

Пути оптимизации консервативной терапии дизурических расстройств

В статье представлены основные подходы к ведению пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Первой линией терапии у этой категории больных является применение М-холинолитиков, в частности солифенацина сукцината (Нигисем) ввиду его селективности, эффективности и безопасности, доказанных в ряде клинических исследований.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, солифенацина сукцинат, Нигисем.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — это хроническая рецидивирующая патология без воспалительных патоморфологических и гормональных изменений. Распространение ГМП в популяции достигает 16,6-17% и у лиц старше 75 лет составляет 45%. При этом значимость ГМП объясняется не только высокой распространенностью, но и существенным ухудшением качества жизни таких больных вследствие воздействия практически на все сферы жизни человека: социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [1].

В течение последних 50 лет доминирование взглядов о преобладании денервационных механизмов в генезе данной патологии изменилось в поддержку ведущей роли нарушений нейрогуморальной регуляции автономной системы мочевого пузыря, что на данный момент является основным патогенетическим подходом к менеджменту пациентов с ГМП [2].

Симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря

По сути, ГМП — это симптоматический диагноз, характеризующийся наличием симптомов накопления мочи, основанный только на совокупности жалоб пациента. Инструментальное подтверждение диагноза предполагает установление уродинамически доказательной гиперактивности детрузора при отсутствии доказанного инфекционного поражения мочевого пузыря и органов малого таза. В определении понятия «гиперактивный мочевой пузырь» с учетом индивидуальных компонентов, входящих в этот симптомокомплекс, Международное общество по вопросам удержания мочи (International Continence Society, ICS) выделило важную роль императивных позывов, так как они имеют существенное значение в запуске других симптомов патологии (ургентное недержание, учащенное мочеиспускание и ноктурия) [3]. Императивные позывы вызывают симптомы ГМП путем уменьшения времени, на которое отводится мочеиспускание, таким образом повышая частоту микции и уменьшая объем мочи за одну микцию.

Недержание мочи (НМ) значительно добавляет морбидности пациентам с ГМП по сравнению с теми, кто хорошо удерживает мочу. Но и у мужчин, и у женщин с выраженными симптомами ГМП отмечается низкий уровень качества жизни и трудоспособности, тревожность и депрессия. Установлено, что частота вышеуказанных симптомов повышается с возрастом, поэтому при установлении диагноза ГМП необходимо как можно раньше начинать лечение ургентного и учащенного мочеиспускания для улучшения дальнейшего качества жизни пациента [2, 3].

ГМП развивается вследствие гиперактивности детрузора идиопатического или нейрогенного характера. Нейрогенная гиперактивность детрузора связана с заболеваниями ЦНС. При идиопатической гиперактивности детрузора инструментальным и лабораторным путем установить причину патологии невозможно.

Нарушение мочеиспускания по ирритативному типу может встречаться при следующих заболеваниях: травмах и опухолях ЦНС, воспалительно-дегенеративных заболеваниях ЦНС, рассеянном склерозе, нарушениях мозгового кровообращения и сахарном диабете. Однако большая часть случаев ГМП являются идиопатическими.

Подходы к патогенетической терапии гиперактивного мочевого пузыря

Медиатором сокращения мочевого пузыря является ацетилхолин — периферический нейротрансмиттер, который действует на мускариновые рецепторы мышц. Из 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1-M5) M2 и M3 находятся в мочевом пузыре. Именно рецепторы типа M3 являются самыми важными в процессе сократимости мочевого пузыря.

Выделяют три направления лечения ГМП:

1. Фармакотерапия: М-холиноблокаторы, миотропные спазмолитические релаксанты, блокаторы медленных кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты. Основной группой являются М-холинолитики (толтеродин, оксibuтинин, солифенацин).

2. Поведенческая терапия и метод биологической обратной связи.

3. Физиотерапевтические процедуры.

Согласно рекомендациям ICS, при лечении ГМП приоритетной является фармакотерапия, в частности антихолинергические препараты, так как ацетилхолин — основной нейромодулятор, который обеспечивает сократительную способность детрузора.

Ацетилхолин оказывает стимулирующее действие на постганглионарные холинергические рецепторы, расположенные в мышечном слое мочевого пузыря. Препараты, которые подавляют высвобождение ацетилхолина, тормозят его активацию и блокируют холинергические рецепторы детрузора, способствуют расслаблению и снижению его тонуса, а также снижают вероятность возникновения его непроизвольных сокращений (Горовой В.И., 2016).

Более старые антимускариновые препараты, такие как оксibuтинин, не являются селективными и связаны с высоким риском развития побочных реакций (нарушение зрения, запор, сухость во рту и гастроэзофагеальный рефлюкс).

Идеальный антимускариновый препарат должен эффективно облегчать симптомы ГСМ с минимальными побочными эффектами; быть в доступной лекарственной форме с замедленным высвобождением и с такой концентрацией активного вещества, которая позволила бы легко титровать дневную дозу для большинства пациентов с ГСМ.

Солифенацин (коммерческое название **Нигисем**) — наиболее селективный представитель этой группы, который является препаратом 1-й линии в лечении ГСМ с доказанной эффективностью — уровень IA (Горовой В.И., 2016).

Нигисем — специфический ингибитор мускариновых рецепторов именно подтипа M3. Действующее вещество — солифенацина сукцинат продемонстрировал свою эффективность в лечении ГМП в четырех двойных слепых плацебо-контролируемых 12-недельных исследованиях 3-й фазы с участием более чем 3000 пациентов. Это самый глобальный анализ антимускариновых препаратов, который когда-либо публиковался [4].

Нигисем доступен в дозировке 5 мг в форме таблеток для приема 1 раз в день. Исследования 3-й фазы продемонстрировали значительный эффект в уменьшении выраженности симптомов ГМП, в частности учащенного мочеиспускания, императивов, ноктурии и ургентного НМ, при приеме препарата в дозе 5 мг.

Важно помнить, что в оригинальном 12-недельном исследовании 3-й фазы, в котором описывали начальную эффективность и переносимость солифенацина, участники были рандомизированы на 2 группы без возможности выбора дозы. С учетом данного факта это должно было бы привести к тому, что 50% из них принимали слишком высокую или слишком низкую дозу, что могло повлиять на показатели как эффективности, так и переносимости. В связи с этим в 40-недельном исследовании всем участникам рекомендовали принимать по 5 мг солифенацина в течение первых 4 нед в виде открытого исследования, а затем предлагали повышение дозы. На данном этапе только 50% пациентов повышали дозу со значительным улучшением эффективности без особого влияния на переносимость (Yamanouchi Pharma America, 2004). Поэтому наиболее оптимальный терапевтический эффект **Нигисема** отмечен при приеме препарата в дозе 5 мг.

Особенности терапии недержания мочи у женщин

НМ является одной из острых проблем в женской урологии. Этому вопросу уделяют внимание не только урологи, но и гинекологи, невропатологи, психиатры, эндокринологи, физиотерапевты. Выделяют пять форм НМ: стрессовое, императивное, смешанное, обусловленное патологией нервной системы и пороками развития уrogenитального синуса.

Роль эстрогенной недостаточности в развитии дизурических расстройств связывают со структурными изменениями в мочевом пузыре, а именно с ишемией, атрофическими изменениями в уротелии. НМ многими женщинами воспринимается как неизбежное явление в период менопаузы (постменопаузы) [4].

Стрессовое НМ (СНМ) составляет от 45 до 60% в общей структуре недержания. Факторами риска возникновения этой патологии считают пожилой возраст; климактерический период; роды; оперативные вмешательства на органах малого таза; ожирение; чрезмерные физические нагрузки, в т.ч. интенсивные занятия спортом; пролапс внутренних половых органов; хронические бронхиты; хронические запоры (колебания интраабдоминального давления). Развитие СНМ отмечается дегенеративными изменениями в нервномышечном аппарате тазового дна, которые возникают под влиянием указанных факторов.

Существуют консервативные (применяются только при I степени тяжести СНМ) и хирургические методы лечения заболевания, но и те и другие являются эффективными в 27-80% случаев. Положительный эффект от лечения через 7-15 лет наблюдения сохраняется в 7-20% случаев (Гуров В. и соавт., 1990; Кузьмин И.В., 1999).

С учетом вышеизложенного актуальным является вопрос раннего восстановления функционального состояния нервно-мышечных структур тазового дна, т.е. консервативного лечения данной патологии у женщин.

Несмотря на значительное количество женщин, страдающих СНМ, только 10-20% из них получают медикаментозную терапию из-за отсутствия эффективных препаратов. Назначение медикаментозной терапии базируется на механизмах регуляции мочеиспускания и удержания мочи. В случае императивного и смешанного НМ медикаментозная терапия весьма эффективна (Горовой В.И., 2016).

По данным клинических исследований, на фоне применения солифенацина в дозе 5 мг число эпизодов ургентного НМ уменьшается на 58%, частота мочеиспусканий — на 19%, а объем выделяемой мочи увеличивается на 21%.

После приема солифенацина в дозе 5 мг/сут на протяжении 60 нед 62,7% пациентов стали удерживать мочу; в 41,8% случаев снизилась частота мочеиспусканий; 23,1% больных перестала беспокоить ноктурия; только 4,8% лиц отказались принимать участие в исследовании из-за развития побочных реакций [6].

Особенности применения препарата Нигисем при пролапсе гениталий

Существуют научные данные о результатах клинических исследований, посвященных изучению вопроса взаимосвязи показателей частоты пролапса гениталий и развития СНМ. Ряд исследователей считают, что возникновение СНС ассоциируется с пролапсом внутренних половых органов I степени (Переверзев А.С., 2001).

Смещение уретровезикального сегмента является одной из причин развития пролапса тазовых органов, которая может быть обнаружена при ультразвуковом исследовании. Таким пациентам рекомендуется консервативная терапия с применением пессария и солифенацина сукцината в дозе 5 мг в течение 6 мес. Эффективность лечения во время клинических исследований составила 87,6% [7].

При изучении эффективности препарата **Нигисем** у 84 пациенток в менопаузе с пролапсом гениталий III-IV степени по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification — система количественной оценки пролапса тазовых органов) было проведено оперативное хирургическое лечение с последующей медикаментозной коррекцией ГМП с применением солифенацина сукцината в дозе 5 мг. Терапия оказалась эффективной в 81% случаев.

Выводы

Фармакотерапия является основным методом лечения ГМП. **Нигисем** прочно вошел в клиническую практику лечения расстройств мочеиспускания и зарекомендовал себя как надежный и эффективный препарат. В случае пролапса гениталий применение урогинекологического пессария может быть консервативным методом лечения при абсолютных противопоказаниях к оперативному лечению, так как проведенное исследование показало высокую эффективность совместного назначения медикаментозной коррекции пролапса гениталий и применения солифенацина сукцината в дозе 5 мг у женщин с пролапсом гениталий III-IV степени по классификации POP-Q.

Учитывая актуальность молекулы солифенацина, **Нигисем** может быть наилучшей научно обоснованной альтернативой имеющимся препаратам из группы селективных М-холинолитиков.

Литература

- Andersson K.E. Treatment of the overactive bladder: possible central nervous system drug targets. *Urology*. 2002. Vol. 59. — P. 18-24.
- Sanjay S. (2011) Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. *Indian J. Urol*; 27: 4: 437-447.
- Chapple C.R., Artibani W., Cardozo L.D. et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int*. 2005; 95: 335-40.
- Chapple C.R., Cardozo L., Steers W.D., Govier F.E. Уменьшение выраженности всех симптомов гиперреактивного мочевого пузыря при использовании солифенацина: пер. М.Г. Романюк. — Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2014.
- Hashim H., Abrams P. Is the bladder an unreliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol*, 2006. 175: 191-194.
- Спирidonенко В.В. Солифенацин у практиці лікування гіперрефлекторної активності сечового міхура // Здоров'я чоловіка. 2019. № 3 (70).
- Имельбаева А.Г., Яшук А.Г., Мусин И.И. Гиперреактивный мочевой пузырь у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе // Медицинский совет. 2017. № 2.

Подготовила **Екатерина Пашинская**



Ні - гіперактивному сечовому Міхуру!



соліфенацин
від українського виробника



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!