

УДК 616.62-008.222-02:616.8-08 .

Соліфенацин у практиці лікування гіперрефлекторної активності сечового міхура

В.В. Спиридоненко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У статті наведено літературний огляд етіопатогенезу, клініки, діагностики і лікування нейрогенних гіперрефлекторних розладів сечовипускання різного генезу. Окремо представлено сучасні дані про ефективність соліфенацину у зазначених клінічних випадках.

Ключові слова: нейрогенний гіперрефлекторний сечовий міхур, соліфенацин, селективні м-холіноблокатори.

Solifenacin in the practice of treating a hyper reflector neurogenic bladder

V.V. Spirydonenko

The article provides a literature review of etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of neurogenic hyperreflex urination disorders of various origins. Separately, modern data on the effectiveness of solifenacin in these clinical cases are presented.

Key words: neurogenic hyperreflex bladder, solifenacin, selective m-anticholinergics.

Солифенацин в практиці лікування гіперрефлекторного нейрогенного мочевого пузьря

В.В. Спиридоненко

В статті приведен літературний огляд етіопатогенезу, клініки, діагностики і лікування нейрогенних гіперрефлекторних розладів сечовипускання різного генезу. Отдельно представлені сучасні дані про ефективність соліфенацину у зазначених клінічних випадках.

Ключевые слова: нейрогенный гиперрефлекторный мочевой пузырь, солифенацин, селективные м-холиноблокаторы.

За сучасними даними, близько 1/3 населення у усьому світі мали або мають порушення сечовипускання різного характеру. Близько 100 млн осіб у світі страждають від нетримання сечі різної етіології [1]. Нейрогенну дисфункцію сечового міхура (СМ) неадарма вважають одним із найбільш тяжких захворювань, яке вкрай негативно впливає на життя хворого. Вивчення порушення уродинаміки СМ пов'язане, насамперед, з високою поширеністю його нейрогенної дисфункції, що за даними світових досліджень становить від 6–15% до 30% [2, 3, 4]. Одним із факторів формування когорти осіб зі спінальними рефлекторними розладами сечовипускання є збільшення відсотка ускладнень після травм та вогнепальних поранень спинного мозку [5].

Проблемою охорони здоров'я можна вважати і дефіцит надання кваліфікованої медичної допомоги у світі, брак якої існує не тільки через труднощі у класифікації нейрогенних розладів сечовипускання та дефіцит спеціалістів, а й через низьку обізнаність лікарів першої ланки у питаннях патофізіології, методах діагностики і лікування порушень сечовипускання. Відомо, що лише 1/3 хворих, які звернулися з цього приводу до лікаря, змогли отримати кваліфіковану консультативну допомогу та лікування [6, 7].

Термін «нейрогенний сечовий міхур» (НСМ) є досить умовним і характеризує різноманітні форми порушень резервуарної, евакуаторної та вентиляційної функцій СМ, які виникають через ураження різного генезу нервової системи на різних рівнях мозку – від cortex епсерахон до інтрамурального апарату СМ [8, 9]. Протягом останніх 50 років успішні дослідження етіопатогенезу НСМ сприяли поширенню знань з цього питання. Домінування поглядів про верховенство денерваційних механізмів у генезі НСМ змінилося на підтримку провідної ролі порушень нейрогуморальної регуляції автономної системи сечового міхура [10, 11].

Іннервація нижніх сечових шляхів забезпечується парасимпатичним, симпатичним і соматичним відділами нервової системи. Соматична частина представлена волокнами соромного нерву, що виходить із S1-S2 сегментів і регулює роботу зо-

внішнього уретрального сфінктера. Основна функція соромного нерва – утримання сечі у разі раптового підвищення внутрішньоміхурового тиску (при напруженні під час фізичної праці, при виконанні спортивних вправ, кашлі, сміху). Аферентні симпатичні нервові шляхи починаються в клітинах бічних рогів сірої речовини L1-3 сегментів спинного мозку, виходять з нього у складі передніх корінців, проходять паравертебральні ганглії симпатичного стовбура, ніжньобрижове і підчеревне сплетіння, у складі підчеревного нерва підходять до тазового сплетіння і закінчуються в превертебральних гангліях дна СМ і його стінок. Симпатичні аферентні ганглії від сечівника і СМ проходять по волокнах підчеревного нерва і замикають рефлекторну дугу не тільки на поперековому рівні, але можуть «перемикатися» у паравертебральних симпатичних гангліях і досягати сегментів спинного мозку, забезпечуючи можливість альтернативної іннервації нижніх сечових шляхів.

Тісний зв'язок симпатичних і парасимпатичних структур СМ у складі тазового сплетіння, симпатичних і соматичних структур проксимальної частини сечівника і потрійна іннервація зовнішнього сфінктера сечівника забезпечують реципрокну іннервацію і координованість роботи нижніх сечових шляхів з урахуванням впливу внутрішніх та зовнішніх чинників. Великі компенсаторні можливості та різноманітність клінічних варіантів НСМ зумовлені багаторівневою системою регуляції діяльності сечової системи.

Рефлекторна діяльність СМ, що забезпечує накопичення і виділення сечі, може здійснюватися на різних рівнях:

- периферичному (інтрамуральні нервові структури, тазове сплетіння, паравертебральні симпатичні ганглії);
- спинальному (люмбосакральні вегетативні центри);
- стовбуровому (ядра locus coeruleus моста, ретикулярна формація);
- корково-підкорковому (лобова частка, парацентральної часточки, гіпоталамус, таламус) [12].

Генез порушень при НСМ досить різноманітний і залежить від безлічі умов. Згідно з новими теоріями, нейрогенні порушен-

Класифікація за Савченком М.Е. та Мохортом В.А. (1984)

Форми нейрогенних розладів сечовипускання	Тип нейрогенного сечового міхура
Коркова Вроджено-дисгенетична Травматична Функціональна	Корковий незагальмований міхур
Спинальна (медулярна) Вроджено-дисгенетична Травматична Запально-дегенеративна	Рефлекторний спинальний Арефлекторний (атонічний) спинальний Неадаптований спинальний Змішаний спинальний
Екстремедулярна провідниково-гангліонарна Вроджено-дисгенетична Травматична	Арефлекторний (атонічний) Неадаптований Змішаний (арефлекторно-неадаптований)
Органно-гангліонарна Вроджено-дисгенетична Травматична Запально-дегенеративна	Арефлекторно-атонічний первинний Вторинно-змішаний спастичний

ня в ранньому віці спричинюють асинхронний темп розвитку та дозрівання багаторівневих центрів регуляції сечовипускання (незрілість ЦНС, порушений гормональний та загальний гомеостаз, стан вільнорадикального окиснення тощо). Генез НСМ у різні вікові терміни кардинально відрізняється: у дітей він частіше виникає через пологові травми або мієлодиспластичні зміни (функціонального або органічного характеру), а у дорослих має чіткий вторинний характер (неврологічний, травматичний, запальний, дегенеративний, пухлинний) [13, 14].

Найчастіше у дорослих пацієнтів симптоми НСМ зумовлені порушенням функції спинного мозку з дебіотом нетримання сечі різного характеру. Також класичним патогенетичним фактором формування ознак нейрогенності сечовипускання є хронічні інфекційно-запальні захворювання малого таза як у чоловіків (уретрит, хронічний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози), так і у жінок (хронічний цистит, атрофічні процеси інволютивного генезу у системі статевих органів) [15].

НСМ ще 50 років тому не був окремою нозологічною одиницею, а долучався до досить розмитого симптоматичного терміну «нетримання сечі». На зміну існуванню різних клінічно обмежених класифікацій прийшла класифікація нейрогенних дисфункцій Савченка та Мохорта (1984), прийнята офіційно на III Всесоюзному з'їзді урологів СРСР (табл. 1). Згодом у світ вийшла одна з перших фундаментальних монографій у СРСР, присвячена нейрогенним дисфункціям СМ [16].

У X Міжнародній класифікації хвороб НСМ представлений у окремих рубриках:

- паралітичні синдроми (G83.4, G95.8);
- хвороби сечової системи (N31.0-N31.9);
- симптоми й ознаки, що відносяться до сечової системи (R32-R33);
- психічні та поведінкові розлади (енурез неорганічної природи F98.0).

У 2006 році Міжнародне товариство з нетримання сечі у дітей (ICCS), комітет Європейської асоціації урологів, комітет Німецького товариства дитячої та підліткової психіатрії представили рекомендації, де запропонували уніфіковані принципи класифікації та сучасні діагностичні критерії. Основними клінічними ознаками нейрогенної дисфункції СМ за їхніми пропозиціями, потрібно вважати полакіурію, імперативні позиви до сечовипускання з епізодами нетримання сечі різного ступеня вираженості, часті або навпаки, рідкісні сечовипускання [17, 18].

Досить простою у практичному використанні є функціональна класифікація Madersbacher [19, 20]. В її основу закладено клінічну концепцію негативного впливу на функцію сечовидільної системи високого детрузорного тиску – понад 40 см водного стовпа. Уродинамічна діагностика активності детрузора і

сфінктерного апарату дозволяє виділити вісім можливих детрузорно-сфінктерних функціональних комбінацій з відповідним неврологічним рівнем ураження (супрапонтінним, спинальним шийно-грудним, люмбосакральним, периферичним).

Розгляд патологічних порушень у регуляції функції СМ потребує визначення норми, хоча звичайно вона не може бути стандартною в усіх випадках.

Нормальне сечовипускання реалізується у вигляді рефлексу, який є результатом завершення фази накопичення з готовністю СМ до переходу у фазу спорожнення. Акт сечовипускання (а також і сам СМ) вважається норморефлекторним, якщо мікція виникає при фізіологічному обсязі наповнення (у дорослих близько 200–300 мл). При гіпоректорному СМ цей рівень перевищує верхні межі норми, а при гіперрефлекторному СМ – відбувається при меншому об'ємі [21]. Зазначені поняття використовують для клінічної характеристики НСМ. У разі спинальної патології (ураження шийно-грудного сегмента спинного мозку з повним порушенням провідності і наявністю спастичного плегії у кінцівках, провідниковою анестезією всіх видів чутливості) відсутність відчуття позиву до сечовипускання класифікують як рефлекторний (автономний, спинальний) НСМ [22]. Якщо у хворого протягом певного часу явища спинального шоку зникають, а арефлекторність СМ зберігається, то фіксують ураження сакральних спинальних центрів і корінців, тазових нервів або сплетення, інтрамурального апарату СМ. Неспинальними причинами арефлекторного СМ можуть виступати наслідки оперативних втручань на малому тазі, гострі або хронічні інтоксикації будь-якого генезу з формуванням поліневротичного синдрому.

Коли внутрішньоміхуровий тиск при зростанні об'єму сечі не має суттєвих відмінностей від норми, тоді СМ вважається адаптованим. Неадаптований СМ (гіпер-, гіпо- або норморефлекторний) характеризується підвищенням внутрішньоміхурного опору з виникненням мимовільних (незагальмованих) скорочень детрузора, на які не впливають волевільні зусилля хворого [23].

Через існування великої кількості малосимптомних форм НСМ із нечітким дебютом, а також внаслідок формування порушень мікроциркуляції та біоенергетики структур сечовивідних шляхів, чітке визначення нозологічної форми часто є складним. Беззаперечно важливим є приєднання вторинних ускладнень у формі інфекційно-запального процесу у сечостатевих шляхах (цистит, простатит, уретрит), що характеризуються низькою антибактеріальною активністю слизової оболонки. Саме тому наявність мимовільних скорочень детрузора (імперативні поклики до мікції), формування хронічної ретенції сечі (залишкова сеча) та феномен зворотного

току сечі (міхурово-сечоводний рефлюкс) стають основою для розвитку хронічних запальних захворювань МВС.

Методи діагностики HCM поділяють на:

- клінічні (оцінювання чутливості в сакральних сегментах, анального і бульбокавернозного рефлексів, що замикаються на S5 і L5-S5 рівнях відповідно; проведення клінічного оцінювання розладів сечовипускання за допомогою шкал і таблиць – щоденник сечовипускань, шкали IPSS, QOL та уродинамічних досліджень) [24, 25];

- загальні лабораторні (традиційні клініко-біохімічні тести),

- променеві (комп'ютерна томографія, МРТ, УЗД, радіонуклідні методи),

- бактеріологічні (аналіз сечі або інших середовищ),

- ендоскопічні (цистоскопія, уретроскопія),

- нейрофізіологічні (електронейроміографія м'язів тазового дна; цистотонометрія ретроградна або пряма, коли уродинамічна патологія проявляється мимовільним скороченням детрузора у фазу заповнення з амплітудою понад 5 см вод.ст.; профілометрія сечівника) [26].

Слід зазначити, що сучасне лікування HCM частіше за все передбачає основну мету впливу – периферійний рівень регуляції сечовипускання, завдяки найкращій обізнаності у його функціях з відповідно більшою результативністю лікування. Отже, першим етапом є клінічне визначення тону сечових шляхів (гіпер-, гіпо- або норморефлексія).

Для зменшення активності детрузора у випадках гіперрефлексії препаратами вибору є антихолінергічні засоби. Замість атропіну і екстракту беладони, що застосовували раніше, сьогодні призначають синтетичні оральні або місцеві форми м-холіноблокаторів: оксибутинін (5 мг 3 рази на день), толтеродин (2 мг 2 рази на день), селективний М3-блокатор соліфенацин (5–10 мг щодня). У дослідженнях також відзначено позитивний ефект блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін), ГАМК-похідних (пантогам). Часто клінічні прояви гіперрефлекторного детрузора супроводжуються детрузорно-сфінктерною дисинергією, що призводить до збільшення об'єму залишкової сечі і необхідності періодичної катетеризації. До лікування у деяких випадках додають внутрішньоміхурні інстиляції розчинів оксибутину, атропіну, верапаміду. З фізіотерапевтичних методів добре зарекомендували себе низькочастотний ультразвук, ампліпульсні струми і локальна гіпертермія ділянки проекції сечового міхура нафталановою пастою або озокеритом. Широко використовують метод біологічного зворотного зв'язку, заснований на навчанні пацієнтів рефлекторно гальмувати активність детрузора, напружуючи м'язи тазового дна (вправи Кегеля).

Антихолінергічні препарати є основою терапії хворих з нейрогенним гіперрефлекторним сечовим міхуром (НГСМ). Вони збільшують ємність СМ, знижують внутрішньоміхуровий тиск, зменшують інтенсивність симптоматики НГСМ. Таким хворим часто потрібно призначати дози антихолінергічних препаратів, що істотно перевищують такі при лікуванні пацієнтів з ідіопатичною формою НГСМ. Крім того, можливо комбіноване застосування декількох антихолінергічних препаратів. Неefективність або погана переносимість пероральної медикаментозної терапії є показанням до внутрішньоміхурового введення нейротоксинів, насамперед, ботулінічного токсину [27].

При гіпо- або арефлекторних станах сечовипускання, що проявляються затримкою сечі, необхідно забезпечення вільного відтоку сечі методом періодичної катетеризації або встановленням постійного катетера Фолея. Відновлення рефлекторності проводиться з використанням м-холіноміметиків, ацеклидину й антихолінергічних препаратів. Ефективність збільшується при паралельному використанні препаратів, що підсилюють біоенергетику гладких м'язів (кверцетин, рибофлавін, цитохром С, тіоктова кислота). Застосовують також електростимуляцію детрузора за допомогою ректальної або черевно-промежної методик електростимуляції.

При багатьох варіантах HCM існують показання до використання хіміотерапевтичних і рослинних уроантисептиків із лікувальною та профілактичною метою. За відсутності ефекту від консервативного лікування оцінюють доцільність інвазивних методів. Використовують сакральну нейромодуляцію з можливістю активуючої або гальмівної дії. За допомогою білатерально встановлених голчастих електродів у сакральні отвори, змінюючи режими електроструму та вибірково впливаючи на корінці S2, S3, S4-сегментів, досягають необхідний вплив на детрузор і сфінктерний апарат. Нейромодуляція вважається успішною, якщо протягом 3–4 діб досягається зменшення ознак гіперактивності детрузора більше 50%, а в разі арефлекторного HCM критерієм успішності є наявність залишкової сечі менше 50 мл.

Хворим з арефлекторним СМ пропонується імплантація електродів. Розроблено також безліч черезшкірних сакральних блоkad з анестетиками, хоча раніше використовували спирто-фенольну денервацію корінців і навіть структур тазового сплетіння. У крайніх випадках можливе проведення операцій з реіннервації, реваскуляризації, ремускуляризації СМ, множинної міотомії детрузора, розтинання зовнішнього уретрального сфінктера.

На сьогодні використовують різні методи лікування нейрогенної дисфункції СМ, різноманітні засоби фармакотерапії, що має як позитивні, так і негативні аспекти. Метою якісного лікування HCM є пошук нових більш безпечних та комплаєнтних для пацієнта методів лікування з мінімальною кількістю побічних явищ. Одним із перспективних напрямків є призначення препаратів, які впливають на біоенергетику детрузора або на вегетативну регуляцію СМ.

Для лікування НГСМ з 1936 року застосовують запропоновані О. Langworthy неселективні антихолінергічні препарати, більшість з яких викликає значні небажані явища (сухість у роті, закрепи, труднощі акомодатії, сонливість) і є протипоказаними при станах із порушеним відтоком сечі, обструкцією кишечника, глаукомою та міастенією.

Традиційний атропін характеризується відсутністю селективності дії і сьогодні використовується при НГСМ виключно під час проведення електрофорезу.

Більш селективний антимукаріновий препарат оксибутін, що запропонований С. Fowler (1996), має антимукарінову, антиспазматичну і місцево анестезуючу дію. Раніше вважався «золотим стандартом» у лікуванні НГСМ, проте на сьогодні не може забезпечити ефективну ліквідацію симптомів гіперрефлекторності СМ. За необхідності індивідуального підбору оптимальної дози, яка дає потрібний ефект при мінімальних побічних явищах (від 2,5 мг одноразово до 5 мг 4 рази на добу), це триває певний період часу, протягом якого необхідно відвідувати лікаря.

Дозу необхідно підтримувати протягом 7 діб до коригування (або зменшення, або збільшення, залежно від вираженості клінічного ефекту). З метою зменшення побічних ефектів дозу оксибутиніну різні автори знижують від 2,5 до 5 мг, препарат приймають тричі на добу. Відома методика введення 5–40 мг оксибутиніну безпосередньо в СМ, розчиненого в 30–40 мл води, 1–3 рази на день оксибутиніну протягом 10 діб.

Толтеродин – перший конкурентний антагоніст м-холінергічних рецепторів, що є змішаним антагоністом М2- і М3-холінорецепторів, які локалізуються в СМ і слинних залозах. Він блокує кальцієві канали і чинить подвійну дію на гіперактивний СМ. Препарат відрізняється селективністю щодо СМ, безпечністю, ефективністю і гарною комплаєнтністю. Безпека, ефективність і переносимість толтеродину оцінювали в чотирьох рандомізованих подвійних сліпих паралельних багатоцентрових 12-тижневих дослідженнях у хворих з гіперактивністю сечового міхура (ГСМ) [28]. Дослідження продемонстрували хорошу переносимість препарату, високу ефективність і виражену селективність відносно холінергічних мускарінових рецепторів СМ порівняно з рецепторами слинних залоз на відміну від оксибутиніну.

Відомо, що частота побічних ефектів при тривалому (до 2 років) застосуванні толтеродину не збільшується, а навпаки знижується. Так, частота виникнення сухості в роті через рік застосування препарату становить 36%, а протягом другого року вживання препарату знижується до 19% [29]. Толтеродин використовують з раннього віку у дітей, а у випадках доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) він тільки незначною мірою зменшує максимальну швидкість потоку сечі, не знижуючи детрузорний тиск при максимальній швидкості потоку сечі і не викликаючи клінічно значущого збільшення залишкової сечі у чоловіків з ГСМ та інфравезікальної обструкцією внаслідок ДГПЗ [30].

Менш поширеним у практиці лікаря є м-холіноблокатор тропіа хлорид – конкурентний антагоніст ацетилхоліну на рецепторах постсинаптичних мембран, з високою спорідненістю із М1- і М3-холінорецепторами. Тропіа хлорид знижує тонус гладкої мускулатури СМ, надає розслаблюючу дію гладкій мускулатурі детрузора як за рахунок антихолінергічного ефекту, так і внаслідок прямого міотропного антиспастичного впливу. Дозу препарату підбирають індивідуально від 30 до 90 мг на добу залежно від клінічної картини і тяжкості захворювання. Молекула тропіа хлориду є більшою за оксibuтинін і толтеродін, гірше проникає через гематоенцефалічний бар'єр і рідше викликає побічні ефекти з боку ЦНС.

З групи м-холіноблокаторів необхідно відзначити даріфенацін і фезотеродін. Даріфенацін є антагоністом М3-рецепторів, але характеризується більш селективною дією порівняно з іншими антихолінергічними препаратами. У дозі 2,5 мг він не впливає на слинні залози, але при лікуванні даріфенаціном уродинамічні параметри поліпшуються лише в разі застосування дози 10 мг в день [46].

Фезотеродін – новий антагоніст мускаринових рецепторів, що також застосовується для лікування синдрому ГСМ. Ефективність фезотеродину була показана в сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях порівняно з плацебо і з толтеродіном. Структура European Medicines Agency у 2007 році схвалила використання фезотеродину в клінічній практиці. Рекомендована стартова доза фезотеродину становить 4 мг на добу одноразово (доза може бути збільшена до 8 мг одноразово).

Новим препаратом, який з успіхом застосовують для лікування ГНСМ, є м-холіноблокатор соліфенацін – специфічний конкурентний інгібітор м-холінорецепторів, переважно М3-підтипу. При цьому соліфенацін має низьку спорідненість з іншими рецепторами й іонним каналом або взагалі її не має [31]. Максимальний ефект після вживання соліфенаціну в дозах 5 або 10 мг може бути виявлений через 4 тиж, що було показано у подвійних сліпих рандомізованих клінічних випробуваннях у чоловіків і жінок із синдромом ГСМ [32]. Клінічний ефект від вживання соліфенаціну спостерігається вже протягом першого тижня лікування, а ефективність зберігається протягом принаймні 12 міс. Немає необхідності коригувати дозу соліфенаціну залежно від віку пацієнта.

Початкова доза соліфенаціну становить 5 мг 1 раз на добу, за необхідності доза може бути збільшена до 10 мг 1 раз на добу. Найбільш частий побічний ефект соліфенаціну – сухість у роті (відзначається в 11% пацієнтів при добовій дозі 5 мг і у 4% хворих, які отримували плацебо). Для соліфенаціну характерна низька частота типових для антимускаринових препаратів побічних ефектів (наприклад, сухість у роті), що обумовлено більш високою селективністю препарату до тканин СМ. Соліфенацін є більш селективним щодо СМ, ніж толтеродін і оксibuтинін [33, 34].

Ефективність препарату в дозах 5 мг і 10 мг доведено багатьма клінічними дослідженнями за участю хворих ГСМ, які визначили статистично значуще зниження числа сечовипускань (включаючи нічні), епізодів ургентності, збільшення середнього обсягу сечовипускань. Ефект проявлявся вже протягом 1-го тижня лікування, досягаючи максимальної

величини через 4 тиж. Ефективність препарату зберігається щонайменше 12 міс [35]. У пацієнтів із нейрогенною гіперактивністю детрузора внаслідок розсіяного склерозу або пошкодження спинного мозку 30-денна терапія соліфенаціном у дозі 10 мг покращувала уродинамічні показники та якість життя порівняно з плацебо і добре переносилася [36].

Хворі літнього віку соліфенацін переносили добре, водночас спостерігалось зменшення всіх симптомів гіперактивності сечовипускання, включаючи зменшення терміновості сечовипускання і не спостерігалось відповідного впливу соліфенаціну на когнітивні функції. Несприятливі події і припинення лікування були низькими – 5,8% і 0,5% відповідно [37]. Чоловіки з тяжкими симптомами ГСМ продемонстрували об'єктивне і суб'єктивне поліпшення симптомів, зниження занепокоєння з приводу симптомів при застосуванні соліфенаціну [38]. Дослідники наголошують, що даріфенацін, тропіум, соліфенацін і толтеродин практично не викликають побічні ефекти з боку ЦНС у пацієнтів літнього віку з існуючою деменцією [39]. Це може бути пов'язано з відмінностями у фізико-хімічних властивостях, механізмах впливу і відносному збереженні мускаринового рецептора. Ризик порушень ЦНС становить особливий інтерес для осіб літнього віку і пацієнтів із НСМ на тлі розсіяного склерозу або хвороби Паркінсона [40].

У 12-тижневому дослідженні пероральної суспензії соліфенаціну у дітей із ГСМ віком 5–12 років перевершувала плацебо у збільшенні середнього обсягу сечовипускання, а сам препарат добре переносився, характеризуючись низькою частотою виникнення закреплів та сухості в роті [41].

За даними проведених досліджень, на тлі застосування соліфенаціну в дозі 5 мг і 10 мг на добу кількість епізодів ургентності знижується на 49% і 55% відповідно, число епізодів ургентного нетримання сечі – на 58% і 62% відповідно, частота сечовипускань (на 5 мг на добу) – на 19%, а обсяг виділеної сечі збільшується на 21% (Vesicare, 2005).

З урахуванням високої селективності і доброї переносимості препарату відзначається його висока ефективність при тривалому (до 60 тиж) застосуванні. За результатами дослідження, після 60-тижневого використання соліфенаціну в дозі 5 мг на добу 62,7% пацієнтів стали утримувати сечу, у 43,1% знизилася епізодів ургентності, у 41,8% знизилася частота сечовипускань, 23,1% хворих позбулися ноктурії, лише 4,8% вибули через небажані побічні явища [42].

Відомо, що поєднання агоністу β3-адренорецептора мірабегрону і соліфенаціну може підвищити ефективність лікування ГСМ при одночасному зменшенні побічних ефектів [43]. Додавання 50 мг мірабегрону до 5 мг соліфенаціну додатково зменшувало симптоми ГСМ порівняно з 5 або 10 мг соліфенаціну, що добре переносилося пацієнтами, які страждали нетриманням сечі після початкового введення 5 мг соліфенаціну [44]. Комбінована терапія мірабегроном ефективна і корисна у випадках антихолінергічно-резистентного НСМ [45].

Крім зазначеної вище селективності щодо СМ, важливою властивістю соліфенаціну й інших селективних м-холінолітиків є зручність вживання: 1 раз на добу, що поряд із високою безпекою істотно підвищує прихильність до лікування з боку пацієнтів. Використання сучасних препаратів дає надію на більш ефективне, безпечне і зручне лікування хворих ГСМ.

Отже, соліфенацін є одним з найбільш поширених, безпечних та ефективних препаратів, що застосовують при гіперактивних нейрогенних порушеннях сечовипускання різного генезу та в різному віці хворих.

На сьогодні на фармацевтичному ринку України з'явився препарат від вітчизняного виробника «Київського вітамінного заводу» з діючою речовиною соліфенацін та торговою назвою Нігісем. Враховуючи актуальність молекули, це може бути гарною альтернативою наявним препаратам із групи селективних м-холінолітиків.

Спирidonенко Владимир Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.
E-mail: vspidonenko@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ginsberg D. (2013) The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder // *Am J Manag Care.*;19 (10 Suppl):s191-6.
- Вишневикий Е.Л. (2005) Гиперактивный мочевой пузырь // *Материалы пленума Российского общества урологов.* – Тюмень; 322–351.
- De Sousa A., Kapoor H., Jagtap J., Sen M. (2007) Prevalence and factors affecting enuresis amongst primary school children // *Indian J Urol*; 23: 4: 354–357.
- Dorsher P.T., Mcintosh P.M. (2012) Neurogenic Bladder // *Advances in Urology*; 2012: 816274.
- Hamid R, Averbek MA, Chiang H, Garcia A, Al Mousa RT, Oh SJ, Patel A, Plata M, Del Popolo G. (2018) Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury // *World J Urol.* Oct;36(10):1517-1527.
- Liao L. (2015) Evaluation and Management of Neurogenic Bladder: What Is New in China? // *Int J Mol Sci.* Aug 10;16(8):18580-600.
- Dias ALN, Araújo FF, Cristante AF, Marcon RM, Barros Filho TEP, Letaif OB. (2015) Epidemiology of cauda equina syndrome. What changed until // *Rev Bras Ortop.* 2017 Dec 6;53(11):107-112.
- Морозов В.И. (2009) Сочетание дисфункции висцеральных органов у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // *Педиатрия*, 2007; 6: 35–40.
- Пугачев А.Г. *Детская урология.* – М: ГЕОТАР-Медиа; 832.
- Athanasopoulos A., Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fiftis J. (2003) Combination treatment with an blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*; 169: 2253–2256.
- 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.
- Савченко Н.Е., Мохорт В.А. (1970) Нейрогенные расстройства мочеиспускания. – Мн.: Беларусь, 244 с.
- Морозов В.И., Ахунзянов А.А., Тахаудинов Ш.К., Байбиков Р.С. (2005) Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей (уронефрологические и неврологические аспекты) // *Журн неврол и психиатр*; 7: 58–62.
- Астапенко А.В., Лихачев С.А., Забродец Г.В. (2002) Нейрогенный мочевой пузырь: патогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение // *Белорусский мед. журн.*; 2: 4–6.
- Kroll P, Zachwieja J. (2016) Complications of untreated and ineffectively treated neurogenic bladder dysfunctions in children: our own practical classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Apr;20(7):1229-37.
- Джавад-Заде М.Д., Державин А.М. (1989) Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. – М.: Медицина; 384 с.
- Nevéus T, von Gontard A., Hoebeke P. et al. (2006) The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society // *J Urol*; 176: 314–324.
- Chase J., Austin P., Hoebeke P., McKenna P. (2010) The Management of Dysfunctional Voiding in Children: A Report From the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society // *J Urol*; 183: 1296–1302.
- Stöhrer M., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E. et al. (2003) Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction // *European Association of Urology*
- Лихачев С.А., Строцкий А.В., Забродец Г.В. (2010) Современные аспекты стандартизации терминологии при нейрогенных расстройствах мочеиспускания у больных с поражением спинного мозга // *Медицинские новости.* – №1. – С. 8–14.
- Вишневикий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневикий А.Е. (2001) Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. – М.: ТЕРРА – 96 с.
- Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г.А. Акимова и М.М. Одинака. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 664 с.
- Джавад-Заде М.Д., Державин А.М. (1989) Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. – М.: Медицина. – 384 с.
- Hampel C, Betz D, Burger M, Nowak C, Vogel M. (2017) Solifenacin in the Elderly: Results of an Observational Study Measuring Efficacy, Tolerability and Cognitive Effects // *Urol Int.*;98(3):350-357.
- Stothers L, Tsang B, Nigro M, Lazare D, Macnab A. (2016) An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Spinal Cord.* Dec;54(12):1114-1120.
- Лихачев С.А., Строцкий А.В., Забродец Г.В. (2010) Современные аспекты стандартизации терминологии при нейрогенных расстройствах мочеиспускания у больных с поражением спинного мозга // *Медицинские новости.* – №1. – С. 8–14.
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. (2012) Медикаментозное лечение больных с нейрогенной активностью мочевого пузыря // *Нефрология.* – Т. 16, № 1. – С. 57–62.
- Appel RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. (2001) Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol.* Apr;19(2):141-7.
- Abrams P., Wein A. J. (2000) Introduction: Overactive bladder and its treatments // *Urology.*; Vol. 55 (Suppl 5A): 1-2.
- Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., van Kerrebroeck P., Victor A., Wein A. (2002) The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Subcommittee of ICS // *Neur Urodyn.*; 21: 167-78.
- Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, Govier FE. (2006) Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract.* Aug;60(8):959-66.
- Chilman-Blair K, Bosch JL. (2004) Solifenacin: treatment of overactive bladder. *Drugs Today (Barc).* Apr;40(4):343-53
- Nadeau G, Schröder A, Moore K, Genois L, Lamontagne P, Hamel M, Pellerin E, Bolduc S. (2014) Long-term use of solifenacin in pediatric patients with overactive bladder: Extension of a prospective open-label study. *Can Urol Assoc J.* Mar;8(3-4):118-23.
- Bolduc S, Moore K, Nadeau G, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M. (2010) Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol.* Oct;184(4 Suppl):1668-73.
- Tijnagel MJ, Scheepe JR, Blok BF. (2017) Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. *BMC Urol.* Apr 13;17(1):30.
- Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, Agarwal M, Del Popolo G, Tretter R, Compion G, De Ridder D. (2017) Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn.* Feb; 36 (2): 414-421.
- Hampel C, Betz D, Burger M, Nowak C, Vogel M. (2017) Solifenacin in the Elderly: Results of an Observational Study Measuring Efficacy, Tolerability and Cognitive Effects. *Urol Int.* 2017; 98 (3): 350-357.
- Serels SR, Togli MR, Forero-Schwanhaeuser S, He W. (2010) Impact of solifenacin on diary-recorded and patient-reported urgency in patients with severe overactive bladder (OAB) symptoms. *Curr Med Res Opin.* Oct; 26 (10): 2277-85.
- Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. (2011) Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep.* Oct, 12 (5): 351-7.
- Kay GG, Ebinger U. (2008) Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* Nov; 62 (11): 1792-800.
- Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A, Dahler E, Besuyen R, Sawyer W, Bolduc S, Rittig S. (2017) Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder: Results of a Phase 3 Randomised Clinical Trial. *Eur Urol.* Mar; 71 (3): 483-490.
- Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM (2005) Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol.* Mar;47(3):376-84.
- Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, Newgreen D, Pairedy A, van Maanen R, Ridder A. (2015) Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol.* Mar;67(3):577-88.
- Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroneiro J, Mitcheson D, Herschorn S, Saleem T, Huang M, Siddiqui E, Stölzel M, Herholdt C, MacDiarmid S (2016) BESIDE study investigators. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* Jul; 70 (1): 136-145.
- Wada N, Okazaki S, Kobayashi S, Hashizume K, Kita M, Matsumoto S, Kakizaki H. (2015) Efficacy of combination therapy with mirabegron for anticholinergic-resistant neurogenic bladder: videourodynamic evaluation. *Hinyokika Kyo.* Jan;61(1):7-11.
- Rosario D.J., Cutinha P.E., Chapple C.R. (1996) The effects of single-dose darifenacin on cystometric parameters and salivary flow in patients with urge incontinence secondary to detrusor instability // *Eur Urol.*; 30: 240.

Статья поступила в редакцию 27.09.2019