отмечено более 8 мочеиспусканий в сутки и у 9 из 16 мужчин выявлено более 2 эпизодов ургентного недержания мочи в сутки. Комплексное уродинамическое исследование выявило у 13 из 16 больных непровольные сокращения детрузора. При этом у 12 больных отсутствовала инфравезикальная обструкция и у 4 больных получен неоднозначный результат. Объем предстательной железы колебался от 41,5 до 102 мл и в среднем равнялся 57,3 мл. Всем больным был назначен солифенадина сукцинат (Везикар) в дозе 5 мг в сутки. Результаты лечения оценивали через 12 недель. При этом в ходе лечения проводили мониторинг объема остаточной мочи с периодичностью 2 раза в неделю в течение первого месяца и в последующем ежемесячно.

### Результаты

Через 12 недель лечения при приеме солифенадина в дозе 5 мг в сутки у 14 из 16 больных отмечено снижение частоты ургентных позывов и мочеиспусканий. У 4 из 9 больных исчезло ургентное недержание мочи. Средние значения балла IPSS снизились с  $12,9 \pm 1,2$  (от 9 до 21) до  $8,3 \pm 1,6$  (от 0 до 12),  $p < 0,05$ . Мониторинг объема остаточной мочи ни у одного из 16 больных не выявил появления или значимого увеличения объема остаточной мочи. Так, до лечения остаточная моча имела место у 7 пациентов и ее объем колебался от 50 до 92 мл. Через 12 недель лечения объем остаточной

мочи у этих больных колебался от 50 до 112 мл. Средние значения максимальной скорости потока мочи также не претерпели существенных изменений и не достигли уровня статистической достоверности. Так, до применения холинолитиков среднее значение максимальной скорости потока мочи составило  $14,2 \pm 2,1$  (от 11,2 до 18,4), а после лечения указанный показатель равнялся  $14,8 \pm 2,6$  (от 10,8 до 19,2),  $p > 0,05$ . Такая же тенденция отмечена и в отношении объема предстательной железы. Оценивая побочные эффекты медикаментозной терапии холинолитиками, важно отметить, что только у 2 больных отмечалась сухость во рту, которая не имела выраженного характера, прекращения лечения не требовалось.

### Обсуждение

ГМП является относительно распространенным клиническим синдромом, проявляющимся ургентным, учащенным мочеиспусканием, нередко в сочетании с ургентным недержанием мочи. По данным эпидемиологических исследований, в Европе и США частота встречаемости ГМП составляет около 17% [7]. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, симптомы ГМП резко ухудшают качество жизни больных, оказывая негативное влияние на их эмоциональное и психологическое состояние, социальную и трудовую активность. Симптомы ГМП часто имеют место у пожилых мужчин с ДГПЖ.

Некоторые авторы считают, что ДГПЖ приводит к инфравезикальной обструкции, которая в последующем вызывает детрузорную гиперактивность, проявляющуюся симптомами ГМП. Это утверждение основывается на результатах ряда экспериментальных исследований. Было показано, что инфравезикальная обструкция вызывает ишемию детрузора, которая, в свою очередь, приводит к денервации мочевого пузыря в виде снижения плотности холинергических волокон в детрузоре. Этот процесс сопровождается повышением чувствительности к ацетилхолину в оставшихся нервных волокнах и

урология



структурными изменениями миоцитов детрузора с формированием тесных межклеточных контактов [2, 3]. Другие авторы придерживаются точки зрения, что вышеописанные структурные изменения детрузора – результат возрастных изменений, а именно следствие артериолосклероза. Следовательно, симптомы ГМП могут быть вызваны как инфравезикальной обструкцией вследствие ДГПЖ, так и специфическими возрастными изменениями. В одном из исследований, включавшем 2250 мужчин и женщин с симптомами ГМП, было показано, что возраст, а не пол имеет важное влияние на появление симптомов ГМП [8]. Также установлено, что с возрастом увеличивается частота ургентного недержания мочи. По данным шведского исследования, у пожилых людей в возрасте 75 лет и старше ургентное недержание мочи выявили у 35% мужчин [9]. Кроме этого, в одном из исследований по результатам измерения показателя «давление/поток» у больных ДГПЖ не было выявлено корреляции между выраженностью СНМП и такими объективными показателями, как максимальная скорость потока мочи, степень инфравезикальной обструкции и размер предстательной железы [10]. Известно также, что назначение альфа-блокаторов приводит к улучшению СНМП у мужчин с ДГПЖ, не оказывая существенного влияния на инфравезикальную обструкцию [4]. Таким образом, в настоящее время большинство авторов принципиально важным считают тот факт, что лечение СНМП у мужчин должно быть направлено на клинические проявления, а не на ДГПЖ. В полной мере это касается мужчин с ДГПЖ, у которых преобладает симптоматика ГМП. Основным методом лечения больных ГМП является медикаментозная терапия антихолинергическими препаратами (М-холиноблокаторами, холинолитиками). Механизм действия антихолинергических средств заключается в блокаде постсинаптических мускариновых холинорецепторов детрузора. Это приводит к уменьше-

нию или нивелированию действия ацетилхолина на детрузор во время фазы наполнения мочевого пузыря, что способствует снижению его гиперактивности. В последние годы на рынке лекарственных средств появился новый холинолитик солифенацина сукцинат (Везикар). Клинические исследования показывают, что солифенацин по своей эффективности не уступает другим холинолитикам и даже превосходит их, при этом солифенацин имеет хороший профиль безопасности. Установлено, что солифенацин по сравнению с другими препаратами этой группы в большей степени оказывает положительное влияние на ургентность мочеиспускания и ургентное недержание мочи. Важное достоинство препарата заключается в том, что для достижения максимального эффекта лечения (при сохранении параметров безопасности) нет необходимости титровать дозу. Таким образом, препарат удобен при применении как для больного, так и для врача. Он выпускается в двух дозировках, а именно 5 и 10 мг. В течение длительного времени обсуждается вопрос о безопасности применения антихолинергических препаратов для лечения симптомов ГМП у мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие ДГПЖ. Ранее считалось, что снижение сократительной способности детрузора под действием этих препаратов у таких больных может привести к увеличению объема остаточной мочи и острой задержке мочеиспускания. Результаты ряда клинических исследований, в которых изучался данный вопрос, позволили оценить безопасность антихолинергических препаратов у больных ДГПЖ с инфравезикальной обструкцией и без нее. Оказалось, что при назначении антихолинергических препаратов мужчинам без инфравезикальной обструкции отмечается минимальное, статистически незначимое увеличение объема остаточной мочи по сравнению с группой плацебо. Такая же закономерность была выявлена и в отношении острой задержки мочеиспускания. В то же время у мужчин

с инфравезикальной обструкцией назначение такого холинолитика, как толтеродин, на протяжении 12 недель лечения не приводит к увеличению риска развития острой задержки мочеиспускания, но значительно увеличивает объем остаточной мочи [5]. Таким образом, на настоящий момент по рекомендациям Европейской ассоциации урологов антихолинергические препараты рассматриваются как метод лечения мужчин с умеренными и тяжелыми симптомами ДГПЖ, у которых преобладают в клинической картине симптомы накопления мочевого пузыря. При назначении этих препаратов у мужчин с инфравезикальной обструкцией рекомендуется соблюдать осторожность [4]. Ранее мы сообщали о нашем опыте применения холинолитиков в сочетании с альфа-блокаторами у мужчин с ДГПЖ [11]. В этой статье мы представили опыт применения холинолитиков в качестве монотерапии у больных ДГПЖ с симптомами накопления мочевого пузыря. Принимая во внимание потенциальную способность холинолитиков вызывать нарушение функции опорожнения мочевого пузыря, мы включили в это пилотное исследование больных ДГПЖ с отсутствием инфравезикальной обструкции и преобладающими симптомами накопления мочевого пузыря. Полученные результаты показали статистически значимое улучшение СНМП по данным шкалы IPSS, хотя при ультразвуковом мониторинге мы не выявили какого-либо значимого увеличения объема остаточной мочи. Также необходимо отметить хорошую переносимость солифенацина и отсутствие необходимости титрования дозы препарата. Таким образом, в ходе исследования были получены хорошие результаты применения солифенацина у больных ДГПЖ с преобладающими симптомами накопления мочевого пузыря при отсутствии инфравезикальной обструкции. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения четких показаний к назначению холинолитиков у мужчин с инфравезикальной обструкцией. ☺