

Коррекция nocturia у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Мини-обзор и анализ клинических наблюдений

И.А. Тюзиков✉

Медицинский центр «Тандем Плюс», Ярославль, Россия

Аннотация

Цель. Обозначить важность проблемы nocturia при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПЖ), а также обосновать целесообразность и клиническую необходимость назначения пациентам антидиуретической терапии.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы по обозначенной проблеме. Для поиска использованы базы данных PubMed, Embase, eLibrary. Релевантные источники включены в анализ литературы. В пилотное ретроспективное исследование вошли 20 историй болезни пациентов мужского пола в возрасте 58–75 лет с подтвержденным диагнозом доброкачественной гиперплазии ПЖ, которых разделили на 2 группы: стандартного лечения (Тамсулозин Канон) и комбинированной терапии (Тамсулозин Канон + Ноурем®). Оценку суточного диуреза проводили по результатам пробы Зимницкого и индекса ночного объема мочевого пузыря до и после лечения.

Результаты. На фоне стандартной терапии у пациентов уменьшилась выраженность obstructивных и irritативных симптомов, а также улучшился индекс качества жизни ($p < 0,05$). При этом достоверной положительной динамики в вопросе выраженности nocturia не выявлено. В группе комбинированной терапии выраженность симптоматики достоверно снизилась на 53,3%, а индекс качества жизни улучшился на 62,5%. На 1,5 ч в среднем увеличилась продолжительность сна при практически неизменных показателях суточного диуреза.

Заключение. Согласно данным исследования в 65% случаев nocturia вызвана не анатомо-функциональными изменениями в ПЖ и нижних мочевыводящих путях, а ночной полиурией, соответственно, коррекция последней имеет первостепенное значение в лечении nocturia. Единственно верное решение с точки зрения патогенеза – назначение антидиуретической терапии (десмопрессина) в дополнение к приему α_1 -адреноблокатора.

Ключевые слова: nocturia, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ночная полиурия, антидиуретическая терапия, десмопрессин

Для цитирования: Тюзиков И.А. Коррекция nocturia у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Мини-обзор и анализ клинических наблюдений. Consilium Medicum. 2024;26(1):48–54. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202592

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Correction of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Mini-review and analysis of clinical observations

Igor A. Tyuzikov✉

Medical Center "Tandem Plus", Yaroslavl, Russia

Abstract

Aim. To outline the importance of nocturia in benign prostatic hyperplasia (BPH) and justify the feasibility and clinical need for antidiuretic therapy in these patients.

Materials and methods. This article is a literature review. PubMed, Embase, and eLibrary databases were used for the search. Relevant publications were included in the literature review. The pilot study included 20 male patients aged 58–75 years with a confirmed diagnosis of BPH. Patients were divided into two groups: standard therapy (Tamsulosin Canon) and combined therapy (Tamsulosin Canon + Nourim®). Diurnal diuresis was assessed based on the results of the Zimnitsky test and the nocturnal bladder volume index before and after treatment.

Results. During standard therapy, patients had a decrease in the severity of obstructive and irritative symptoms and an improvement in the QoL index ($p < 0,05$). However, there was no significant improvement in nocturia. In the combined therapy group, the severity of symptoms significantly decreased by 53.3%, and the QoL index improved by 62.5%. On average, the sleep duration increased by 1.5 hours with almost unchanged rates of daily diuresis.

Conclusion. The study showed that in 65% of patients, nocturia was caused not by anatomical and functional changes in the prostate and lower urinary tract but by nocturnal polyuria. Its management has a major role in nocturia treatment. The only pathogenesis-based treatment is the antidiuretic therapy (desmopressin) added to the α_1 -blocker.

Keywords: nocturia, benign prostatic hyperplasia, nocturnal polyuria, antidiuretic therapy, desmopressin

For citation: Tyuzikov IA. Correction of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Mini-review and analysis of clinical observations. Consilium Medicum. 2024;26(1):48–54. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202592

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является классическим примером типичной возраст-ассоциированной патологии у мужчин, связанной с возрастным дисбалансом половых стероидных гормонов,

которая характеризуется хроническим прогрессирующим течением. Заболевание имеет сложный мультифакторный патогенез, выраженную стадийность развития от бессимптомной ГПЖ до клинически манифестированной и осложненной ДГПЖ, а с клинической точки зрения прояв-

Информация об авторе / Information about the author

✉Тюзиков Игорь Адамович – проф. PAE, канд. мед. наук, засл. работник науки и образования, врач – уролог-андролог Медицинского центра «Тандем Плюс». E-mail: phoenix-67@list.ru

✉Igor A. Tyuzikov – Cand. Sci. (Med.), Prof. RANH, Medical Center "Tandem Plus". E-mail: phoenix-67@list.ru; ORCID: 0000-0001-6316-9020

Рис. 1. Современные этиопатогенетические факторы ноктурии [11].

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГМП – гиперактивный мочевой пузырь.

ляется в различных нарушениях мочеиспускания, которые объединяют общим термином «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) [1, 2].

Среди различных нарушений мочеиспускания, наблюдаемых у больных с ДГПЖ, особое место занимает ноктурия, которую Комитет Международного общества по удержанию мочи определяет как необходимость вставать ночью 1 раз и более с целью опорожнения мочевого пузыря без учета объема выделяемой мочи при каждом ночном мочеиспускании (НМ) [3]. Ноктурия, с одной стороны, является наиболее ранним и самым тягостным с точки зрения влияния на качество жизни (КЖ) нарушением мочеиспускания, а с другой – достаточно трудно поддается медикаментозной коррекции [4, 5]. Она не имеет четких гендерных характеристик, так как одинаково часто встречается у мужчин и женщин, манифестируя уже в 20–40 лет, частота и степень выраженности достоверно прогрессируют у обоих полов с увеличением возраста, четко коррелируя со многими другими возраст-ассоциированными заболеваниями [6–8].

Согласно статистическим данным только в США ноктурией страдают более 50 млн человек, при этом каждый третий взрослый старше 30 лет совершает по крайней мере два похода в туалет каждую ночь. Примерно 50% всех взрослых старше 65 лет встанут хотя бы 1 раз за ночь, чтобы опорожниться, и примерно у 24–35% наблюдаются два или более эпизода ноктурии за ночь [9].

Ноктурия влияет на общее состояние здоровья и активное функционирование организма в дневное время из-за потери качества и длительности ночного сна, создает повышенный риск падений и травм, снижает КЖ, производительность труда и может даже ухудшать здоровье партнера, чей сон также часто нарушается [10]. Кроме того, существует значительный финансовый аспект, связанный с ноктурией. Так, данное расстройство ежегодно обходится американцам примерно в 62,5 млрд дол. из-за потери производительности и отпуска по болезням, связанным с ноктурией, в первую очередь в результате предотвратимых падений, переломов и травм [11].

Современный патогенез ноктурии является сложным и мультифакторным. В настоящее время выделяют 4 основные группы причин ноктурии [11]:

- 1) связанные с нарушениями сна;
- 2) связанные с ночной полиурией (НП);

3) связанные с суточной (24-часовой) полиурией;

4) связанные с анатомо-функциональными нарушениями в мочевом пузыре.

У большинства пациентов с ноктурией приведенные механизмы часто сочетаются друг с другом (рис. 1).

Таким образом, ноктурия встречается в практике врачей самых разных специальностей, однако по непонятным причинам всех пациентов автоматически отправляют к урологам, что является грубейшей тактической ошибкой. Согласно рис. 1 в механизмах ноктурии «урологический компонент» представлен в основном анатомо-функциональными нарушениями НМП и ПЖ, для лечения которых урологи действительно имеют эффективные профильные препараты, но их эффект на ноктурию до сих пор изучен недостаточно, фармакологические возможности в отношении ликвидации ноктурии остаются весьма скромными, а порой и вовсе неопределенными [12].

Вместе с тем «неурологические компоненты» патогенеза ноктурии (см. рис. 1) требуют участия эндокринологов, кардиологов, неврологов, клинических фармакологов и врачей других смежных специальностей, поскольку ее причинами могут быть нарушения секреции гормонов, регулирующих диурез, бессонница, прием лекарственных препаратов, сердечная недостаточность (СН), а также многие другие заболевания и патологические состояния. Только урологам проблему ноктурии просто не осилить, что объясняется отсутствием у них соответствующих знаний. Смежные специалисты, в свою очередь, зачастую отказывают пациентам с ноктурией в консультации и лечении, поскольку тоже не владеют актуальной информацией по современным принципам коррекции ноктурии, считая, что все, что связано с плохим мочеиспусканием, – это прерогатива только уролога. Получается замкнутый круг, по которому ходят наши пациенты, длительное время не получая не только какого-либо лечения, но и даже простого консультирования хотя бы в рамках поведенческой терапии [12].

Наиболее частым механизмом ноктурии, в том числе у мужчин с ДГПЖ, является НП, которая встречается у 80–90% пациентов и определяется как избыточная продукция мочи в ночное время, составляющая более 20% общего 24-часового объема мочи у молодых или более 33% у пожилых людей. НП обычно сопровождается пропорциональ-

ное снижение суточной выработки мочи, что приводит к нормальному 24-часовому общему объему мочи. Другим определением НП является ночной диурез (НД) >90 мл/ч или >6,4 мл/кг массы тела [11]. НП как основной механизм ноктурии чаще встречается именно у пожилых пациентов, у которых уже потенциально может быть диагностировано возраст-ассоциированное увеличение ПЖ (ДГПЖ), а также выявлено множество экстраурологических причин для усиления НД (застойная СН, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей и периферические отеки вследствие этих нозологий, обструктивное апноэ во время сна, вечерний прием диуретиков и т.д.) [11].

Ключевая роль в патогенезе НП как важнейшего механизма ноктурии принадлежит гормонам: предсердному натрийуретическому пептиду, вырабатываемому в кардиомиоцитах предсердий, являющемуся, по сути, физиологическим антагонистом альдостерона, и аргинин-вазопрессину (вазопрессину, или антидиуретическому гормону – АДГ), вырабатываемому сопряженно с окситоцином нейросекреторными нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса с последующим накоплением в задней доле гипофиза (нейрогипофизе), рецепторы к которому представлены V1A-, V1B- и V2-подтипами и расположены в канальцах почек, а также во многих других органах [13, 14].

Вазопрессин (АДГ) усиленно секретируется при снижении осмоляльности плазмы и низком артериальном давлении, увеличивает проницаемость и всасывание воды в канальцах почек, уменьшая, соответственно, диурез. Нарушение ночной секреции АДГ, при котором у пациентов с ноктурией выявлено снижение его уровня в ночное время (сопряженно с мелатонином эпифиза), является распространенной этиологической причиной НП и/или нарушений сна, особенно у лиц старшего и пожилого возраста, у которых нередко имеются оба патологических состояния, поскольку с возрастом секреция вазопрессина и мелатонина уменьшается [15]. В этой связи антидиуретическая терапия, или назначение синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина, является рекомендованным и высокодоказательным методом фармакотерапии пациентов с НП вследствие различных заболеваний [16, 17].

Десмопрессин – синтетический аналог АДГ, обладающий антидиуретическим эффектом за счет усиления реабсорбции воды в почках, селективный агонист вазопрессиновых рецепторов подтипа V2, сохраняющий антидиуретические свойства вазопрессина при практически полном отсутствии вазопрессорной активности. Важное преимущество десмопрессина – его выраженное и продолжительное антидиуретическое действие при отсутствии вазопрессорного эффекта. Активность гормона зависит не только от его концентрации, но и от сродства к рецепторам-мишеням. Количество доступных рецепторов может различаться у пациентов и изменяться с течением времени. Причиной индивидуальной чувствительности к терапии могут быть и генетические различия в базальном уровне АДГ плазмы. Хорошо известно, что с возрастом снижается высвобождение эндогенного АДГ. Иными словами, пожилые пациенты с несхарным диабетом должны реагировать на более низкие дозы десмопрессина, в отличие от более молодых людей [17].

Для больных первичной формой энуреза применение десмопрессина фактически является 1-й линией фармакотерапии, причем принимать его рекомендуют как при наличии НП, так и без нее. У больных первичным энурезом эффективность десмопрессина зависит от дозы препарата и составляет, по разным оценкам, 50–75%. Эффективность лечения выше у пациентов, у которых НД превышает функциональную емкость мочевого пузыря. При эффективности десмопрессина необходимо информировать пациентов о важности длительного его приема и высоком риске (до 75%)

рецидивирования заболевания после прекращения лечения [18].

Основное условие успеха лечения десмопрессином центрального несхарного диабета – купирование таких симптомов заболевания, как избыточная жажда и полиурия [19]. Не следует рассматривать в качестве целей лечения достижение референсных интервалов лабораторных показателей, поскольку не у всех пациентов с центральным несхарным диабетом на фоне отсутствия клинических проявлений заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность плотности мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.). Потребность в десмопрессине у пациентов с центральным несхарным диабетом не зависит от параметров водного обмена, таких как объем выделенной/выпитой жидкости, уровень натрия/осмоляльность крови, а также от демографических показателей или индекса массы тела. Величина антидиуретического эффекта ограничена собственной концентрационной способностью почек человека, которая у пациентов с несхарным диабетом снижена вследствие предшествующего дефицита АДГ, однако величина осмотического градиента почек существенно варьирует у разных людей. При снижении потребности в десмопрессине вследствие высокой чувствительности пациента к терапии важно не допустить развития водной интоксикации, которая может быть опасной и даже привести к летальному исходу. При выписке пациента необходимо провести строгий инструктаж, в частности, рассказать о том, что прием жидкости должен осуществляться только при жажде, количество выпитой за один прием жидкости не должно превышать 300 мл, а также следует обсудить с ним возможность отсрочки последующей дозы препарата до возникновения симптомов жажды. Пациенты с адипическим несхарным диабетом нуждаются в строгом мониторинге клинического состояния и параметров водно-электролитного баланса, назначении фиксированных доз десмопрессина, а также в адекватном восполнении жидкости. Следует помнить о том, что отмена препарата может вызвать синдром полиурии-полидипсии [19].

Рассмотрим взятый из литературы клинический случай пациента с центральным несхарным диабетом со снижением потребности в терапии десмопрессином, что выявлено спустя годы после манифестации заболевания и лечения постоянными дозами препарата [20]. У него диагностировали несхарный диабет и инициировали терапию десмопрессином в виде назальных капель (Адиуретин) по 2 капли интраназально 2 раза в сутки. Спустя несколько лет пациент переведен на сублингвальную форму десмопрессина в эквивалентной по клинической активности суточной дозировке 120 мкг. За последние годы отмечает значительное изменение самочувствия, связанное с уменьшением потребности в препарате, что стало показанием для госпитализации с целью подтверждения ремиссии несхарного диабета. Приведенный клинический случай примечателен тем, что через многие годы после манифестации заболевания потребность в препарате снизилась до 15 мкг/сут. Отмечены отсутствие симптомов несхарного диабета при приеме столь низкой дозы препарата и вместе с тем усиление полиурии при попытке полной отмены десмопрессина [20].

Десмопрессин активен 8–12 ч, в течение которых он оказывает постоянное антидиуретическое действие, следовательно, выведение излишней жидкости затруднено. Во избежание водной интоксикации следует ограничивать объем потребляемой жидкости. Механизм развития водной интоксикации включает в себя задержку воды в почках и увеличение внеклеточной жидкости, что компенсируется повышенной экскрецией натрия с мочой. Сочетание задержки воды и экскреции натрия приводит к гипонатриемии.

Риски развития побочных эффектов десмопрессина в виде гипонатриемии и задержки жидкости в организме особенно характерны для пациентов старше 65 лет. Для снижения риска развития осложнений рекомендуют начинать лечение с минимальной суточной дозы 0,1 мг, которую затем можно последовательно увеличить до 0,2 и 0,4 мг/сут. Необходимо также контролировать уровень натрия в сыворотке крови. Для своевременного выявления гипонатриемии у больных из группы риска рекомендуют поэтапно определять уровень электролитов в сыворотке крови: сразу, через 3 дня после начала терапии, через 1 нед, а затем каждые 1–3 мес.

В настоящее время в США и большинстве стран Европы одобрены две лекарственные формы десмопрессина для лечения больных энурезом – таблетки для обычного перорального применения и таблетки, диспергируемые в ротовой полости (ODT), произведенные по технологии F-MELT. Приведенные две формы клинически биоэквивалентны в дозах 200/400 мкг для обычных таблеток и 120/240 мкг для таблеток ODT и обладают сходным антидиуретическим эффектом у больных первичным энурезом. В нескольких клинических исследованиях показано, что таблетки ODT 120/240 мкг при лечении больных энурезом не только не уступают по эффективности обычным таблеткам в биоэквивалентных дозах 200/400 мкг, но и по ряду показателей превосходят их [21–23].

У значительного числа больных при приеме ODT отмечены большая концентрационная способность почек и меньший объем диуреза. Возможно, высокая биодоступность десмопрессина в форме ODT объясняется абсорбцией препарата в слизистой ротовой полости, что исключает его взаимодействие с содержимым желудочно-кишечного тракта. В исследовании K. Juul и соавт. (2013 г.) показано, что назначение десмопрессина в форме ODT эффективно даже при безуспешном использовании обычных таблеток десмопрессина [24]. Десмопрессин усиливает обратное всасывание при нейрогенной дисфункции НМП [14]. Кроме того, он увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Структурные изменения в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью приводят к менее выраженному действию десмопрессина на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с природным вазопрессином, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов. В отличие от природного вазопрессина он действует более длительно и не вызывает повышения артериального давления. Однако не следует использовать десмопрессин у пациентов, принимающих диуретики, или при застойной СН. Женщины более чувствительны к десмопрессину, чем мужчины, соответственно, у них терапию следует начинать с более низкой дозы [25].

Десмопрессин актуален и как основной препарат для лечения большинства форм болезни Виллебранда, при которой внутривенно, подкожно или интраназально вводят синтетический производный гормон вазопрессина (DDAVP, десмопрессин, адиуретин-SD) [26]. Десмопрессин повышает концентрацию фактора Виллебранда и активность фактора свертывания крови VIII путем их высвобождения из эндотелиальных клеток, а также является I-й линией терапии для пациентов с легкой формой данной болезни. Для лечения I, IIA, IIM, IIN типов болезни Виллебранда применяют десмопрессин (стимулирует выход фактора Виллебранда в кровяное русло), PIB типа – концентрат VIII плазменного фактора, III типа – концентрат VIII плазменного фактора + десмопрессин. Повторное введение десмопрессина в течение 48 ч вызывает истощение запасов фактора Виллебранда и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение) и отсутствию адекватного ответа при последующем назначении [26]. В настоящее

время в России отсутствует зарегистрированный препарат десмопрессина для лечения болезни Виллебранда. Десмопрессин используют и в терапии аномальных маточных кровотечений при наследственных геморрагических заболеваниях [27].

Долгое время единственным показанием к назначению десмопрессина оставался несахарный диабет, однако в последнее десятилетие спектр его показаний расширен. Десмопрессин рекомендован многими научными сообществами и Кокрановским обзором для лечения НП у мужчин и женщин старшего и пожилого возраста [1, 28, 29]. Однако в нашей стране по приведенным показаниям препарат до сих пор назначается незаслуженно редко, хотя рутинная клиническая практика демонстрирует патогенетическую целесообразность, высокую эффективность и безопасность назначения десмопрессина у больных с ДГПЖ с превалированием в клинической картине ноктурии, о чем свидетельствует представленный далее анализ собственных клинических наблюдений.

Анализ собственных клинических наблюдений (пилотное исследование)

Цель пилотного ретроспективного исследования – сравнение клинической эффективности стандартной терапии α_1 -адреноблокатором (тамсулозин) и комбинированной терапии с дополнительным назначением антидиуретической терапии (десмопрессин) при лечении ноктурии у больных с ДГПЖ. В исследовании приняли участие 20 мужчин с ДГПЖ в возрасте 58–75 лет (средний возраст – $64,4 \pm 4,3$ года). Все пациенты подписали информированное согласие на использование результатов в научных целях. Количественную оценку выраженности СНМП проводили с помощью опросника Международной системы оценки симптомов и КЖ при заболеваниях ПЖ (IPSS – QL) и дневника мочеиспусканий (в течение 3 дней) до и после лечения. Оценка суточного диуреза проводили по результатам пробы Зимницкого с дальнейшим расчетом индекса ноктурии (ИН), индекса НП (ИНП) и индекса ночного объема мочевого пузыря (ИНОМП) до и после лечения. $ИН = \text{объем ночной мочи} / \text{максимальный выделенный объем}$ (если $ИН > 1$, то имеется НП и/или снижение емкости мочевого пузыря в ночные часы). $ИНП = \text{объем мочи в ночные часы} / \text{суточный диурез}$ (если $ИНП > 35\%$, то имеется НП). $ИНОМП = \text{количество НМ} - \text{предполагаемое число НМ}$ (если $ИНОМП > 0$, то ночная емкость мочевого пузыря меньше максимально выделенного объема). Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование мочевого пузыря и ПЖ с определением объема ПЖ и остаточной мочи по стандартной методике. Уровень натрия крови у всех пациентов находился в пределах нормальных значений.

Пациентов разделили на 2 группы, в которых они получали следующее лечение: группа 1 ($n=10$) – стандартную монотерапию лекарственным препаратом Тамсулозин Канон (тамсулозин) по 0,4 мг 1 раз в сутки утром; группа 2 ($n=10$) – комбинированную терапию в составе Тамсулозин Канон по 0,4 мг 1 раз в сутки утром и Ноурем® (десмопрессин) по 0,1 мг 1 раз в сутки на ночь. Длительность терапии в обеих группах составила 6 мес.

При исследовании суточного диуреза и НД установлено, что у всех 20 пациентов обеих групп ноктурия присутствовала как наиболее значимое беспокойство и наиболее тяжело переносимое состояние по сравнению с дневной поллакиурией. При этом в обеих группах основной «неурологической» причиной ноктурии стала не диагностированная ранее НП, выявленная на основании расчетных индексов у 6/10 (60,0%) больных группы 1 и у 7/10 (70,0%) пациентов группы 2.

Сравнительные результаты лечения обеих групп представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Результаты стандартной терапии больных с ноктурией на фоне ДГПЖ (n=10)

Показатель	Исходно до лечения	Через 6 мес	p
НД, мл	710±130	650±90	>0,05
Суточный диурез, мл	1570±150	1620±340	>0,05
Симптоматика по IPSS, баллы	13,5±3,0	8,5±1,4	<0,05
Индекс КЖ, баллы	4,5±0,9	2,6±0,7	<0,05
Число НМ	2,8±1,2	1,9±0,2	>0,05
ИН, у.е.	2,5±1,3	2,1±0,4	>0,05
ИНП, у.е.	44,6±8,2	39,2±5,6	>0,05
ИНОМП, у.е.	1,5±0,5	1,0±0,2	>0,05
Длительность сна до первого пробуждения, мин	120±40	145±35	>0,05
Объем простаты, см ³	57±9	59±11	>0,05
Количество остаточной мочи, мл	46±10	38±10	>0,05

Таблица 2. Результаты комбинированной терапии больных с ноктурией на фоне ДГПЖ (n=10)

Показатель	Исходно до лечения	Через 6 мес	p
НД, мл	705±167	325±45	<0,05
Суточный диурез, мл	1670±260	1690±340	>0,05
Симптоматика по IPSS, баллы	15,5±4,6	7,5±3,2	<0,05
Индекс КЖ, баллы	4,5±0,9	1,6±0,3	<0,05
Число НМ	2,8±1,2	1,2±0,2	<0,05
ИН, у.е.	2,5±1,3	0,9±0,4	<0,05
ИНП, у.е.	46,6±7,2	26,2±5,6	<0,05
ИНОМП, у.е.	1,8±0,5	0,7±0,2	<0,05
Длительность сна до первого пробуждения, мин	100±40	185±35	<0,05
Объем простаты, см ³	54±8	56±8	>0,05
Количество остаточной мочи, мл	46±10	24±10	<0,05

Как следует из табл. 1, на фоне стандартной терапии у больных группы 1 достоверно уменьшилась выраженность общей симптоматики и улучшился индекс КЖ ($p<0,05$), однако данные позитивные изменения касались в основном дневных obstructивных и irritативных симптомов. При этом достоверных позитивных изменений суточного диуреза и НД, показателей ИН, ИНП, ИНОМП, количества НМ (выраженности ноктурии) и длительности сна до первого пробуждения в группе 1 не наблюдали ($p>0,05$), что свидетельствует о достаточно низкой клинической эффективности стандартной терапии α_1 -адреноблокатором НП как основного механизма ноктурии у больных с ДГПЖ.

Напротив, в группе 2 в результате проведенного комбинированного лечения выраженность симптоматики по опроснику Международной системы оценки симптомов и качества жизни при заболеваниях ПЖ достоверно снизилась на 53,3% (за счет уменьшения ноктурии), индекс КЖ улучшился на 62,5%, а объем остаточной мочи уменьшился в среднем в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). При этом достоверно снизились ИН – в среднем на 50%, ИНП – в 1,8 раза, а ИНОМП достоверно увеличился в 1,3 раза ($p<0,05$), что привело к достоверному уменьшению НД и частоты ноктурии, а также к увеличе-

нию продолжительности ночного сна в среднем на 1,5 ч по сравнению с исходными показателями ($p<0,05$) при практически неизменных показателях суточного диуреза ($p>0,05$). При использовании препаратов в указанных терапевтических дозах не выявлено побочных эффектов, которые бы потребовали их отмены.

Обсуждение

Анализ собственных клинических наблюдений убедительно показал, что в среднем в 65% случаев ноктурия у больных с ДГПЖ обусловлена не анатомо-функциональными изменениями в НМП и ПЖ, а НП, которую редко выявляют и, соответственно, не корректируют, что и является основной причиной неэффективности стандартной терапии СНМП/ДГПЖ в отношении симптома НМ. При этом эффективность α_1 -адреноблокаторов в отношении купирования дневных СНМП/ДГПЖ является достаточно высокой. Однако если на первый план симптоматики выходит ноктурия, то единственным патогенетическим методом фармакологической коррекции в данной клинической ситуации является дополнительное к α_1 -адреноблокатору назначение антидиуретической терапии (десмопрессина). Приведенный режим представляется эффективным и безопасным видом комбинированного лечения по сравнению с традиционно рекомендованными лекарственными препаратами.

Единственным отечественным десмопрессином, производимым в 2 лекарственных формах – обычные пероральные таблетки и сублингвальные таблетки ODT, является Ноурем® (производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн»). Каждая форма выпуска Ноурема содержит две дозировки: 0,1 и 0,2 мг – для таблеток, 60 и 120 мкг – для таблеток подъязычных. Сублингвальная форма имеет большую биодоступность и более длительный антидиуретический эффект благодаря уникальной системе вспомогательных компонентов F-MELT (тип C). Преимущества сублингвальной формы – быстрое всасывание, отсутствие необходимости запивать водой, стабильная фармакокинетика, высокая биодоступность (на 60% выше, чем у стандартной пероральной формы) и продолжительный антидиуретический эффект. Фармакокинетические характеристики сублингвальной формы позволяют использовать меньшие дозы десмопрессина по сравнению с его пероральной таблетированной формой, что уменьшает риск развития гипонатриемии. У пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта или нарушениями когнитивной функции предпочтительна таблетированная пероральная форма препарата. Исследования фармакокинетики стандартных и сублингвальных таблеток Ноурема свидетельствуют о его полной биоэквивалентности оригинальному препарату. При приеме внутрь десмопрессин характеризуется низкой биодоступностью (1–5%), которая еще снижается на 40% при приеме с пищей, в связи с чем его нужно принимать натощак с выдерживанием интервала до приема пищи 30–40 мин или через 2 ч после еды, что не всегда удобно для пациентов. Начальная доза составляет 0,1 мг 2–3 раза в сутки, далее врачи подбирают ее в зависимости от потребностей пациента, в среднем назначая 0,1–0,2 мг 2–3 раза в сутки. Сублингвальная форма рассасывается под языком, препарат не требуется запивать водой, а для оптимизации всасывания необходимо выдержать 150-минутный интервал перед приемом пищи. Начальная доза составляет 60 мкг в 2–3 приема, а средняя доза – 60–960 мкг/сут.

Заключение

Мини-обзор литературы и результаты анализа собственных клинических наблюдений показали, что игнорирование роли НП в патогенезе ноктурии у больных с ДГПЖ является основной причиной неэффективности

стандартного лечения СНМП/ДГПЖ, предпринимаемого для коррекции как дневной поллакии, так и ноктурии. Если на фоне такой терапии удастся нивелировать дневные СНМП/ДГПЖ, то она практически неэффективна у больных, которые имеют жалобы на ноктурию, потому что ее патогенез связан не с анатомо-функциональными изменениями в НМП и ПЖ, что характерно для подавляющего большинства СНМП при ДГПЖ, а с повышением НД, что и приводит к клиническим проявлениям, которые мы называем ноктурией. При этом не следует забывать о том, что именно ноктурия является наиболее тягостным видом нарушения мочеиспускания (вернее, с учетом ранее сказанного, – нарушения мочеобразования) не менее чем у 65% больных с ДГПЖ, а также без нее, однако данный факт в своей клинической практике урологи зачастую не учитывают, а потому терпят фармакотерапевтические неудачи. Патогенетический путь к решению проблемы ноктурии у больных с ДГПЖ – своевременное выявление НП и дополнительное назначение десмопрессина как эффективного и безопасного препарата.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that there is no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

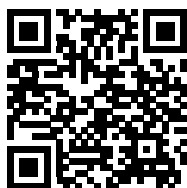
Литература / References

1. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2023.
2. Резолюция по итогам Экспертного Совета по проблемам дифференцированного подхода к терапии СНМП. *Урология*. 2019;4:6-8 [Rezoliutsiia po itogam Ekspertnogo Soveta po problemam differentsirovannogo podkhoda k terapii SNMP. *Urologiya*. 2019;4:6-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2019.4.6-8
3. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int*. 2002;90(Suppl. 3):11-5. DOI:10.1046/j.1464-410x.90.s3.3.x
4. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., и др. Патогенез, комплексная диагностика и патогенетическая терапия ноктурии. *Клиническая нефрология*. 2014;6:45-57 [Tyuzikov IA, Kalinchenko SY, Vorslov LO, et al. Pathogenesis, complex diagnosis and pathogenetic therapy of nocturia. *Clinical Nephrology*. 2014;6:45-57 (in Russian)].
5. Weiss JP, Everaert K. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology*. 2019;133S:24-33. DOI:10.1016/j.urology.2019.09.022
6. Fu Z, Wang F, Dang X, Zhou T. The association between diabetes and nocturia: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:924488. DOI:10.3389/fpubh.2022.924488
7. Van Merode NAM, Dawson S, Coulthard E, et al. Assessment and Treatment of Nocturia in Neurological Disease in a Primary Care Setting: Systematic Review and Nominal Group Technique Consensus. *Eur Urol Focus*. 2022;8(1):33-41. DOI:10.1016/j.euf.2021.12.012
8. Rahman SN, Cao DJ, Monaghan TF, et al. Phenotyping the Association between Nocturia and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;205(6):1577-83. DOI:10.1097/JU.0000000000001433
9. Leslie SW, Sajjad H, Singh S. Nocturia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
10. Nguyen LN, Randhawa H, Nadeau G, et al. Canadian Urological Association best practice report: Diagnosis and management of nocturia. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(7):E336-49. DOI:10.5489/cuaj.7970

11. Akhavadeghan H, Locke JA, Stothers L, Kavanagh A. A comprehensive review of adult enuresis. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(8):282-7. DOI:10.5489/cuaj.5485
12. Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Современные тренды фармакотерапии noctурии. *Фармакология и фармакотерапия*. 2022;1:42-53 [Grekov EA, Tyuzikov IA, Smirnov AV. Modern trends in nocturia pharmacotherapy. *Pharmacology&Pharmacotherapy*. 2022;1:42-53 (in Russian)]. DOI:10.46393/27132129_2022_1_42
13. Feldstein CA. Nocturia in arterial hypertension: a prevalent, underreported, and sometimes underestimated association. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(1):75-84. DOI:10.1016/j.jash.2012.12.004
14. Peyronnet B, Brucker BM, Michel MC. Lower Urinary Tract Symptoms: What's New in Medical Treatment? *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):17-24. DOI:10.1016/j.euf.2018.04.005
15. Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *BJU Int*. 2018;122(4):549-59. DOI:10.1111/bju.14183
16. Chung E. Desmopressin and nocturnal voiding dysfunction: Clinical evidence and safety profile in the treatment of nocturia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):291-8. DOI:10.1080/14656566.2018.1429406
17. Przydacz M, Chlosta M, Dudek P, et al. Desmopressin treatment for nocturia caused by nocturnal polyuria: practical guidelines. *Cent European J Urol*. 2020;73(4):498-505. DOI:10.5173/cej.2020.0283
18. Harris J, Lipson A, Dos Santos J. Evaluation and management of enuresis in the general paediatric setting. *Paediatr Child Health*. 2023;28(6):362-76. DOI:10.1093/pch/pxad023
19. Mutter CM, Smith T, Menze O, et al. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. *Cureus*. 2021;13(2):e13523. DOI:10.7759/cureus.13523
20. Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и тактика ведения пациента с центральным несахарным диабетом на примере клинического случая. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(5):39-44 [Katamadze NN, Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and tactics of managing a patient with central diabetes insipidus on the example of a clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):39-44 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl13103
21. Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*. 2013;190(3):958-64. DOI:10.1016/j.juro.2013.02.037
22. Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*. 2013;190(3):965-72. DOI:10.1016/j.juro.2012.12.112
23. Goessaert AS, Everaert K, Hoebeke P, Vande Walle J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Disintegrating Tablet of Desmopressin in Adults with Nocturnal Polyuria: A Pilot Study. *Adv Ther*. 2015;32(9):799-808. DOI:10.1007/s12325-015-0247-8
24. Juul KV, Klein BM, Nørgaard JP. Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(4):363-70. DOI:10.1002/nau.22306
25. Juul KV, Klein BM, Sandström R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300(5):F1116-22. DOI:10.1152/ajprenal.00741.2010
26. Beltran A, Jaramillo AP, Vallejo MP, et al. Desmopressin as a Treatment in Patients With Von Willebrand Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(8):e44310. DOI:10.7759/cureus.44310
27. Al Arashi W, Romano LGR, Leebeek FWG, et al. Desmopressin to prevent and treat bleeding in pregnant women with an inherited bleeding disorder: a systematic literature review. *J Thromb Haemost*. 2024;22(1):126-39. DOI:10.1016/j.jtha.2023.09.021
28. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1. Ссылка активна на 23.08.2023 [Dobrokachestvennaja giperplazija predstatel'noi zhelezy: klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1. Accessed: 23.08.2023 (in Russian)].
29. Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD012059. DOI:10.1002/14651858.CD012059.pub2

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU