

Оптимізація лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура без детрузорної гіперактивності

Ю.М. Дехтяр, Ф.І. Костєв, К.А. Залива

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання ефективності монотерапії конкурентним антагоністом М-холінорецепторів толтеродином тартрат і його поєднаного призначення з циклічним структурним аналогом g-аміномасляної кислоти габапентином у хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром (ІГАСМ) без детрузорної гіперактивності (ДГ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 63 хворих на ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ (14 чоловіків та 49 жінок). Пацієнтів було розподілено на дві групи: група А – 31 хворий та група В – 32 хворих. Згідно з дизайном дослідження хворим групи А було призначено терапію конкурентним антагоністом М-холінорецепторів, що локалізуються у СМ, – толтеродином тартрат. Хворим групи В застосовували комбіновану терапію толтеродином тартрат та лікарською формою з групи антиконвульсантів – габапентином. Такий вибір препаратів визначений намаганням здійснити подвійний вплив на нижній сечовий шлях: усунути як сенсорну, так і рефлекторну складову патогенезу ургентного сечовипускання.

Результати. Аналіз результатів застосування антихолінергічної монотерапії у групі А дозволив з'ясувати, що в цілому даний вид лікування не призводить до істотного покращання симптомів ургентного, частого сечовипускання у пацієнтів із ІГАСМ без ДГ. Натомість, серед хворих групи В до кінця 8-го тижня терапії було 12 (37,50%) пацієнтів, які досягли 50% або більшого скорочення частоти симптомів ІГАСМ.

Заключення. Встановлено, що монотерапія у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур без детрузорної гіперактивності має невелику ефективність і реалізується в основному за рахунок зменшення частоти сечовипускань за добу (на 37,55%), частоти епізодів нетримання сечі (на 52,14%) та за рахунок зменшення інтенсивності ургентності (на 14,8%). Натомість комбінована терапія дозволяє забезпечити більш ефективне усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, що проявляється у зменшенні частоти полакції на 64,17%, ноктурії на 82,18%, епізодів ургентності на 81,40% і нетримання сечі на 80,66%.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, нетримання сечі, толтеродин, габапентин.

Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – важкий розлад сечовипускання, яким страждають не менше 17% населення старше 40 років, з них 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, при розвитку якого у пацієнта з'являються досить сильні позиви до сечовипускання (ургентність), з наявністю або без ургентного нетримання сечі (НС), зазвичай супроводжуються частим сечовипусканням і ноктурією, при цьому відсутні явні патологічні зміни у самому сечовому міхурі та немає порушень унікального хімічного складу сечі [2]. Крім того, ургентне сечовипускання і НС, зі слів хворих, найбільш «неприємні» симптоми ІГАСМ [3]. Вони чинять найбільший негативний вплив на якість життя, нерідко викликаючи нер-

вово-психічні розлади, а у важких випадках завдають соціальні проблеми на рівні спілкування з родичами та колегами по роботі, змушують змінювати звичний спосіб життя пацієнтів, залишити улюблену роботу і проводити більшу частину свого часу вдома, поблизу туалету.

Сьогодні виділено дві основні форми ГАСМ: нейрогенний і ідіопатичний. Нейрогенні причини розвитку ГАСМ припускають порушення іннервації СМ внаслідок неврологічних захворювань і пошкоджень [4]. До факторів ризику ідіопатичної (не нейрогенної) детрузорної гіперактивності (ДГ) належать вікові зміни, інфравезикальна обструкція, міогенні і анатомічні зміни міхурово-уретрального сегмента, а також сенсорні порушення.

В основі синдрому ГАСМ лежить ДГ – уродинамічне поняття, що означає мимовільні спонтанні або спровоковані скорочення детрузора під час фази наповнення СМ. На підставі багаторічного досвіду проведення комплексних уродинамічних досліджень (КУДД) пацієнтам із розладами сечовипускання у нашій клініці ми прийшли до висновку, що імперативний характер сечовипускання у хворих на ІГАСМ, зумовлений гіперактивністю та гіперсенсорністю СМ залежно від вираженості порушення інтегративної функції нижніх сечових шляхів, призводить до зниження максимальної цистометричної ємності у 75,9% хворих, зниження порогу чутливості СМ – у 70,8% хворих, зниження комплаєнтності – у 43,1% хворих та лише у 35,8% хворих до ДГ [5].

За МКХ-10, ГАСМ є окремим синдромом і кодується як незагальмований невропатичний сечовий міхур, неklasифікований в інших рубриках N 31.0.

Мета дослідження: оцінювання ефективності монотерапії конкурентним антагоністом М-холінорецепторів толтеродином тартрат і його поєднаного призначення з циклічним структурним аналогом g-аміномасляної кислоти габапентином у хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В урологічній клініці на базі КУ «Міська клінічна лікарня № 10» м. Одеси з вересня 2013 року до травня 2017 року було запропоновано взяти участь у дослідженні 76 хворим на ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ. Із них завершили дослідження 63 пацієнта (14 чоловіків та 49 жінок). З дослідження було достроково виключено 13 пацієнтів: 6 хворих через втрату контакту з ними для подальшого спостереження, 3 хворих добровільно відмовилися без пояснення причин, 1 хворий – через необхідність оперативного втручання з приводу хронічного геморою. Ще три пацієнта достроково припинили застосування препаратів через відсутність, на їхню думку, позитивного ефекту від лікування та появи побічних симптомів, таких, як сонливість, седация, сухість у роті, запаморочення і підвищена стомлюваність.

Хворих розподілили на дві групи:

– група А – 31 хворий (19 хворих на ІГАСМ без інконтиненції та 12 хворих з ургентною формою НС);

– група В – 32 хворих (21 хворий на ІГАСМ без інконтиненції та 11 хворих з ургентною формою НС).

Усі пацієнти були зіставні за віком і тяжкістю симптомів накопичення СМ, показником якості життя (ЯЖ), частотою сечовипускання, ургентних позивів та епізодів НС. Умовами вибору цих пацієнтів для подальшого аналізу ефективності і переносимості терапії були: дотримання режиму лікування для кожної групи, виконання всіх процедур, пов'язаних з даним дослідженням, незастосування хворими протягом усього курсу лікування будь-яких препаратів, що впливають на сечовипускання, крім передбачених дизайном дослідження.

Загальноприйнятій рекомендації до фармакологічного лікування ІГАСМ ґрунтуються на застосуванні М-холінолітиків як патогенетично обґрунтованих засобах медіаторної терапії [1, 2]. Однак корекція розладів сечовипускання у хворих на ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має свої особливості. Внаслідок гіперсенсорності СМ можливі зміни рецепторного апарату в цих хворих, а значить і чутливості до фармакологічної терапії, що також робить вагомий внесок в особливості медикаментозної терапії функціональних розладів СМ.

Особливо проблемне призначення терапії в разі ІГАСМ зі зниженням скорочувальної здатності СМ у фазі спорожнення, коли призначення М-холінолітиків у таких хворих може спричинювати формування обструктивного сечовипускання. У певному відсотку випадків утруднене сечовипускання стає основною причиною відмови від застосування М-холінолітиків. 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 включити до лікувального плану препарат з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК), – габапентин.

Згідно з дизайном дослідження хворим групи А було призначено терапію конкурентним антагоністом М-холінорецепторів, що локалізуються у СМ, – толтероидом тартрат по 2 мг 2 рази на добу. Хворим групи В застосовували комбіновану терапію толтероидом тартрат по 2 мг 2 рази на добу та лікарською формою з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з нейротрансмітером ГАМК, габапентином – у перший день по 1 капсулі (300 мг) 1 раз на добу, на другий день по 1 капсулі 2 рази на добу, у подальшому – по 1 капсулі 3 рази на добу загальним курсом 8 тиж. Такий вибір препаратів визначений намаганням здійснити подвійний вплив на нижні сечові шляхи: усунути як сенсорну, так і рефлекторну складову патогенезу ургентного сечовипускання.

Пацієнтам обох груп лікування призначали на 8 тиж, було заплановано 5 візитів у клініку. Перед кожним візитом у рамках даного дослідження пацієнти протягом трьох діб заповнювали щоденник сечовипускання. За даними щоденника сечовипускання визначали час настання терапевтичного ефекту щодо зміни кількості сечовипускання, епізодів НС, кількості епізодів ургентності і ступеня їхньої вираженості. Під час візиту хворі заповнювали анкету індексу якості життя (ЯЖ) за шкалою EQ-5D. Результат терапії оцінювали, зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності поллакіурії, ноктурії, епізодів ургентності, НС та показників ефективності сечовипускання), за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale), яку хворі заповнювали на кожному візиті.

За шкалою IUSS інтенсивність ургентності оцінюється у балах:

0 балів – відсутність ургентності;

1 бал – легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (>60 хв);

2 бали – середній ступінь, коли імперативність заподіює дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття, щоб відвідати туалет (від 10 до 60 хв);

3 бали – важкий ступінь, коли імперативність заподіює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття, щоб відвідати туалет.

На початку лікування і на 8-й тиждень дослідження хворим проводили комбіноване уродинамічне дослідження [5], вимірювали обсяг залишкової сечі і проводили лабораторні аналізи крові і сечі. Переносимість лікування оцінювали за наявністю побічних явищ, змінах в лабораторних аналізах, обсягу залишкової сечі і швидкості потоку сечі за результатами урофлоуметрії.

Критерієм ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. При цьому позитивний ефект диференціювали наступним чином:

– поліпшення даних параметрів на 75% і більше від початкового значення – хороший результат;

– зниження симптомів в інтервалі 50–75% – задовільний;

– менше 50% – незадовільний результат.

Результати оцінювали через 2, 4, 6 і 8 тиж лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів застосування антихолінергічної монотерапії у групі А дозволив з'ясувати, що в цілому даний вид лікування не призводить до істотного покращання симптомів ургентного, частого сечовипускання у пацієнтів із ІГАСМ без ДГ (мал. 1). Однак у 3 (9,67%) пацієнтів відзначений хороший результат (зменшення частоти симптомів ургентного сечовипускання на 50% і більше), а у 7 (22,58%) хворих – задовільний (скорочення частоти симптомів ІГАСМ на 75% і більше), у 21 (67,74%) хворого результат виявився незадовільним (скорочення частоти симптомів ургентного сечовипускання менше ніж на 50% від ініціального значення).

Натомість, серед хворих групи В до кінця 8-го тижня терапії було 12 (37,50%) пацієнтів, які досягли 50% або більшого скорочення частоти симптомів ІГАСМ, у тому числі 7 (21,87%) пацієнтів досягли скорочення симптомів ІГАСМ на 75% і 5 (15,62%) хворих досягли повної ліквідації симптомів ІГАСМ. Загалом задовільний результат лікування зафіксовано у 24 (75,00%) хворих. Незадовільний результат серед хворих підгрупи D спостерігали у 8 (25,00%) пацієнтів.

У хворих групи А до кінця 8-го тижня терапії спостерігали помірну позитивну динаміку інтенсивності поллакіурії, ноктурії та епізодів ургентності. Динаміка частоти дизуричних симптомів у хворих цієї групи за три доби не виходила за 40–45% «бар'єр», за виключенням динаміки епізодів НС, частота яких зменшилася на 52,14% – з $11,7 \pm 0,4$ епізодів за три доби до лікування до $5,6 \pm 0,3$ епізодів за три доби через 8 тиж лікування (мал. 2). У хворих цієї групи кількість сечовипускань за три доби знизилася з $61,8 \pm 4,3$ епізодів за три доби до лікування до $38,6 \pm 3,4$ епізодів за три доби після лікування, тобто на 37,55%. Частота епізодів нічних сечовипускань за три доби достовірно знизилася на 29,33% (з $13,3 \pm 1,1$ до $9,4 \pm 1,2$). Відповідно середній ефективний об'єм СМ збільшився на 43,71% ($86,7 \pm 8,7$ проти $124,6 \pm 9,5$).

За результатами лікування через 8 тиж у хворих групи А була відмічена так само незначна динаміка щодо інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так, наприкінці 2-го тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилася на 14,8%, а на кінець 8-го тижня – на 20,7% (з $2,9 \pm 0,2$ бала до $2,3 \pm 0,2$ бала). Показник ЯЖ хворих на ІГАСМ у групі А на тлі терапії М-холінолітиком толтероидом тартрат через 2 тиж збільшився з $58,1 \pm 1,9$ до $60,4 \pm 1,9$, через 4 тиж – до $61,5 \pm 2,2$ ($p > 0,05$), через 8 тиж він становив $62,3 \pm 2,0$ ($p > 0,05$).

У хворих групи В до кінця 8-го тижня терапії спостерігалося більш виражене зменшення частоти поллакіурії, ноктурії та епізодів ургентності від базового значення. Так, у

хворих цієї групи частота епізодів НС за три доби знизилася на 76,98%, а кількість епізодів ургентності – на 80,55%. Відповідно середній ефективний об'єм СМ збільшився на майже 67%. Кількість денних та нічних сечовипускань зазнали також вираженої позитивної динаміки, змінившись на 55,81% та 68,68% відповідно. Середній ефективний об'єм СМ збільшився з $81,3 \pm 10,7$ до $177,2 \pm 14,8$, тобто на 117,95%.

Через 8 тиж лікування у хворих групи В була помітна позитивна динаміка і щодо інтенсивності ургентних позовів до сечовипускання. Так, наприкінці 2-го тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилася на 27%, а на кінець 8-го тижня – на 51,9% (з $2,7 \pm 0,2$ бала до $1,3 \pm 0,1$ бала). Показник ЯЖ хворих на ІГАСМ з нетриманням сечі у цій групі на тлі комбінованої терапії через 2 тиж збільшився з $60,1 \pm 2,0$ (31–81) до $63,1 \pm 2,1$, через 4 тиж – до $65,5 \pm 2,1$, через 8 тиж він становив $69,1 \pm 2,1$ ($p > 0,05$) (мал. 2).

ВИСНОВКИ

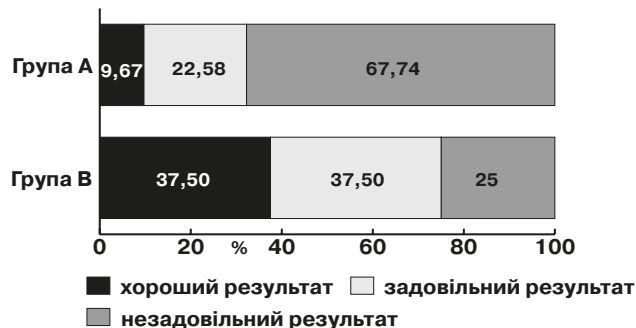
1. Монотерапія конкурентним антагоністом М-холінорецепторів у хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром (ІГАСМ) та уродинамічно доведеною відсутністю детрузорної гіперактивності (ДГ) має невелику ефективність і реалізується в основному за рахунок зменшення частоти сечовипускань за добу (на 37,55%), частоти епізодів нетримання сечі (НС) (на 52,14%) та за рахунок зменшення інтенсивності ургентності (на 14,8%). Цим можна пояснити той факт, що не дивлячись на загальне поліпшення клінічних симптомів, пацієнтів продовжують турбувати, хоча й менше, виражені позиви до мікції, які змушують невідкладно відвідувати туалет, та ургентне НС. Симптоми ургентного сечовипускання вирішуються помірно (у 22,58% хворих) і вкрай рідко повною мірою (у 9,67% хворих).

2. Запропонований спосіб лікування ІГАСМ шляхом поєднаного призначення конкурентного антагоніста М-холінорецепторів, що локалізуються у СМ (толтеродину тартрат) і циклічного структурного аналогу ГАМК (габапентин) дозволяє досягти суттєво більш вираженого клінічного ефекту, забезпечити більш ефективне усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, що проявляється у зменшенні частоти полакіурії на 64,17%, ноктурії на 82,18%, епізодів ургентності на 81,40% та НС на 80,66%. У цілому, за результатами 8 тиж комбінованої терапії хороший результат лікування зафіксований у 37,50% хворих, задовільний результат – у 37,50%. Це свідчить про результативність терапії при добрій переносимості лікувальних засобів та забезпечує ефективне лікування на суттєво новому рівні з використанням новітніх досягнень у галузі центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів людини.

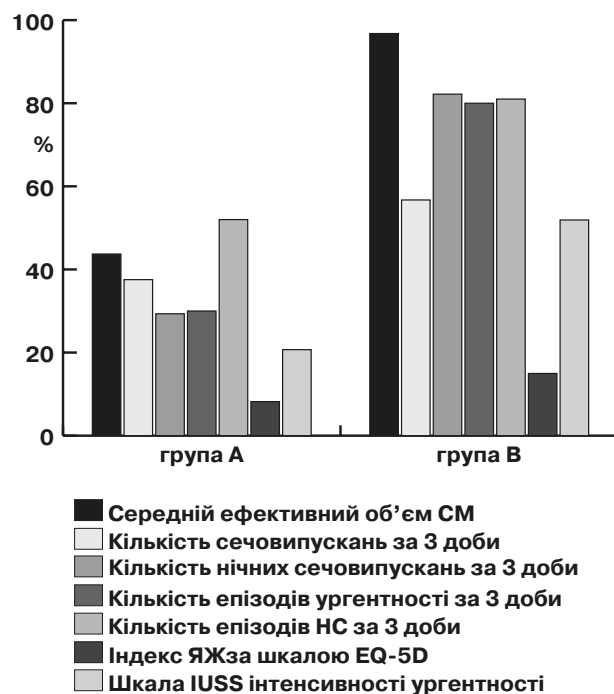
Оптимизация лечения идиопатического гиперактивного мочевого пузыря без детрузорной гиперактивности Ю.Н. Дехтярь, Ф.И. Костев, К.А. Залива

Цель исследования: оценка эффективности монотерапии конкурентным антагонистом М-холинорецепторов толтеродином тартрат и его назначения в комплексе с циклическим структурным аналогом g-аминомасляной кислоты габапентином у больных с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем (ИГАМП) без детрузорной гиперактивности (ДГ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 63 больных ИГАМП с уродинамически доказанным отсутствием ДГ (14 мужчин и 49 женщин). Пациенты были разделены на две группы: группа А – 31 больной и группа В – 32 больных. Согласно дизайну исследования больной группы А была назначена терапия конкурентным антагонистом М-холинорецепторов, которые локализуются в МП, – толтеродином тартрат. Больным группы В применяли комбинированную терапию толтеродином тартрат и лекарственной формой из группы антиконвульсантов – габапентином. Такой выбор препаратов определен стремлением осуществить двойное воздействие на



Мал. 1. Розподіл хворих у групах спостереження на ІГАСМ без ДГ залежно від клінічного ефекту через 8 тиж терапії (n=63)



Мал. 2. Динаміка інтенсивності дизуричних симптомів, показників ефективності сечовипускання та індексу ЯЖ у групах спостереження хворих на ІГАСМ без ДГ через 8 тиж терапії (n=63)

нижние мочевые пути: устранить как сенсорную, так и рефлекторную составляющую патогенеза ургентного мочеиспускания.

Результаты. Анализ результатов применения антихолинергической монотерапии в группе А позволил выяснить, что в целом данный вид лечения не приводит к существенному улучшению симптомов ургентного, частого мочеиспускания у пациентов с ИГАМП без ДГ. Зато среди больных группы В к концу 8-й недели терапии было 12 (37,50%) пациентов, достигших 50% или большего сокращения частоты симптомов ИГАМП.

Заключение. Установлено, что монотерапия у больных с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности имеет меньшую эффективность и реализуется в основном за счет уменьшения частоты мочеиспусканий за сутки (на 37,55%), частоты эпизодов недержания мочи (на 52,14%) и за счет уменьшения интенсивности ургентности (на 14,8%). Комбинированная терапия позволяет обеспечить более эффективное устранение основных объективных и субъективных симптомов заболевания, которое проявляется в уменьшении частоты полакиурии на 64,17%, ноктурии на 82,18%, эпизодов ургентности на 81,40% и недержания мочи на 80,66%.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, толтеродин, габапентин.

Optimization of treatment idiopathic overactive bladder without detrusor overactivity

Yu. M. Dekhtiar, F. I. Kostyev, K. A. Zalyva

The objective: was to evaluate the effectiveness of monotherapy with competitive antagonist M-cholinoreceptors with tolteridine tartrate and its purpose in combination with cyclic structural analogue of g-aminobutyric acid gabapentin in patients with idiopathic hyperactive bladder (IGAMP) without detrusor hyperactivity (DG).

Materials and methods. The study involved 63 patients with IGAMP with urodynamically proven absence of DG (14 men and 49 women). Patients were divided into two groups: group A – 31 patients and group B – 32 patients. According to the design of the study patients of group A were prescribed therapy as a competitive antagonist of M-cholinergic receptors, which are localized in MP, – tolteridine tartrate. Group B patients used combination therapy with tolteridine tartrate and a medicinal form from the group of anticonvulsants – gabapentin. This choice of drugs is determined by the desire to effect a double effect on the lower urinary tract:

eliminate both the sensory and the reflex component of the pathogenesis of urgent urination.

Results. Analysis of the results of the use of anticholinergic monotherapy in group A made it possible to ascertain that, in general, this type of treatment does not lead to a significant improvement in the symptoms of urgent, frequent urination in patients with IGAMP without DG. But among the patients of group B, by the end of the 8th week of therapy there were 12 (37.50%) patients who achieved a 50% or greater reduction in the incidence of IGAMP symptoms.

Conclusions. It was found that monotherapy in these patients is of low efficacy and is realized mainly due to a decrease in the frequency of urination per day (by 37.55%) and the frequency of incontinence episodes (by 52.14%), and to a lesser extent due to a decrease in the intensity of urgency (by 14.8%). Combination therapy allows for more effective elimination of the main objective and subjective symptoms of the disease, which manifests in a decrease in the frequency of pollakiuria by 64.17%, nocturia by 82.18%, urgency at 81.40% and urinary incontinence by 80.66%.

Key words: *overactive bladder, urinary incontinence, tolteridine, gabapentin.*

Сведения об авторах

Дехтярь Юрий Николаевич – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, городская клиническая больница № 10, 65026, г. Одесса, ул. Малиновского 61а; тел.: (050) 960-30-77. *E-mail: ddoctor@i.ua*

Костев Федор Иванович – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, городская клиническая больница № 10, 65026, г. Одесса, ул. Малиновского 61а; тел.: (067) 482-23-11. *E-mail: prof.kostev@gmail.com*

Залива Ксения Анатольевна – Городская клиническая больница № 10, 65026, г. Одесса, ул. Малиновского 61а; тел.: (097) 833-56-87

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gormley EA, Lightner DJ, Farday M, Vasavada SP (May 2015). «Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (NonNeurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment». *The Journal of Urology*. 193 (5): 1572–80.
2. Thüroff JA, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol*. 2011 Mar; 59 (3):387–400.
3. Lee YS, Lee KS, Jung JH, Han DH, Oh SJ, Seo JT, et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study. *World J Urol* 2011;29:185–190.
4. Kyu Shik Kim, Hong Sang Moon. Antimuscarinic agent treatment affecting patient-reported outcomes in overactive bladder syndrome with depressive symptoms. *Int Neurourol J*. 2016;20(4):349–355.
5. Yuriy M. Dekhtiar, Fedir I. Kostyev, Oleksandr V. Rudenko, Dmytro O. Kuznietsov. Urodynamic patterns of the idiopathic overactive bladder. *Science Journal of Clinical Medicine* 2017; 6(5): 74–79.

Статья поступила в редакцию 20.03.2018