

Вибір лікувальної тактики дизуричних симптомів у хворих на гіперактивний сечовий міхур

Ю.М. Дехтяр, К.А. Залива

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: визначення диференційованого підходу до медикаментозної терапії хворих на гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Обстежені 87 жінок із симптомами нижніх сечових шляхів, що відповідали критеріям діагностики ГАСМ. Встановлено, що патогенетична дія терапії антидепресанта міртазапіна у поєднанні з антиконвульсантом габапентином у комплексному лікуванні ГАСМ, полягає в оптимізації резервуарно-евакуаторної функції сечового міхура.

Результати. Результати дослідження свідчать, що комбінована терапія за схемою м-холінолітиків толтеродин і міртазапін сприяє відновленню контролю за сечовипусканням і збільшенню абсолютного відносного об'єму сечового міхура, істотно покращує характеристики сечовипускання, не спричинюючи появу обструктивного сечовипускання.

Заключення. Проведене дослідження виявило ефективність комбінації габапентина та ноотропа фенібута при лікуванні ГАСМ з алгічним синдромом до завершення 6-го тижня лікування, який характеризувався зниженням інтенсивності цисталгії на 62%.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, комбінована терапія, лікувальна тактика.

Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – це важкий розлад сечовипускання, який діагностують не менше ніж у 17% населення старше 40 років, серед яких 56% жінок і 44% чоловіків [1]. Після 65 років частота симптомів зростає до 30%, а після 70 років – до 40%. ГАСМ – це описовий термін, що означає симптомокомплекс, під час розвитку якого у пацієнта з'являються досить сильні позиви до сечовипускання (ургентність), з наявністю або без ургентного нетримання сечі, зазвичай супроводжуються частим сечовипусканням і ноктурією. При цьому відсутні явні патологічні зміни у самому сечовому міхурі та не спостерігаються порушення унікального хімічного складу сечі [2].

Часте сечовипускання – нарікання пацієнтів на занадто часті позиви протягом дня, а ноктурія – скарги хворих на необхідність прокидатися уночі більше одного разу для того, щоб спорожнити сечовий міхур. Часте сечовипускання і ноктурія можуть бути без ургентного нетримання сечі [3]. У деяких випадках симптоми ургентного сечовипускання поєднуються з алгічним синдромом (цисталгією). Алгічний синдром зазначений у 32% жінок з розладами сечовипускання у клімактеричний період, при цьому у 10% він був єдиною скаргою, адже проявлявся через часте і хворобливе сечовипускання, відчуття печії, часто з відчуттям болю над лобком і в парауретральній зоні, різями у сечівнику [4]. Як правило, у таких хворих порушений сон, проявляються депресивні і тривожні порушення. Саме тривога і депресія можуть викликати недостатність серотонінергічних і норадреналінергічних структур центральної нервової системи, зменшують кількість серотоніну у сегментарних центрах сечовипускання. А вже це здатне знижувати симпатичний рефлекс наповнення і утримання сечі у міхурі, спричинюючи розгал-

мування парасимпатичного рефлексу спорожнення сечового міхура.

Таким чином, виникає дисбаланс вегетативних регуляторних механізмів при порожньому та наповненому сечовому міхурі, в результаті чого розвиваються клінічні прояви ГАСМ [5].

На сьогодні запропоновано широкий спектр медикаментозних засобів для терапії ГАСМ, що, насамперед, свідчить про їхню недостатню ефективність – з одного боку, і необхідність комплексного підходу до вироблення індивідуального лікарського лікування – з іншого [6]. За даними різних авторів, ефективність лікування ГАСМ може досягати 95%, але цього не відбувається на практиці. Препарати традиційної терапії симптомів, характерних для ГАСМ, мають невелику ефективність у зниженні кількості епізодів ургентного нетримання сечі і частоти сечовипускання на добу. Відповідно до огляду, опублікованого в онлайн журналі *Obstetrics & Gynecology* (W. Stuart Reynolds з Vanderbilt University Medical Center, Нешвіл, Теннесі), у жінок з ГАСМ вживання препаратів у щоденній терапевтичній дозі корелює тільки з невеликим зниженням епізодів ургентного нетримання і частоти сечовипускання. «Дані отримані під час аналізу рандомізованих контрольованих досліджень, в які увійшли 27000 пацієток, вказують на те, що антихолінергічні препарати, помірно і вкрай рідко повною мірою, вирішують симптоми нетримання сечі» – пишуть автори.

Мета дослідження: визначення диференційованого підходу до медикаментозної терапії у хворих на ГАСМ залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежені 87 жінок із симптомами нижніх сечових шляхів, що відповідали критеріям діагностики Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для ГАСМ. Пацієнткам проводили урологічне, гінекологічне, неврологічне обстеження для виключення соматичних захворювань, здатних спричинити симптомокомплекс ГАСМ. Також виконували оцінювання об'єктивних та суб'єктивних симптомів ГАСМ шляхом опитування хворих щодо якості життя, інтенсивності дизуричних симптомів, оцінювання скарг, даних анамнезу, УЗ-дослідження органів сечової системи з визначенням залишкової сечі. Усім пацієнткам було запропоновано заповнити щоденники сечовипускання протягом трьох діб у звичних домашніх умовах. Крім оцінювання щоденника сечовипускання, обов'язковим елементом обстеження була об'єктивізація симптомів за результатами опитувальників. Застосування таких інструментів спрощує обстеження.

Для оцінювання наявності, ступеня інтенсивності болю і больових пароксизмів, а також сенсорних симптомів у хворих з ГАСМ, використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ). ВАШ – один з найбільш старих, простих і перевірених засобів кількісного оцінювання болю [7]. Візуальна аналогова шкала є досить чутливим методом для кількісного оцінювання болю, і дані, отримані за допомогою ВАШ, добре корелюють з іншими методами вимірювання інтенсивності болю. За допомогою шкали рекомендується окремо оцінюва-

ти інтенсивність болю і вираженість неприємних сенсорних відчуттів. ВАШ відображується на прямій лінії довжиною 10 см. Пацієнту пропонують зробити на лінії позначку, що відповідає інтенсивності болю, який він відчуває. Початкова точка лінії позначає відсутність болю – 0, наступні позначки відображають слабкий, помірний, сильний, дуже сильний та нестерпний біль – 10. Відстань між лівим кінцем лінії і зробленою відміткою вимірюється у міліметрах.

Вивчення уродинаміки нижніх сечових шляхів у жінок з ГАСМ, проводили на уродинамічній установці «Menfis BioMedica» відповідно до рекомендацій Комітету із стандартизації Міжнародного товариства з нетримання сечі [8]. Дослідження складалося з кількох частин: урофлоуметрії, цистометрії наповнення, профілометрії уретри, дослідження «тиск–потік».

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна шляхом комп'ютерної електроміографії (ЕМГ) сфінктерного апарату тазових органів виконували на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4».

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

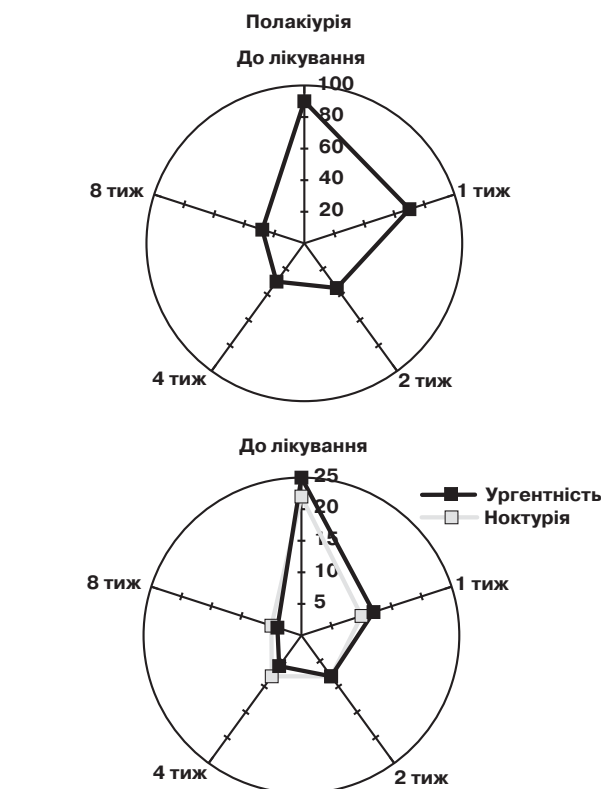
Усі пацієнтки з ГАСМ зазначали інтенсивні позиви до сечовипускання (ургентність). За результатами проведеного обстеження, хворих розподілено на три групи. Виявлені клінічні особливості в обстежених жінок визначили вибір тієї чи іншої групи:

- 1-а група – 41 жінка із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції;
- 2-а група – 25 жінок з ургентною формою нетримання сечі і/або з уродинамічно доведеною детрузорною гіперактивністю;
- 3-я група – 21 хворих на ГАСМ з алгічним синдромом.

Під час вибору лікування у різних групах хворих, увага була приділена механізму дії лікарського препарату, симптомам, супутнім захворюванням у конкретної пацієнтки, але в деяких випадках визначальним фактором був результат комплексного уродинамічного дослідження.

У 1-й групі хворих домінуючим симптомом було часте сечовипускання – скарги пацієнток на занадто часті позиви протягом дня та частішання нічного сечовипускання. Комітет Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для позначення симптому нічного сечовипускання запропонував єдиний термін «ноктурія», під яким, згідно з прийнятим визначенням, слід розуміти необхідність вставати вночі один і більше разів з метою спорожнення сечового міхура. При цьому, саме вираженість ноктурії найбільш негативно впливає на якість життя у порівнянні з виявленням денних розладів сечовипускання [4].

Ноктурія негативно впливає на соматичне здоров'я, сприяє зниженню імунітету, проявляється можливим запамороченням, ендокринним і метаболічним порушенням, появі депресій, збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (стенокардії, аритмії, інфаркту міокарда). Ноктурія підвищує ймовірність виникнення переломів у літніх людей, що може призвести навіть до смертельного випадку [5]. Ці результати у сукупності з даними про роль нейротрансмітерів (серотоніну, g-аміномасляної кислоти, норадреналіну) у регуляції акту сечовипускання дозволили запропонувати в якості патогенетичного методу лікування хворих у 1-й групі («сенсорні» симптоми ГАСМ без інконтиненції) комбіновану терапію препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) – габапентином (у перший день 300 мг 1 раз на добу, на другий день – 300 мг 2 рази на добу, у подальшому – 300 мг 3 рази на добу) та тетрациклічним антидепресантом міртазапіном (по 15 мг на ніч) загальним курсом 8 тиж. Саме міртазапін коригував нічні симптоми ГАСМ в даній групі хворих. Цей препарат – норадренергічний і селективний серотонінергічний антидепресант з унікальним механізмом дії. Він не впливає на систему зворотного захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну і дофаміну), а діє безпосередньо на різні рецепторні структури. Таким чином, міртазапін характеризується високим ступенем селективності, надаючи центральну і периферійну антихолінергічну дію, альфа-адренергічні ефекти і гальмівний вплив на центральну нервову систему, що виявляється седативною дією і нормалізацією сну.



Мал. 1. Динаміка клінічних показників хворих 1-ї групи до і після лікування (n=41)

турну схожість з γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) – габапентином (у перший день 300 мг 1 раз на добу, на другий день – 300 мг 2 рази на добу, у подальшому – 300 мг 3 рази на добу) та тетрациклічним антидепресантом міртазапіном (по 15 мг на ніч) загальним курсом 8 тиж. Саме міртазапін коригував нічні симптоми ГАСМ в даній групі хворих. Цей препарат – норадренергічний і селективний серотонінергічний антидепресант з унікальним механізмом дії. Він не впливає на систему зворотного захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну і дофаміну), а діє безпосередньо на різні рецепторні структури. Таким чином, міртазапін характеризується високим ступенем селективності, надаючи центральну і периферійну антихолінергічну дію, альфа-адренергічні ефекти і гальмівний вплив на центральну нервову систему, що виявляється седативною дією і нормалізацією сну.

Ефективність терапії оцінювали, зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності полакіурії, ноктурії, показників ефективності сечовипускання) та суб'єктивне оцінювання лікаря та пацієнта щодо ефективності лікування через 8 тиж. Отримано статистично значуще зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності у 41 хворої 1-ї групи (мал. 1). Це підтверджується інтенсивністю зниження «сенсорних» симптомів ГАСМ у цій групі хворих: кількість епізодів полакіурії зменшилася майже вдвічі, ноктурія – у 3 рази, а кількість ургентних позовів зменшилася у 4 рази. У 17 (42%) пацієнток зберігалася ноктурія, однак частота її значно скоротилася. Три пацієнтки припинили вживання препаратів передчасно через відсутність, на їхню думку, позитивного ефекту від лікування та появи побічних симптомів, таких, як сонливість, седація, сухість у роті, запаморочення і підвищена стомлюваність.

Ключовими симптомами ГАСМ у хворих 2-ї групи були ургентність (раптове, «вимушене» бажання спорожнити сечовий міхур, яке важко або неможливо відкласти) і ургентне

нетримання сечі – мимовільна втрата сечі, пов'язана з епізодом ургентності, або яка виникає відразу після нього. Хворим 2-ї групи (25 жінок) з урахуванням особливостей клінічного перебігу запропоновано комбіновану терапію препаратами: тетрациклічним антидепресантом, міртазапіном та конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що локалізуються у сечовому міхурі – толтеродином тартра-том по 2 мг 2 рази на добу загальним курсом 8 тиж.

Оцінювання ефективності комбінованої терапії у хворих 2-ї групи проводили також і за шкалою ізольованого оцінювання інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale). За шкалою IUSS інтенсивність ургентності оцінюється у балах:

- 0 – відсутність ургентності;
- 1 – легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (>60 хв);
- 2 – середній ступінь, коли імперативність, що виникла, заподіює дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття, щоб відвідати туалет (від 10 до 60 хв);
- 3 – важкий ступінь, коли імперативність заподіює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття, щоб відвідати туалет.

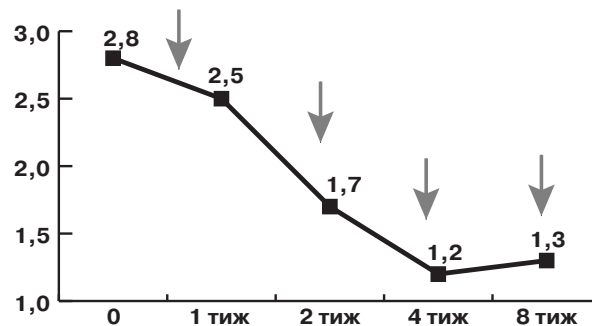
За результатами лікування через 8 тиж відзначено виражену позитивну динаміку зменшення інтенсивності ургентності позивів до сечовипускання (мал. 2). Так, наприкінці другого тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 27%, а під кінець 8 тиж – 51%. Водночас формально середній ефективний об'єм сечового міхура став більший у середньому на 56%. Судячи з добового профілю сечовипускання, терапія у хворих 2-ї групи супроводжувалася істотною перебудовою резервуарної функції сечового міхура. Як до лікування, так і після лікування хворі від сечовипускання до сечовипускання виділяли різну кількість сечі. Однак кількість сечовипускань об'ємом до 100 мл зменшилася з 65% до 35%; одночасно на 25% відповідно збільшилася їхня кількість у діапазоні 100–200 мл і 200–300 мл. У 2-ї групі три пацієнтки також достроково закінчили лікування, не зазначивши ефекту від терапії та через побічні симптоми (найчастіше сухість у роті та запаморочення).

Алгічний синдром виявили у 21 хворой з ГАСМ (3-я група), при цьому в 11 жінок цисталгія була єдиною скаргою. Цисталгія – це особливо важкий варіант хронічного болю, що виявляється цілим набором сенсорних феноменів, таких, як постійна присутність позиву до сечовипускання, часте і болюче сечовипускання, відчуття печіння, часто з відчуттям болю над лобком і в парауретральній зоні, відчуттям дискомфорту у ділянці сечівника.

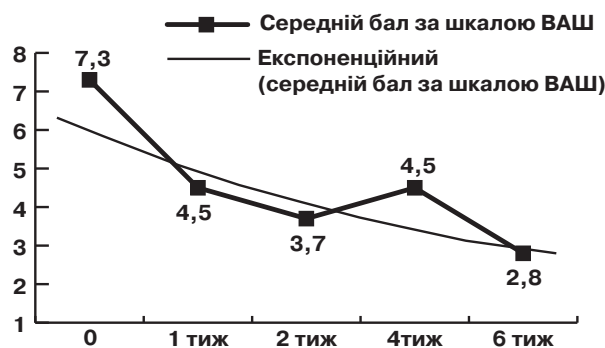
Хворим 3-ї групи була запропонована комбінована терапія препаратом з групи антиконвульсантів – габапентином (900 мг на добу) та ноотропним засобом фенібут (по 250 мг 3 рази на добу), загальним курсом 6 тиж. Фенібут – це похідне ГАМК і фенілетіламіна, що покращує психологічні показники (увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій), підвищує фізичну і розумову працездатність, усуває відчуття напруження, тривоги і страху без небажаного седативного ефекту чи збудження. Не впливає на холіно- та адренорецептори.

Для оцінювання інтенсивності болю і больових пароксизмів, а також викликаних сенсорних симптомів, у цій групі хворих використовували візуальну аналогічну шкалу. Завдяки своїй простоті, шкала ВАШ незамінна для оцінювання лікування як у повсякденній практиці, так і в дослідницькій роботі, оскільки дає можливість використовувати для оцінювання болю методи параметричної статистики.

Динаміка інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ у хворих 3-ї групи наведена на мал. 3. Зниження загального балу ВАШ свідчило про поліпшення якості життя після курсу



Мал. 2. Динаміка інтенсивності ургентності за шкалою IUSS у хворих 2-ї групи до і після лікування (n=25)



Мал. 3. Динаміка інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ у хворих 3-ї групи до і після лікування (n=21)

проведеної терапії. Так, через 2 тиж лікування інтенсивність цисталгії за шкалою ВАШ знизилась на 47%, а через 6 тиж – на 62%. Слід зазначити, що за результатами 6-тижневої комбінованої терапії майже у 75% хворих відбулося зменшення балів ВАШ на 50% і більше, а у 85% хворих – на 30% і більше, що свідчить про результативність терапії.

У лікуванні ГАСМ з алгічним синдромом надзвичайно важливо враховувати та оцінювати характерні особистості пацієнта: його психологічний стан, сон, апетит, ступінь соціальної дезадаптації. Постійний біль неминуче змінює психологічний стан людини, впливає на її працездатність, якість життя у цілому. І тут важливим є комплексний підхід. Поряд з фармакотерапією повинні використовуватися немедикаментозні методи реабілітації. Важливо підкреслити, що за високої інтенсивності алгічного синдрому потрібна своєчасна та адекватна знеболювальна терапія, у тому числі і за допомогою зазначених вище антиконвульсантів і антидепресантів. Проблема полягає у тому, що пацієнти, а часто і лікарі, не розуміють, навіщо для лікування частого та імперативного сечовипускання необхідні складні психотропні засоби (антидепресанти) або препарати для лікування епілепсії (антиконвульсанти). Слід зауважити, що у завдання лікаря входить не тільки призначення правильного препарату, а й доступне пояснення пацієнтові, для чого цей препарат призначений, терміни очікуваного ефекту, можливі побічні реакції.

ВИСНОВКИ

1. Патогенетична дія терапії тетрациклічного антидепресанта міртазапіну у поєднанні з антиконвульсантом габапентином, у комплексному лікуванні ГАСМ, полягає у зменшенні динаміки інтенсивності дизуричних «сенсорних» симптомів, а також у покращенні показників ефективності

сечовипускання (усуненні ноктурії, вираженому збільшенні середнього ефективного об'єму сечового міхура і коефіцієнта ефективності сечовипускання). Це свідчить про оптимізацію резервуарно-евакуаторної функції сечового міхура, регулювальний вплив на тонус детрузора і замикального апарату шийки сечового міхура.

2. Мета комбінованої терапії за схемою м-холінолітик толтеродин і тетрациклічний антидепресант міртазапін – відновлення контролю за сечовипусканням та збільшенням абсолютного, відносного об'єму сечового міхура. Подібна

**Выбор лечебной тактики дизурических симптомов у больных с гиперактивным мочевым пузырем
Ю.Н. Дехтярь, К.А. Залива**

Цель исследования: определение дифференцированного подхода к медикаментозной терапии больных с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) в зависимости от особенностей клинического течения заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 87 женщин с симптомами нижних мочевых путей соответствующими критериям диагностики ГАМП. Установлено, что патогенетическое действие терапии антидепрессанта мirtазапина в сочетании с антиконвульсантом габапентином в комплексном лечении ГАМП, заключается в оптимизации резервуарно-эвакуаторной функции мочевого пузыря.

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют, что комбинированная терапия по схеме м-холинолитик толтеродин и мirtазапін способствует восстановлению контроля за мочеиспусканием и увеличению абсолютного относительного объема мочевого пузыря, существенно улучшает характеристики мочеиспускания, не приводя к появлению обструктивного мочеиспускания.

Заключение. Проведенное исследование показало эффективность комбинации габапентина и ноотропа фенибута, при лечении ГАМП с алгическим синдромом, что отмечено к концу 6-й недели снижением интенсивности цисталгии на 62%.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, комбинированная терапия, лечебная тактика.

комбінована терапія добре переноситься хворими, дозволяє тривало застосовувати препарати, титрувати дози, що істотно покращує характеристики сечовипускання, не спричинюючи появи обструктивного сечовипускання.

3. Проведене дослідження продемонструвало ефективність комплексної терапії габапентином та ноотропним засобом фенібуту при лікуванні ГАСМ у поєднанні з алгічним синдромом, що виявлено вже на 7-й день терапії та до завершення 6-го тижня, який характеризувався зниженням інтенсивності цисталгії на 62%.

**The choice of treatment tactics dysuric symptoms in patients with overactive bladder
Y.N.Dekhtiar, K.A.Zaliva**

The objective: the aim of the study was to determine the differentiated approach to medicine therapy in the patients with overactive bladder (OAB), depending on the clinical features of the disease progress.

Patients and methods. The study involved 87 women with lower urinary tract symptoms, the appropriate criteria for the diagnosis of OAB. It has been found that the pathogenic effect of the antidepressant Mirtazapine therapy in combination with an anticonvulsant Gabapentin in the treatment of OAB is to optimize the reservoir and evacuation function of the bladder.

Results. Combination therapy according to the m-anticholinergic Tolterodine and Mirtazapine helps to restore control of urination and an increase in the absolute and relative volume of the bladder, significantly improves urination, without giving rise to obstructive voiding.

Conclusion. The study showed the effectiveness of combination of Gabapentin and Phenibut during the treatment of OAB with algic syndrome that marked the end of 6 weeks of cystalgia intensity decrease by 62%.

Key words: Overactive bladder, Mirtazapine, Gabapentin, Phenibut. Combination therapy, therapeutic tactics.

Сведения об авторах

Дехтярь Юрий Николаевич – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (050) 960-30-77. E-mail: ddoctor@online.ua

Залива Ксения Анатольевна – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (097) 833-56-87

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline / E.A. Gormley, D.J. Lightner, K.L. Burgio [et al.] // 2012 May. American Urological Association.
2. EAU guidelines on urinary incontinence / J.A. Throff, P. Abrams, K.E. Andersson [et al.] // Eur. Urol. – 2011 Mar; 59(3):387–400.
3. DuBeau CE. Treatment of urinary incontinence. In: UpToDate. Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
4. Дехтярь Ю.М., Костев Ф.І., Маломуж О.І., Паталашук А.П. Форми порушення сечовипускання у жінок при уrogenітальних розладах у постменопаузі // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 3 (83). – С. 50–53.
5. Борисов В.В. Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение. Consilium medicum, 2014, том 16, № 7. – С. 1–6.
6. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. / T. Shamlivan, J.F. Wyman, R. Ramakrishnan [et al.] // Ann Intern Med. 2012 Jun 19; 156 (12): 861 – 874.
7. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностические шкалы для оценки невропатической боли. – 2007. – Ж. Боль, № 3 (16). – С. 11–15.
8. Atlas of urodynamics / J. Blaivas, M. Chancellor // Baltimore: William & Wilkins, 2007.

Статья поступила в редакцию 16.03.17