

Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция)

П.И.Раснер[✉], Д.Ю.Пушкар

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В последние годы наметилась тенденция, в рамках которой в основе выбора оптимальной лечебной тактики лежит анализ жалоб конкретного пациента с учетом его индивидуальных ожиданий от этого лечения. Внедрение в широкую практику некоторых элементов искусственного интеллекта, в частности валидированных опросников, экспертных систем и номограмм, значительно облегчает диагностику. Статистический анализ предъявляемых больными жалоб свидетельствует об очевидно большей распространенности проблем фазы накопления, что, вероятно, является следствием наличия у многих из пациентов гиперактивности мочевого пузыря, симптомы которого присутствуют у 8–16% взрослого населения Европы и у 60% больных с выраженной инфравезикальной обструкцией. Медикаментозная терапия симптомов нижних мочевых путей (СНМП) фазы накопления может проводиться в режиме монотерапии, ступенчато или в формате комбинированного назначения препаратов с разным механизмом действия. Основой такой терапии являются α -адреноблокаторы, М-холинолитики и появившиеся недавно агонисты β_3 -адренорецепторов. Столь широкое многообразие вариантов лечения позволяет подойти индивидуально к каждому больному и обеспечивает высокую вероятность излечения от СНМП.

Ключевые слова: расстройство мочеиспускания, симптомы нижних мочевых путей, заболевания предстательной железы, гиперактивный мочевой пузырь.

[✉]dr.rasner@gmail.com

Для цитирования: Раснер П.И., Пушкар Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 30–36.

Lower urinary tract symptoms: drug treatment accumulation phase symptoms (clinical lecture)

P.I.Rasner[✉], D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

In recent years, there has been a trend in which the basis for selection of the optimal treatment strategy is the analysis of the specific complaints of the patient, taking into account their individual expectations from this treatment. The introduction of the wide practice of some elements of artificial intelligence, such as validated questionnaires, expert systems and nomograms, greatly facilitates the diagnosis. Statistical analysis of the requirements of patient complaints indicates obviously a greater prevalence of the accumulation phase problems, which is probably a consequence of the fact that many of the patients overactive bladder symptoms is present 8–16% of the adult population in Europe and 60% of patients with severe bladder outlet obstruction. Drug therapy of lower urinary tract symptoms (LUTS) accumulation phase may be carried out as monotherapy, or in combination stepwise prescribing a format with a different mechanism of action. The basis of such therapy are α -blockers, anticholinergics M and recently appeared the β_3 -adrenergic receptor agonists. Such a wide variety of treatment options allows an individual approach to each patient and provides a high probability of getting rid of LUTS.

Key words: dysuria, lower urinary tract symptoms, prostate disease, overactive bladder.

[✉]dr.rasner@gmail.com

For citation: Rasner P.I., Pushkar D.Yu. Lower urinary tract symptoms: drug treatment accumulation phase symptoms (clinical lecture). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 30–36.

Введение

Широкое внедрение принятых в англоговорящем мире медицинских терминов и определений является одним из условий интеграции нашей медицины в мировую систему здравоохранения. Вряд ли найдутся противники такой интеграции. Обратной стороной этого процесса становится большое количество прямых заимствований терминологии, звучание которых в случае буквального перевода не всегда благозвучно и логично. Это в полной мере можно отнести к термину, объединяющему огромное разнообразие разных расстройств мочеиспускания у пациентов обоего пола, – «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Очевидно, что у «мочевых путей» не может быть никаких «симптомов», но этот термин является общепризнанным и постепенно становится привычным и для русскоязычной аудитории.

Объединение этих расстройств в одну группу обусловлено общностью симптоматики многих заболеваний предстательной железы (ПЖ), мочевого пузыря и уретры. В последние годы наметилась тенденция, в рамках которой в основе выбора оптимальной лечебной тактики лежит анализ жалоб конкретного пациента с учетом его индивидуальных ожиданий от этого лечения. С другой стороны, многообразие вариантов медикаментозной терапии формирует определенный утилитарный подход в их назначении – определенная группа препаратов эффективна в устранении определенных симптомов заболевания, зачатую вне зависимости от механизма их возникновения.

В основе индивидуализации схемы лечения лежат тщательное обследование и уточнение беспокоящих больного расстройств. В этой статье мы коснемся проблемы терапии СНМП у мужчин. Наиболее частыми нозологиями у этой категории пациентов являются доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), рак ПЖ (РПЖ), инфекционные заболевания, нейрогенные расстройства мочеиспускания, стриктуры уретры и новообразования мочевого пузыря. Алгоритм обследования должен помочь уточнить диагноз, причем если инфекционные заболевания или РПЖ обнаруживаются благодаря определенным диагностическим тестам, то гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), например, является диагнозом исключения.

В данной статье мы не ставим перед собой задачу дублировать рекомендации Российского общества урологов и ограничимся кратким перечислением необходимых элементов обследования пациента с расстройством мочеиспускания. Красноугольным камнем диагностики является подробный анализ жалоб больного. Для удобства понимания все жалобы в соответствии с современными представлениями стратифицируются на три группы – расстройства фазы накопления, расстройства фазы опорожнения и постмиктурные расстройства. К первым относятся увеличение частоты мочеиспусканий, наличие императивных позывов, ноктурия (ночная полиактурия), urgentное недержание мочи. Ко вторым следует отнести вялую струю мочи, разбрызгивание струи, прерывание

струи, задержку и необходимость натуживания в начале мочеиспускания и капельное окончание микции. К постмиктурическим симптомам относятся постмиктурическое подкапывание и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Нетрудно заметить, что первая группа симптомов связана в основном с нарушением накопительной функции мочевого пузыря, в то время как вторая группа может быть обусловлена как нарушением сокращения детрузора, так и инфравезикальной обструкцией (ИВО). Это условное деление СНМП помогает врачу при первичном осмотре выявить превалирующую симптоматику. СНМП разнообразны и неспецифичны, кроме того, специалисты различного уровня подготовки трактуют их по-разному. Внедрение в широкую практику некоторых элементов искусственного интеллекта, в частности экспертных систем и номограмм, значительно облегчает диагностику [1].

Методы обследования

Жалобы пациентов выявляют и анализируют с помощью опросника International Prostate Symptom Score (IPSS), который обладает высокой специфичностью (79%) и чувствительностью (83%) [2]. Следует особо отметить отсутствие корреляции между интенсивностью жалоб больных, объективной выраженностью расстройств мочеиспускания и размерами ПЖ [1]. Большой диагностической ценностью обладает «дневник регистрации качества и частоты мочеиспусканий», который заполняется пациентом в течение 3 сут и включает информацию о времени каждого мочеиспускания, объеме выделенной мочи, объеме и характеристике потребляемой жидкости, наличии urgentных позывов к мочеиспусканию, эпизодов недержания мочи и необходимости прерывать сон для опорожнения мочевого пузыря. Дневник прост в заполнении, не требует материальных затрат и предоставляет врачу наиболее полную клиническую картину заболевания, позволяя уточнить жалобы больного, например, отличить никтурию (преобладание ночного диуреза над дневным) от ноктурии (ночная поллакиурия) [3].

Пальцевое ректальное исследование ПЖ позволяет определить ее примерный размер, консистенцию и болезненность при пальпации, а также тонус сфинктера прямой кишки. Наличие асимметрии ПЖ, участков уплотнения, зон хрящевидной консистенции является основанием для дополнительного обследования, цель которого – исключение РПЖ. Нарушение тонуса сфинктера прямой кишки может свидетельствовать о неврологической этиологии расстройств мочеиспускания [1].

Лабораторные методы обследования ограничиваются общим анализом мочи, клиническим анализом крови, определением концентрации креатинина и уровня общего простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Последний анализ выполняется в рамках скрининга на РПЖ ежегодно по достижении мужчиной возраста 45–50 лет.

Инструментальные методы исследования должны включать трансабдоминальное (иногда дополнительно и трансректальное) ультразвуковое исследование, определение остаточной мочи и урофлоуметрию. В отдельных случаях, когда это необходимо, список может быть дополнен комплексным уродинамическим исследованием, цистоскопией, компьютерной томографией, уретрографией и прочими методами лучевой диагностики [1].

В результате этого обследования врач должен оценить, насколько увеличена ПЖ, сформировать представление о вероятности наличия и выраженности ИВО и, главное, получить представление о том, что более всего беспокоит пациента и нарушает его качество жизни (КЖ). Ответы именно на эти вопросы позволят в дальнейшем подобрать адекватное лечение. Многообразие расстройств мочеиспускания компенсируется большим списком возможных вариантов терапии. Оценивая распространенность тех или иных жалоб, мы обращаемся к данным эпидемиологического исследования EPIC, опубликованного D.Irwin и соавт. в журнале «European Urology» в 2006 г. [4]. В исследовании приняли участие 19 165 мужчин и женщин старше 18 лет из Канады, Германии, Италии, Швеции и Великобритании. Из приведенной ниже таблицы очевидно, что, несмотря на возрастные различия, среди всех симптомов преобладали расстройства фазы накопления (51,3%). Симптомы расстройства фазы опорожнения присутствовали у 23,5% больных, постмиктурические симптомы – 16,9%. В общем СНМП разной степени выраженности присутствовали у 62,5% респондентов [4].

Эти данные свидетельствуют в пользу того, что большинству пациентов именно расстройства фазы накопления причиняют наибольшее беспокойство, а не снижение скорости мочеиспускания или другие симптомы. В 1997 г. в статье T.Peters и соавт. указывается, что порядка 70–75% мужчин страдают от ирритативных дизурических расстройств (термин, уступивший место понятию расстройств фазы накопления), которые причиняют им большее беспокойство, чем жалобы, напрямую связанные с ИВО [5].

Лечение

Если мы сформулируем показания к трем основным лечебным тактикам при ДППЖ, то они будут звучать следующим образом:

- Динамическое наблюдение показано пациентам, у которых СНМП выражены не сильно, не снижают КЖ и уровень социальной активности. Обычно такая ситуация ассоциирована с суммарным баллом по шкале IPSS не более 7 и отсутствием остаточной мочи.
- Оперативное лечение показано больным с выраженной симптоматикой, вовлечением в процесс верхних мочевых путей, при наличии противопоказаний к назначению медикаментозной терапии или если есть основания предполагать, что медикаментозное лечение будет неэффективным. К таким факторам относятся увеличение суммарного балла IPSS до 20 и более, наличие выраженной ИВО (может быть заподозрено при значительном снижении максимальной скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии), увеличение толщины передней стенки мочевого пузыря более 4 мм при наполнении его до 150 мл, большое количество остаточной мочи, а также любые осложнения ДППЖ (камни мочевого пузыря, интермиттирующая гематурия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, острая и хроническая задержка мочеиспускания, хроническая почечная недостаточность). Относительным показанием к оперативному вмешательству является такая особенность роста ПЖ, как «средняя доля», при которой медикаментозная терапия чаще всего оказывается неэффективной.
- Медикаментозная терапия может проводиться больным с умеренно выраженной симптоматикой, у которых отсут-

Симптомы расстройства мочеиспускания										
Возраст, лет	Ноктурия	Ургентность	Частые позывы	Недержание мочи	Капельное окончание микции	Вялая струя	Необходимость натуживания	Прерывистость	Неполное опорожнение	Подкапывание
Моложе 39	12,9	7,1	4,6	2,4	12,2	3,9	4,5	5,5	9,6	4,5
40–59	19,5	8,9	5,9	5,2	13,2	7,4	6,9	7,6	12,5	5,4
Старше 60	35,2	19,1	11,4	10,4	18,8	18,9	10,0	14,5	20,9	7,1

ствуют показания к операции либо имеются медицинские или социальные противопоказания к выполнению оперативного вмешательства. Это наиболее многочисленная группа пациентов с ДГПЖ – примерно 60–70%.

Для оценки популярности тех или иных вариантов лечения ДГПЖ в Европе было проведено исследование TRIUMPH, результаты которого были опубликованы в 2006 г. Согласно дизайну этого исследования в нем приняли участие 5057 больных с СНМП из 6 европейских стран: Франции, Германии, Польши, Италии, Великобритании и Испании. Средний возраст пациентов составил 66 лет, а суммарный балл IPSS на момент включения в исследование – 11,5. Продолжительность исследования составила 12 мес. За это время оперативное лечение было проведено у 4,9% больных. Около 30% пациентов находились под динамическим наблюдением и никакого активного лечения не получали. Остальные 65,1% больных получали лекарственную терапию [6].

Анализ заболеваемости в России также показывает уменьшение оперативной активности у пациентов с ДГПЖ на фоне увеличения интереса к медикаментозной терапии. В нашей клинике процент оперированных больных с этим диагнозом за последние 10 лет сократился в 2,5 раза [7].

Нужно сказать, что, несмотря на описанный стандартный сценарий развития ДГПЖ, характеризующийся постепенным увеличением выраженности симптомов расстройства мочеиспускания, существует и другой, в рамках которого у части пациентов (примерно 30%) симптомы могут оставаться стабильными на протяжении длительного периода времени. У некоторых больных может наблюдаться даже некоторое улучшение [8]. Единственная проблема – предсказать такое развитие событий довольно сложно.

Как бы то ни было, если мы оставим в стороне оперативное лечение, которое традиционно обеспечивает лучший результат в отношении уменьшения выраженности ИВО, далеко не всегда убирает проблемы фазы накопления и ассоциировано с более высоким риском осложнений, поведенческая терапия является крайне желательным, если не обязательным элементом медикаментозной терапии. В большом исследовании сравнили результаты динамического наблюдения и оперативного лечения (трансуретральная резекция ПЖ – ТУРП). Было установлено, что у пациентов после операции имела место лучшая функция мочевого пузыря, были выше объемная скорость мочеиспускания и меньше объем остаточной мочи. Из группы наблюдения около 33% больных были прооперированы за 5 лет участия в исследовании. С другой стороны, остальные 67% были удовлетворены качеством мочеиспускания и не отметили прогрессии симптоматики [9].

Изменение жизненного распорядка подразумевает ограничение приема жидкости за 3 ч перед сном или в ситуациях, когда учащение мочеиспускания нежелательно, ограничение в это время потребления алкоголя, кофе, фруктов и других продуктов с диуретической активностью, устранение запоров, дыхательные упражнения и гимнастика, направленная на укрепление мышц мочеполовой диафрагмы, коррекция списка лекарств, которые регулярно потребляет пациент.

Приступая к обсуждению наиболее популярных лечебных тактик, мы хотим предложить вашему вниманию клинический случай, который ляжет в основу дальнейшей дискуссии.

Пациент К. 68 лет, имеет небольших размеров ПЖ – 45 см³, среднюю выраженность СНМП (IPSS 16), умеренное снижение максимальной скорости потока мочи (Q_{max} 11,5 мл/с). У него нет остаточной мочи и признаков РПЖ (ПСА 1,1 нг/мл, данные пальцевого ректального исследования – без особенностей). Дневник мочеиспусканий свидетельствует о достаточной емкости мочевого пузыря (средний эффективный объем мочеиспускания 162,4 мл) и умеренной выраженности симптомов фазы накопления: количество мочеиспусканий в сутки – 9–11 и

не более 2 ургентных позывов к мочеиспусканию. В жалобах также преобладают симптомы фазы опорожнения: необходимость натуживаться в начале акта мочеиспускания (особенно утром), капельное окончание микции, вялая струя мочи. Большой обратилась из-за страха развития острой задержки мочи – ОЗМ (у его товарища имел место подобный эпизод). Вместе с тем его беспокоят nocturia до 3 раз за ночь и периодические ургентные позывы.

α-Адреноблокаторы (α-АБ) являются наиболее распространенным вариантом медикаментозной терапии у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми СНМП при отсутствии факторов риска прогрессирования ДГПЖ. К последним традиционно относятся высокий ПСА, большой объем ПЖ и т.д. Если считать ТУРП «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ, то применение α-АБ можно отнести к «золотому стандарту» консервативной терапии этого заболевания. Они по праву считаются препаратами выбора в лечении расстройств мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ. Европейская урологическая ассоциация в настоящее время рекомендует их применение в качестве препарата первого выбора для терапии СНМП у больных с ДГПЖ [1].

Если вопросы актуальности подобного лечения не вызывают у подавляющего большинства специалистов никаких сомнений, то прения по оптимальной длительности курса терапии не утихают уже более 10 лет. Наиболее радикальные точки зрения – от пожизненного постоянного приема препарата до коротких курсов длительностью несколько месяцев. Согласно современным данным статистики, среди всех пациентов с ДГПЖ, получающих медикаментозную терапию, α-АБ принимают около 70% [6]. Все α-АБ (тамсулозин, силодозин, альфузозин, доксазозин и теразозин) обладают равной клинической эффективностью при назначении в адекватной терапевтической дозировке, выпускаются в формах для однократного приема в течение суток и отличаются лишь вероятностью развития побочных эффектов, количество которых заметно ниже на фоне применения тамсулозина и силодозина [1]. Оценивая удельную долю того или иного или иного препарата в реальной клинической практике, необходимо заметить, что самым популярным α-АБ во всех странах Европы и США [6] (Россия – не исключение) является тамсулозин, который после появления лекарственной формы с контролируемым высвобождением препарата в кишечнике в течение 24 ч (Омник Окас) демонстрирует наиболее благоприятный профиль безопасности среди всех препаратов своей группы. Вообще тамсулозин, силодозин и альфузозин имеют меньший риск снижения артериального давления на фоне терапии, поскольку являются исходно «урологическими», т.е. имеют селективный механизм действия на α-1А-подтип адренорецепторов и созданы для лечения ДГПЖ, в то время как доксазозин и теразозин до обнаружения их способности уменьшать выраженность СНМП использовались в качестве гипотензивных лекарственных средств. Международные и отечественные данные свидетельствуют, что балл IPSS на фоне применения α-АБ уменьшается в среднем на 35–40%, а максимальная скорость потока мочи увеличивается на 20–25%. В открытых исследованиях эти показатели были еще выше – 50 и 40% соответственно [10]. Длительный непрерывный прием α-АБ не вызывает эффекта «привыкания», не требует коррекции дозы и обеспечивает стабильно высокую эффективность лечения на протяжении всего времени приема препарата. Имеются множественные публикации с результатами многолетнего – до 8 лет – постоянного применения тамсулозина [1, 10, 11].

Очевидно, что у «нашего» пациента назначение α-АБ весьма вероятно приведет к быстрому достижению эффекта и может оказаться достаточным лечением в режиме монотерапии. Невысокий риск прогрессии заболевания и небольшой объем ПЖ делает назначение ингибиторов 5α-редуктазы (5-АРИ) в данном случае малоцелесообраз-

ным. Если клинический эффект достигнут и больной удовлетворен результатом лечения, можно остановиться на постоянном применении α -АБ с периодическими (раз в год) контрольными осмотрами. Однако что делать, если на фоне улучшения максимальной скорости потока мочи и общего снижения выраженности симптомов фазы опорожнения симптомы фазы накопления не регрессируют? После устранения необходимости натуживания, избавления от страха ОЗМ жалобы на наличие императивных позывов и ноктурию могут стать ведущими.

Для того чтобы понять, почему у части пациентов α -АБ не приводят к избавлению от симптомов накопления, следует осознать, что причина появления этих симптомов кроется не только в нарушении проходимости мочеиспускательного канала, но и в изменении функционального состояния детрузора. Доказано, что спонтанные сокращения детрузора приводят к возникновению частых, а иногда и императивных позывов к мочеиспусканию. Такая совокупность симптомов расстройства фазы накопления объединяется понятием ГАМП. Современные эпидемиологические исследования указывают на широкую распространенность симптомов ГАМП как у мужчин, так и женщин. ГАМП может быть диагностирован, по данным разных публикаций, у 8–16% взрослого населения Европы и 60% больных с выраженной ИВО [12]. Это состояние диагностируют путем исключения заболеваний нижних мочевых путей и окружающих органов, способных вызвать поллакиурию (более 8 раз в сутки), императивные позывы, ноктурию (2 раза и более за ночь) и ургентное недержание мочи. Большинство специалистов сходятся во мнении, что эта гиперактивность носит вторичный характер и является «ответом» со стороны мочевого пузыря на ИВО и компенсаторную гипертрофию детрузора. В пользу данной теории свидетельствует и часто наблюдаемое уменьшение выраженности симптомов фазы накопления после устранения ИВО в результате хирургического вмешательства или медикаментозной терапии. Существует и альтернативная гипотеза, объясняющая патофизиологию развития ГАМП у пациентов с СНМП. Она сводится к прогрессирующему специфическим возрастным изменениям в детрузоре, одним из которых является системная ишемия органов малого таза. ИВО в сочетании с ишемией приводит к холинергической денервации детрузора и далее – к развитию нарушений фазы накопления [13]. Эта точка зрения активно поддерживается специалистами, выступающими за общность патогенеза СНМП у мужчин и женщин. Очевидно, что ИВО у последних диагностируется весьма редко, в то время как возрастная зависимость частоты встречаемости ГАМП аналогична таковой у мужчин [14]. В одном из исследований, включавшем 2250 мужчин и женщин с симптомами ГАМП, было показано, что возраст, а не пол имеет важное влияние на появление симптомов ГАМП [15]. Также установлено, что с возрастом увеличивается частота ургентного недержания мочи. По данным шведского исследования, у пожилых людей в возрасте 75 лет и старше ургентное недержание мочи выявили у 35% мужчин [16].

Признавая роль ГАМП в развитии СНМП, мы, очевидно, приходим к необходимости назначения препаратов, эффективно устраняющих гиперактивность детрузора. Средства с антихолинергической активностью традиционно применяются для лечения расстройств мочеиспускания, причина которых кроется в нарушении сокращений детрузора. В лечении ГАМП как такового эти препараты применяются в режиме монотерапии, но у мужчин с сочетанием расстройств фазы опорожнения и накопления (пациент из нашего клинического случая относится именно к этой категории больных) целесообразно их сочетанное применение [17].

На рисунке приведен алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с СНМП, рекомендуемый Ев-



ропейской урологической ассоциацией. Очевидно, что отсутствие эффекта от терапии α -АБ в течение 4 нед является основанием для назначения комбинированного лечения – α -АБ и антихолинергического препарата (АХП) [18].

При этом следует помнить, что назначение АХП у мужчин с выраженной ИВО не рекомендуется. Комбинированная терапия является более эффективной в устранении императивных позывов, ургентного недержания мочи, учащенного мочеиспускания, ноктурии, общем снижении балла IPSS и улучшении КЖ по сравнению с монотерапией α -АБ или плацебо. Проведен ряд исследований эффективности и безопасности комбинированного лечения α -АБ и АХП (солифенадин, толтеродин, фезотеродин) у пациентов с СНМП. В 2015 г. M.Gong и соавт. был представлен метаанализ 7 крупных исследований по данной проблеме. Работа включала данные 3063 больных: 1985 (64,81%) получали комбинированную терапию и 1078 (35,19%) – монотерапию [19]. Авторами было показано, что комбинированная терапия тамсулозином и солифенацином по сравнению с монотерапией тамсулозином имеет преимущество по динамике симптомов фазы накопления, уменьшению частоты мочеиспусканий и ургентных эпизодов в течение 24 ч и улучшению КЖ. Частота побочных эффектов в группе комбинированной терапии тамсулозином и солифенацином (30,82%) была сопоставимой с группой монотерапии тамсулозином (25,75%). Исследования NEPTUNE и NEPTUNE II оценивали эффективность и безопасность применения комбинированной терапии солифенацином и тамсулозином Окас у мужчин с СНМП на фоне ДГПЖ [20]. Было продемонстрировано превосходство комбинированной терапии по сравнению с монотерапией в отношении уменьшения выраженности симптомов накопления, частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентности, улучшения КЖ. Эти работы стали основанием для появления в клинической практике первого и единственного на сегодня комбинированного препарата α -АБ + АХП, получившего название Везомни. В его состав входят α -АБ (тамсулозин Окас 0,4 мг) и М-холинолитик (солифенадин 6 мг). Безусловно, необязательно прибегать именно к такому сочетанию – можно произвольно выбрать любые препараты из этих фармакологических групп, продемонстрировавшие свою эффективность при сочетанном применении, но доказано, что комбинированная терапия в виде фиксированной дозы в одной таблетке существенно улучшает приверженность больных лечению и заметно уменьшает стоимость терапии. В настоящее время Везомни доступен по цене, сопоставимой со стоимостью препарата Омник Окас.

Отступая на один шаг от приведенного нами клинического случая и продолжая разговор о расстройствах мочеиспускания фазы накопления у мужчин с СНМП, мы должны признать, что у значительной части пациентов эти симптомы преобладают (мы уже говорили об этом) или даже присутствуют как «единственные». В реальной клинической практике нередко приходится наблюдать больных, у которых в отсутствие ИВО и увеличения ПЖ в размерах имеются интенсивные жалобы на ноктурию, учащение мочеиспускания в дневные часы и наличие ургентных позывов. Эти пациенты после необходимого обследования получают диагноз ГАМП. Следует признать, что у многих молодых мужчин такая симптоматика традиционно относится врачами амбулаторной практики к проявлениям хронического абактериального простатита. Подобный подход представляется ошибочным, равно как и крайне широкая распространенность диагноза «хронический простатит» как такового. Проблема состоит в том, что и при ГАМП, и при абактериальном хроническом простатите объективное обследование не выявляет никаких грубых отклонений от нормы. Дифференциальный диагноз, по нашему мнению, может быть проведен путем выполнения комплексного уродинамического исследования, но доступность этого метода обследования пока недостаточна. К тому же некоторые урологи считают, что хроническое воспаление в ПЖ само по себе может стать причиной изменения сократимости детрузора. По нашему мнению, в пользу диагноза ГАМП должны свидетельствовать резистентность симптоматики к традиционным методам лечения хронического простатита и очевидные признаки гиперактивности (приводились нами выше) по данным трехсуточного дневника регистрации мочеиспусканий.

Для терапии пациентов с СНМП, у которых преобладали расстройства фазы накопления, эффективность назначения монотерапии АХП была изучена во многих исследованиях, продолжительность которых составляла от 12 до 25 нед. При этом отмечалось снижение выраженности ноктурии, частоты дневных мочеиспусканий и выраженности ургентности. Отмечено также некоторое уменьшение балла IPSS [21]. В последние годы на рынке лекарственных средств появился новый холинолитик солифенацин (Везикар®). Клинические исследования показывают, что солифенацин по своей эффективности не уступает другим холинолитикам и даже превосходит их, обладая при этом хорошим профилем безопасности. Установлено, что солифенацин по сравнению с другими препаратами этой группы оказывает большее положительное влияние на интенсивность повелительных позывов и ургентное недержание мочи. Важное достоинство препарата заключается в том, что для достижения максимального эффекта лечения (при сохранении параметров безопасности) нет необходимости титровать дозу. Таким образом, препарат удобен при применении как для больного, так и врача. Он выпускается в двух дозировках, а именно 5 и 10 мг [14].

КЖ пациентов является очень значимым, если не самым важным критерием эффективности лечения больных с ГАМП. Оно находит свое отражение в повышении работоспособности пациентов, их социальной адаптации, улучшении сна и уровня ежедневной активности. Этой теме посвящена работа N.Zinner и соавт. [22], применявших солифенацин (Везикар®) в дозе 5 или 10 мг/сут однократно у 440 пациентов с ГАМП на протяжении 12 нед. Динамика изучаемых показателей оценивалась на основании регистрации данных опросника оценки трудоспособности (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Specific Health Problem) и опросника уровня общего состояния здоровья (Health Utilities Index). Были отмечены сокращение времени нетрудоспособности ($p=0,0017$) и увеличение уровня ежедневной активности ($p<0,0001$)

вследствие уменьшения частоты мочеиспусканий и снижения выраженности ургентности [22].

Разные авторы приводят опыт монотерапии разными М-холинолитиками у пациентов с СНМП. Так, P.Abrams и соавт. в 2006 г. изучили эффективность терапии толтероидом 2 мг по 2 раза в день [23]. Были зафиксированы значительное увеличение объема мочеиспускания, увеличение цистометрической емкости мочевого пузыря, на которой регистрировались первые признаки гиперактивности детрузора, а также максимальной емкости мочевого пузыря. Вместе с тем отмечено урежение позывов к мочеиспусканию [23]. К таким же результатам пришел A.Athanasopoulos и соавт. тремя годами ранее [24].

S.Kaplan и соавт. исследовали опыт назначения М-холинолитиков после безуспешной терапии α -АБ. Через 6 мес лечения толтероидом авторы отмечали значительное уменьшение поллакиурии и ноктурии. ОЗМ не возникла ни у одного из больных [25]. После назначения толтероидна пациентам, у которых имелись данные о неэффективной терапии α -АБ, у 63% больных J.Lee и соавт. [26] отметили уменьшение индекса IPSS на 3 балла и более. У 2 из 60 пациентов развилась ОЗМ, которая была успешно купирована после отмены М-холинолитиков и кратковременного дренирования мочевого пузыря.

В настоящее время АХП – основа медикаментозного лечения ГАМП, однако некоторые пациенты имеют частичный ответ на терапию или испытывают побочные эффекты, такие как сухость во рту и запоры. В результате многие больные прекращают лечение АХП. Совсем недавно в урологической практике в США, Японии, России и странах Европы появился препарат, отличный по своему механизму действия от М-холинолитиков. Мирабегрон (Бетмига в России) является первым агонистом β_3 -адренорецепторов, разрешенным к применению при ГАМП. В ряде исследований он зарекомендовал себя как препарат с хорошим профилем безопасности и даже выгодно отличался от столь популярных АХП [27].

В рандомизированном двойном слепом параллельном групповом исследовании, включавшем 1329 пациентов из 132 клиник США и Канады, изучались эффективность и безопасность мирабегрона у больных с ГАМП. После 2 нед приема плацебо пациенты были рандомизированы на 3 группы – 454 продолжили прием плацебо; 442 получали 50 мг мирабегрона и 433 – 100 мг мирабегрона ежедневно в течение 12 нед. По сравнению с группой плацебо обе группы мирабегрона показали статистически значимое ($p<0,05$) сокращение среднего количества эпизодов недержания и мочеиспусканий за 24 ч. Интересно, что средний эффективный объем мочеиспускания у больных, принимавших мирабегрон, увеличился в среднем на 18 мл, в то время как на фоне приема плацебо – лишь на 7 мл. Авторы исследования считают, что этот факт является достаточным основанием утверждать, что в отличие от АХП агонисты β_3 -адренорецепторов обеспечивают урежение позывов к мочеиспусканию за счет увеличения емкости мочевого пузыря. О проблемах с запорами (нередким побочным эффектом М-холинолитиков) сообщили менее 2% получавших активную терапию. Частота ОЗМ, эпизодов сердечной аритмии и гипертонии была сопоставима в группах терапии мирабегроном и плацебо [28].

Результаты похожего по дизайну исследования, включавшие также группу терапии толтероидом, опубликованы V.Khullar и соавт. [29]. В исследовании приняли участие 1978 пациентов из Европы и Австралии. Полученные ими данные полностью коррелируют с публикацией V.Nitty и соавт. Непрямое сравнение эффективности мирабегрона и толтероидина показало заметное преимущество первого по двум изучавшимся критериям эффективности – количеству мочеиспусканий и эпизодов ургентного недержания мочи за сутки [29]. Высокая эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП была засвидетельствована и С.Chapple и соавт. Это исследование стало наи-

большим по продолжительности – продолжалось 12 мес и включало 2448 пациентов [30].

Несмотря на дефицит российских данных по применению мирабегрона, можно с уверенностью утверждать, что у части больных с ГАМП он окажется востребованным и эффективным средством борьбы с расстройствами мочеиспускания, укладываемым в понятие «симптомы фазы накопления» СНМП. Очевидны перспективы его применения у пациентов с низкой приверженностью терапии М-холиналитиками, плохой их переносимостью или недостаточной эффективностью.

Заключение

Подводя итог данной публикации, мы хотим еще раз остановиться на важности детального анализа жалоб больных с СНМП с позиции современных представлений об этиологии этих расстройств и действующих классификаций. Разделение симптомов на фазы опорожнения и накопления является одним из принципиальных этапов подбора оптимальной лечебной тактики. Использование предложенного Европейской ассоциацией урологов алгоритма делает этот выбор более прогнозируемым. Статистический анализ предъявляемых пациентами жалоб свидетельствует об очевидной большей распространенности проблем фазы накопления, что, вероятно, является следствием наличия у многих из больных ГАМП. Медикаментозная терапия у таких пациентов может проводиться в режиме монотерапии, ступенчато или в формате комбинированного назначения препаратов с разным механизмом действия. Основой такого лечения являются α -АБ, М-холинолитики и появившиеся недавно агонисты β_3 -адренорецепторов. Столь широкое многообразие вариантов терапии позволяет подойти индивидуально к каждому пациенту и обеспечивает высокую вероятность избавления от СНМП.

Литература/References

- EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* 2015; 67 (Issue 6): 1099–109.
- Barry MJ, Jr, Fowler FJ, O'Leary MP et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148: 1549–57.
- Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Gisholf KW, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39: 42–7.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50 (6): 1306–14.
- Peters TJ, Donovan JL, Kay HE et al. The ICS-“BPH” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157 (3): 885–9.
- Van Exel NJ, Koopmanschap MA, McDonnell J et al. TRIUMPH Pan-European Expert Panel Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six European countries: report of the TRIUMPH study. *Eur Urol* 2006; 49 (1): 92–102.
- Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты. *Справ. поликлин. врача.* 2015; 10: 20–6. / Rasner P.I., Pushkar' D.Iu. Lechenie simptomov nizhnikh mochevykh putei u patsientov s dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy: sovremennye mezhdunarodnye standarty. *Sprav. poliklin. vracha.* 2015; 10: 20–6. [in Russian]
- Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990; 3 (Suppl.): 1–7.
- Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998; 160 (1): 12–6.
- Djavan B, Chapple C, Milani S et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64 (6): 1081–8.

- Давидов М.И., Локшин К.Л., Горбунова И.С. Частота острой задержки мочи у больных аденомой предстательной железы при 8-летнем лечении тамсулозином. *Урология.* 2015; 2: 74–81. / Davidov M.I., Lokshin K.L., Gorbunova I.S. Chastota ostroi zaderzhki mochi u bol'nykh adenomoi predstatel'noi zhelezy pri 8-letnem lechenii tamsulozinom. *Urologia.* 2015; 2: 74–81. [in Russian]
- Kaplan SA. Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia: New Terminology, New Concepts, Better Choices. *Rev Urol* 2006; 8 (1): 14–22.
- Вишневский А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. / Vishnevskii A.E. Rol' gipoksii detruzora v patogeneze rasstroistv mocheispuskaniia u bol'nykh dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy i obosnovanie metodov ikh konservativnogo lecheniia. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* М., 1998. [in Russian]
- Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. и др. Холинолитики в лечении симптомов накопления мочевого пузыря у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. *Урология и Нефрология.* 2011; 3: 26–8. / Krivoborodov G.G., Shkol'nikov M.E., Efremov N.S. i dr. Kholinolitiki v lechenii simptomov nakopleniia mochevogo puzrya u muzhchin s dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy. *Effektivnaia farmakoterapiia.* *Urologiia i Nefrologiia.* 2011; 3: 26–8. [in Russian]
- Michel MC, Schneider T, Krege S et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002; 168 (3): 1027–31.
- Stenzelius K, Mattiasson A, Hallberg IR, Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life. *Neurourol Urodynam* 2004; 23: 211–22.
- Борисов В.В. Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (7): 22–8. / Borisov V.V. Giperaktivnyi mochevoi puzyr': effektivnoe lechenie. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (7): 22–8. [in Russian]
- Gravas S, Bachmann A, Descazeaud A et al. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). [http://www.uroweb.org/gls/pdf/Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_\(2705\).pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_(2705).pdf)
- Gong M, Dong W, Huang G et al. Tamsulosin Combined Solifenacin versus Tamsulosin Monotherapy on Male Lower Urinary Tract Symptoms: A Meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015 20; 31 (9): 1781–92.
- Drake MJ, Chapple C, Sokol R et al. NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015; 67 (2): 262–70.
- Witte LP, Mulder WM, De la Rosette JJ et al. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Curr Opin Urol* 2009; 19 (1): 13–9.
- Zinner N, Noe L, Rasouliyan L et al. Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients switching from tolterodine ER. *Curr Med Res Opin* 2008.
- Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for treatment of overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2006; 169: 2253–6.
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253–6.
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273–6.
- Lee JY, Kim HW, Lee SJ et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817–20.
- Robinson D, Thiagamoorthy G, Cardozo L. A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. *Exp Opin Drug Saf* 2016; 15 (5): 689–96. Doi: 10.1517/14740338.2016.1165663. Epub 2016 Apr 21.
- Nitti VW, Auerbach S, Martin N et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 1388.
- Khullar V, Amarenco G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283.
- Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized Double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 296.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раснер Павел Ильич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: dr.rasner@gmail.com

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова