



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Применение Товиаза у пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии

Ю.Л. Демидко, д.м.н., Л.М. Рапопорт, д.м.н., проф., В.А. Терещенко,
О.В. Снурницына, Г.Е. Крупинов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

Для цитирования: Демидко Ю.Л., Рапопорт Л.М., Терещенко В.А. и др. Применение Товиаза у пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-18-22

Исследование посвящено актуальной проблеме восстановления удержания мочи у пациентов после лапароскопической радикальной простатэктомии. Выявлена эффективность сочетания тренировки мышц таза и применения фезотеродина (Товиаза).

Тренировка мышц таза под контролем биологической обратной связи проводилась у 39 пациентов с недержанием мочи после лапароскопической простатэктомии, при этом 11 из них был дополнительно назначен фезотеродин в дозировке 4 мг в сутки. Среднее время достижения положительной динамики у пациентов, совмещавших тренировки мышц таза с приемом фезотеродина, составило $6,9 \pm 1,0$ месяца, что в 1,2 раза быстрее, чем у пациентов контрольной группы, занимавшихся только упражнениями.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, недержание мочи, тренировка мышц таза, фезотеродин, Товиаз

Недержание мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии относится к наиболее частым осложнениям в послеоперационном периоде. Одной из причин этого состояния считают повреждение наружного сфинктера мочевого пузыря [1]. Восстановление удержания мочи у этой категории пациентов продолжает оставаться актуальной задачей. Пациентам с раком предстательной железы стадий T1–T3 после любого радикального лечения показана многопрофильная реабилитация, основанная на их личных предпочтениях и направленная

на снижение недержания мочи, сексуальной дисфункции, депрессии и др. [2].

В 15,2–37,8% случаев [3] радикальная простатэктомия вызывает гиперактивность детрузора, как правило, из-за связанного с операцией ятрогенного механизма, при котором происходят активация уретровезикального рефлюкса и денервация пузырно-уретрального сегмента. После формирования пузырно-уретрального анастомоза может присоединиться инфравезикальная обструкция [3]. Подтверждением этому служит отсутствие различий функциональных результатов удержания

мочи после робот-ассистированной и лапароскопической простатэктомии (отношение рисков – 1,30, 95%-ный доверительный интервал 2,05–4,65) [4].

Опубликованных результатов лечения гиперактивного мочевого пузыря после простатэктомии немного [3], они связаны с применением солифенацина, толтероидина и ботулинического токсина. Наиболее эффективным методом лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии является тренировка мышц таза. У большей части пациентов, выполнявших упражнения для мышц таза, отмечено восстановление удержания в интервале от 3 до 12 месяцев [5].

Предоставление пациенту дополнительного канала информации, называемого биологической обратной связью, при обучении упражнениям для мышц таза повышает эффективность занятий [6, 7]. Тренировка мышц таза после обучения с применением биологической обратной связи позволяет эффективно управлять ими, точно прикладывать усилия и уменьшить влияние их антагонистов (в первую очередь мышц живота) [8]. Основную трудность заключается в том, что 40–60% пациентов не способны изолированно сокращать анатомически скрытые мышцы тазового дна.



Ранее проведенные исследования сочетания тренировки мышц таза и лекарственных препаратов выявили наибольшую эффективность восстановления удержания мочи у пациентов, обученных тренировке мышц таза. В частности, в работах [1, 9] показана хорошая переносимость солифенацина у мужчин с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. Вместе с тем эффективность применения солифенацина для этих пациентов нуждается в уточнении [10].

Целью настоящей работы стало проведение анализа результатов обучения пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии изолированным сокращениям мышц тазового дна с применением биологической обратной связи и уточнение эффективности назначения фезотеродина (Товиаза).

Материал и методы

В ходе исследования применялась тренировка мышц таза под контролем биологической обратной связи у 39 пациентов с недержанием мочи после лапароскопической простатэктомии. У всех пациентов операция была выполнена с нервосберегающей техникой. Перед операцией установлены следующие стадии: T1с – 11 (28,2%) пациентов, T2а – 15 (38,4%), T2в – 1 (2,6%), T2с – 12 (30,8%).

Частота недержания, количество выделяемой мочи, а также качество жизни оценивались с помощью опросника ICIQ-SF. Этот опросник имеет высокий уровень психометрической точности и применяется для оценки клинических проявлений недержания мочи отдельно и в сочетании с симптомами других заболеваний нижних мочевых путей [11]. У принимавших участие в исследовании пациентов сумма баллов по шкале ICIQ-SF перед началом тренировки мышц таза составила 15 (10–20) при продолжительности недержания после лапароскопической радикальной простатэктомии 8 (0,4–64,0) месяцев.

Наиболее эффективно механизм удержания мочи восстанавливается при изолированном сокраще-

нии мышц таза с минимальным участием мышц-антагонистов. Все пациенты тренировали мышцы тазового дна под контролем биологической обратной связи, позволяющей наглядно отображать информацию и повысить эффективность обучения изолированным сокращениям мышц за счет контроля [7].

Для регистрации электрической активности мышц применяются индивидуальные электромиографические датчики. Они устанавливаются в проекции мышц промежности, справа и слева от средней линии, между корнем мошонки и анусом. Неактивный датчик устанавливается на внутренней поверхности бедра. Занятия проходят в положении пациента лежа. Для обучения пациента изолированным сокращениям применяли двухканальный электромиограф Neurotrack ETS: один канал регистрирует электромиографию (ЭМГ) мышц тазового дна, второй – ЭМГ мышц-антагонистов (прямых мышц живота).

Методика обучения состоит в том, что пациента просят сокращать мышцы тазового дна. Исходные результаты в виде ЭМГ от мышц таза и мышц живота анализируются совместно с пациентом. Затем пациента просят сокращать мышцы тазового дна, обращая особое внимание на сокращение мышц-антагонистов (мышц живота). Только после достижения минимальной активности мышц живота при сокращении мышц тазового дна целесообразно переходить к регулярным самостоятельным упражнениям. Пациентам рекомендовано продолжать самостоятельные упражнения после усвоения навыка изолированных сокращений мышц таза. Рекомендуется выполнять упражнения два-три раза в день в положении лежа. Продолжительность упражнений составляет 7–10 минут.

Тренировка мышц тазового дна строится на основании следующих положений: пациент должен получать четкие и однозначные указания; внимание пациента

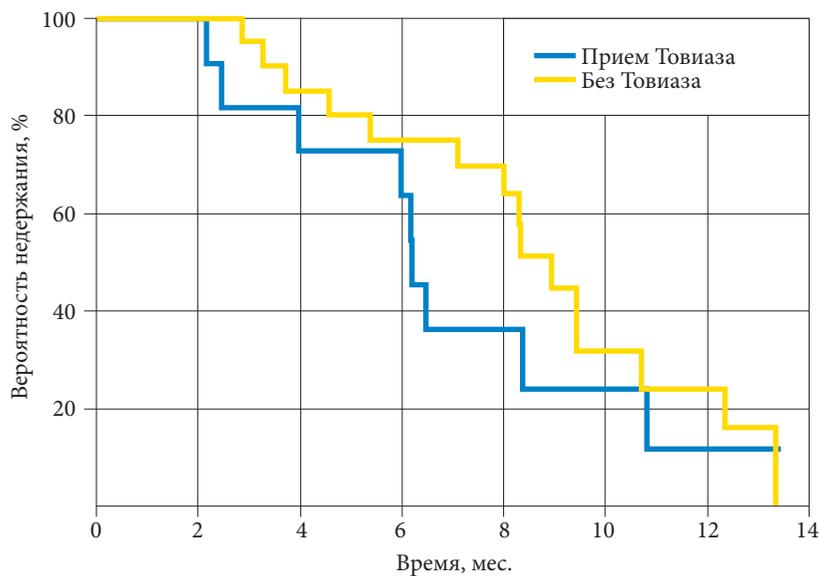
концентрируется на изолированном сокращении специфических мышечных групп; произвольные сокращения *m. levator ani* должны способствовать как усилению тонуса мышц тазового дна, так и повышению максимальной амплитуды рефлекторных мышечных сокращений [12].

В ходе проведенного исследования всем пациентам подробно и доступно объяснили возможные причины недержания мочи после операции. Затем больных обучили идентифицировать мышцы тазового дна. Суммарная ЭМГ от мышц таза и прямых мышц живота выводилась на экран монитора и была доступна пациенту. Во время упражнения пациент обучался изолированно управлять мышцами промежности, в то время как мышцы-антагонисты принимали минимальное участие в сокращении. После освоения пациентом данной методики очередные занятия были направлены на укрепление мышц тазового дна и выработку перинеального рефлекса [13–15].

Периодичность занятий под контролем биологической обратной связи подбиралась индивидуально. Всех пациентов проинструктировали о необходимости самостоятельных тренировок мышц в домашних условиях.

С учетом высокой вероятности вклада детрузорной гиперактивности в симптоматику недержания мочи после радикальной простатэктомии 11 (28,2%) пациентам рекомендован прием фезотеродина (Товиаза) по 4 мг в день вместе с тренировкой мышц тазового дна. Показанием к назначению Товиаза стала длительность недержания после лапароскопической радикальной простатэктомии.

Фезотеродин – блокатор мускариновых рецепторов, применяемый для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Фезотеродин уменьшает число мочеиспусканий и эпизодов императивного недержания мочи, увеличивает средний объем при мочеиспускании. Препарат быстро и интенсивно гидролизует-



Число подверженных риску пациентов, абс.
Группа пациентов, которым назначался Товиаз

11 11 8 7 3 2 1 0

Группа пациентов, которым не назначался Товиаз

28 22 17 15 11 5 3 0

Рис. 1. Динамика недержания мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии и влияние применения Товиаза (n = 39)

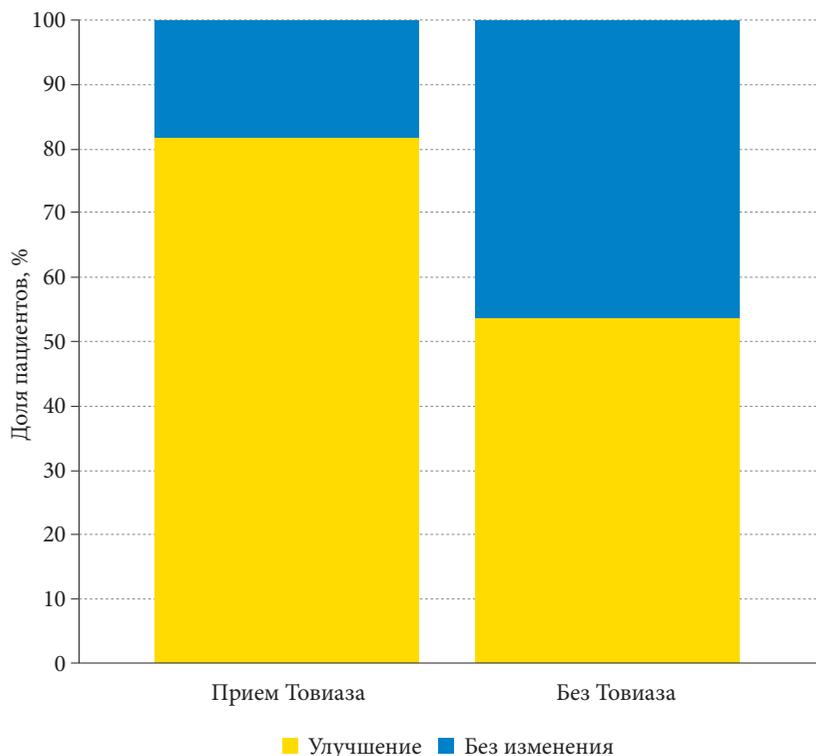


Рис. 2. Применение Товиаза и эффективность тренировки мышц таза под контролем биологической обратной связи (n = 39)

ся неспецифичными эстеразами плазмы крови до 5-гидроксиметилового производного – основного фармакологически активного метаболита, определяющего активность фезотеродина.

После приема внутрь фезотеродин не определяется в плазме крови вследствие быстрого и интенсивного гидролиза неспецифичными эстеразами. Биодоступность активного метаболита составляет 52%. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2–8-й неделями регулярного приема препарата (инструкция по применению Товиаза ЛП-002016). Результаты клинического обследования пациентов обработаны с применением методов описательной статистики в программе MedCalc 17.0.4 [16]. Различия признавались значимыми при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов после лапароскопической радикальной простатэктомии составил 64,9 (52,1–78,5) года. В результате занятий все пациенты приобрели навык изолированных сокращений мышц и смогли заниматься самостоятельно. Продолжительность недержания после операции до начала лечения у пациентов, которым назначался Товиаз, составила 12,2 (2,7–64,0) месяца, а у пациентов, не принимавших Товиаз, – 3,4 (0,4–7,5) месяца ($p = 0,0007$). Статистически значимых различий суммы баллов по шкале ICIQ-SF у пациентов из обеих групп не было ($p = 0,55$). При этом у принимавших Товиаз пациентов среди симптомов недержания отмечались невозможность дойти до туалета и недержание после мочеиспускания и без причины ($p < 0,001$). После обучения и начала тренировки мышц таза пациенты наблюдались в течение 6,2 (0,3–13,4) месяца. В результате у 24 (61,5%) из них отмечена положительная динамика, а у 15 (8,5%) перемен не произошло.

На рисунках 1 и 2 представлены динамика симптомов недержания у пациентов после лапароскопиче-



ской радикальной простатэктомии, применявших тренировку мышц таза, и влияние Товиаза. При этом, по данным клинического обследования, отмечено уменьшение таких симптомов, как невозможность дойти до туалета при возникновении позыва и недержание после мочеиспускания.

Среднее время, в течение которого достигнута положительная динамика относительно симптомов недержания у пациентов, принимавших Товиаз, составило $6,9 \pm 1,0$ месяца. Среднее время достижения положительной динамики у пациентов, которым не был назначен Товиаз, составило $8,6 \pm 0,7$ месяца ($p = 0,4$) (рис. 3).

Обсуждение

По результатам нашего наблюдения можно подтвердить, что тренировка мышц таза – эффективный метод лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии. Среднее время достижения положительной динамики в целом в группе составило 8,05 месяца. Критерием оценки функции удержания стало анкетирование по шкале недержания мочи ICIQ-SF.

Основа эффективности упражнений для мышц таза при недержании после радикальной простатэктомии остается предметом изучения до настоящего времени. Можно подтвердить, что обучение упражнениям позволяет пациенту осознанно прикладывать усилия к мышцам тазового дна и запомнить этот навык. Технология биологической обратной связи предоставляет пациенту дополнительный канал информации о работе мышц таза. Биологическая обратная связь позволяет осознанно регулировать прикладываемые усилия и запомнить навык изолированного сокращения мышц таза.

Применение фезотеродина в дозировке 4 мг в сутки у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии, которые занимались упражнениями для мышц таза, помогло сократить медиану достижения положи-

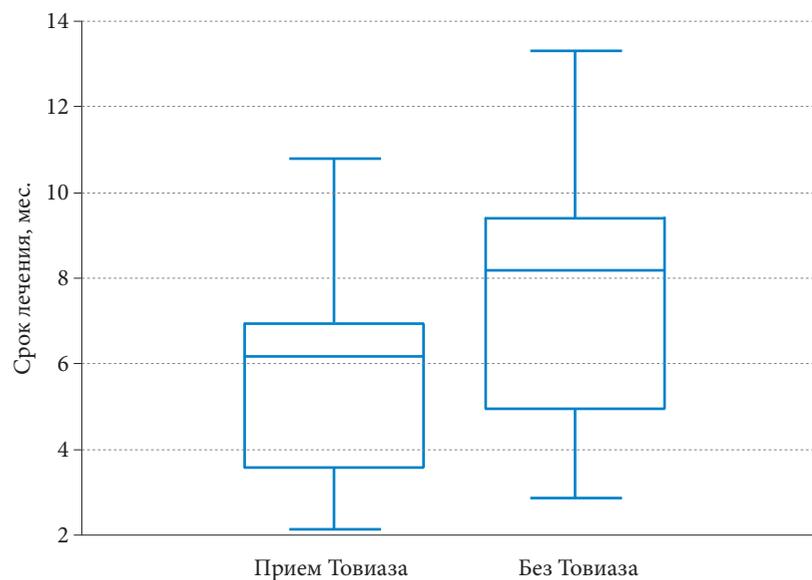


Рис. 3. Применение Товиаза и срок достижения положительной динамики симптомов недержания с применением тренировки мышц таза под контролем биологической обратной связи ($n = 24$)

тельной динамики по сравнению с группой, которая занималась только упражнениями. Следует отметить, что отказа от применения фезотеродина вследствие побочных эффектов не было.

Клиническая эффективность применения фезотеродина позволяет поддерживать точку зрения о существовании гиперактивности детрузора у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии, при том что у описанной группы пациентов была выполнена лапароскопическая простатэктомия.

Можно предположить также наличие гиперактивности детрузора у пациентов до оперативного лечения. Тем не менее применение фезотеродина у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии обоснованно, безопасно и позволяет сократить продолжительность восстановительного периода.

Заключение

Применение тренировки мышц таза – эффективный метод лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии, в том числе после лапароскопической операции. Эффективность метода

повышается при обучении пациента с предоставлением ему наглядной информации о функционировании мышц таза. Применение технологии биологической обратной связи позволяет повысить эффективность обучения и достичь лучших результатов тренировки мышц таза.

Применение м-холиноблокаторов, представителем которых является фезотеродин, повышает эффективность лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии. У пациентов, которые совмещали тренировки мышц таза и прием фезотеродина, среднее время достижения положительной динамики было короче по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить отсутствие противопоказаний к тренировке мышц таза, кроме эпилепсии. Противопоказанием к фезотеродину является закрытоугольная форма глаукомы. Отказов от приема фезотеродина из-за побочных эффектов, а также от применения тренировки мышц таза нами не отмечено.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Liss M.A., Morales B., Skarecky D., Ahlering T.E. Phase 1 clinical trial of Vesicare™ (solifenacin) in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy // J. Endourol. 2014. Vol. 28. № 10. P. 1241–1245.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bries E. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent // Eur. Urol. 2017. Vol. 71. № 71. P. 618–629.
3. Peyronnet B., Brucker B.M. Management of overactive bladder symptoms after radical prostatectomy // Curr. Urol. Rep. 2018. Vol. 19. № 12. P. 95.
4. Ilic D., Evans S.M., Allan C.A. et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 9. P. CD009625.
5. Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N. et al. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial // Eur. Urol. 2013. Vol. 64. № 5. P. 766–772.
6. Lucas M.G., Bosch R.J.L., Burkhard F.C. et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 6. P. 1118–1129.
7. Пинчук Д.Ю., Дудин М.Г. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии. СПб.: Человек, 2002.
8. Ивановский Ю.В., Смирнов М.А. Применение метода биологической обратной связи в реабилитации пациентов с недержанием мочи. СПб.: НОУ «Институт БОС», 2003.
9. Yang R., Liu L., Li G., Yu J. Efficacy of solifenacin in the prevention of short-term complications after laparoscopic radical prostatectomy // J. Int. Med. Res. 2017. Vol. 45. № 6. P. 2119–2127.
10. Marchioni M., Primiceri G., Castellani P. et al. Conservative management of urinary incontinence following robot-assisted radical prostatectomy // Minerva Urol. Nefrol. 2020. Vol. 72. № 5. P. 555–562.
11. Avery K., Donovan J., Abrams P. Validation of a new questionnaire for incontinence: the International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICI-Q) // NeuroUrol. Urodyn. 2001. Vol. 20. № 4. ICS Abstract 86. P. 510–511.
12. Bourcier A.P. Pelvic floor rehabilitation // Female Urology. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1996. P. 263–281.
13. Glybochko P., Aliaev Y., Vinarov A. et al. Abdominal and pelvic muscle training under biofeedback control in the treatment of urinary incontinence following radical prostatectomy // 42 Annual Meeting of the International Continence Society. Beijing, 2012. P. 735.
14. Глыбочко П.В., Винаров А.З., Рапопорт Л.М. и др. Повышение эффективности тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6. № 2. С. 53–55.
15. Демидко Ю.Л., Безруков Е.А., Бутнару Д.В., Демидко Л.С. Тренировка мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. X региональная научно-практическая конференция урологов. Барнаул, 2011. С. 191–193.
16. MedCalc Statistical Software 17.0.4 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.medcalc.org> (дата обращения: 12.01.2021).

Use of Toviaz in Patients with Urinary Incontinence after Laparoscopic Radical Prostatectomy

Yu.L. Demidko, PhD, L.M. Rapoport, PhD, Prof., V.A. Tereshchenko, O.V. Snurnitsyna, G.Ye. Krupinov, PhD, Prof.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yury L. Demidko, demidko1@mail.ru

The study is devoted to the urgent problem of urinary incontinence treatment after laparoscopic radical prostatectomy. The effectiveness of the combination of the pelvic muscle training and the use of fesoterodine (Toviaz) was revealed.

Biofeedback control of pelvic muscle training was employed in 39 patients with urinary incontinence after laparoscopic prostatectomy, fesoterodine at a dose of 4 mg per day was additionally prescribed to 11 of them. Patients performing pelvic muscle training and using fesoterodine achieved the positive dynamics in 6.9 ± 1.0 months, that is 1.2 times faster than in the control group performing only exercises.

Key words: radical prostatectomy, urinary incontinence, pelvic muscle training, fesoterodine, Toviaz

Лечение симптомов [учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, и/или императивное недержание мочи] у взрослых пациентов с синдромом ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.

8 мг

4 мг

8 мг

4 мг

Достижение оптимальной эффективности для Ваших пациентов⁽¹⁾



Товиаз[®]
фезотеродина фумарат
ВОССТАНОВИТЬ
КОНТРОЛЬ



НОВАЯ ПУБЛИКАЦИЯ 2019⁽²⁾



Товиаз[®] с гибкой системой дозирования занимает самый высокий рейтинг в МКАПР модели по мнению экспертов⁽²⁾



Пациентам, не достигшим оптимальной эффективности, возможно увеличить дозировку⁽¹⁾



97% пациентов удовлетворены препаратом Товиаз[®] в исследовании длительной терапии с использованием гибкой системы дозирования^{*(3)}



МКАПР – многокритериальный анализ принятия решений.

⁽¹⁾ Среди пациентов, продолжавших лечение препаратом Товиаз[®] в течение 24 месяцев проводился опрос удовлетворенности терапией.

⁽²⁾ Michel MC, Staskin D. Understanding dose titration: overactive bladder treatment with fesoterodine as an example. Eur Urol Suppl. 2011;10:8-13. 2. Chapple CR, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. Eur Urol Focus (2019). In Press. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.09.020>. 3. Van Kerrebroeck PEV, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. Int J Clin Pract. 2010;64(5):584-93. Торговое название: Товиаз[®]. МНН: Фезотеродин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит фезотеродина фумарат – 4 мг или 8 мг, что эквивалентно 3,1 мг или 6,2 мг фезотеродина. Показания к применению: Симптоматическая терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря (частого мочеиспускания и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивного недержания мочи). Противопоказания: гиперчувствительность к арахису, сое или любому из компонентов препарата. Задержка мочи. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся замедленной эвакуацией содержимого желудка. Неконтролируемая закрытоугольная глаукома. Миастения gravis. Тяжелая леченая недостаточность (класса С по классификации Чайлд-Пью). Совместный прием фезотеродина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 пациентами с тяжелым или умеренным нарушением функции печени или почек. Язвенный колит, токсический мегаколон. Беременность и период лактации. Дети и подростки младше 18 лет. Товиаз[®] содержит лактозу, поэтому его нельзя назначать лицам, страдающим редкими врожденными нарушениями обмена веществ: непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Побочное действие наиболее часто: сухость в полости рта, запор, сухость глаз и диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 1 таблетка [4 мг] 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 2 таблеток [8 мг] 1 раз в сутки в зависимости от индивидуального ответа на лечение. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2 – 8 недель регулярного приема препарата, эффективность лечения следует оценивать через 8 недель терапии. Подробная информация по дозированию у различных групп пациентов изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению. Срок годности: 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению препарата для медицинского применения. По вопросам безопасности и качества препарата Товиаз обращайтесь в компанию Пфайзер по телефону: +7 (495) 2875000. РУ № ЛП-002016.