

Ю. М. ДЕХТЯР, Ф. І. КОСТЄВ, К. А. ЗАЛИВА

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ БЕЗ ДЕТРУЗОРНОЇ ГІПЕРАКТИВНОСТІ

Кафедра урології та нефрології (зав. – проф. Ф. І. Костєв)
Одеського національного медичного університету <doctor@i.ua>

Мета дослідження – оцінка ефективності монотерапії конкурентним антагоністом М-холінорецепторів Толтеродином тартрат і його поєданого призначення з циклічним структурним аналогом g-аміномасляної кислоти габапентином у хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності. Встановлено, що монотерапія цих хворих має невисоку ефективність і реалізується в основному за рахунок зменшення частоти сечовипускань за добу (на 37,55 %) і частоти епізодів нетримання сечі (на 52,14 %) і менш виражено за рахунок зменшення інтенсивності ургентності (на 14,8 %). Разом з тим комбінована терапія дозволяє забезпечити більш ефективно усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, що проявляється у зменшенні частоти поліакції на 64,17 %, ноктурії – на 82,18 %, епізодів ургентності на 81,4 % і нетримання сечі – на 80,66 %.

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

Вступ. Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – симптомокомплекс, у разі розвитку якого з'являються досить сильні позиви до сечовипускання (ургентність) з або без асоційованого з ургентністю нетримання сечі (НС), що зазвичай супроводжується частим сечовипусканням і ноктурією. При цьому немає явних патологічних змін в самому сечовому міхурі (СМ) і порушень хімічного складу сечі [2]. Результати епідеміологічних досліджень показали, що поширення симптомів ГАСМ виявляють у 7–27 % чоловіків і у 9–43 % жінок. Поширення симптомів ГАСМ збільшується з віком в обох статей: 38 % чоловіків і 49 % жінок у віці до 39 років відчувають симптоми ГАСМ, а у віці 40–59 років таких хворих – відповідно 51 і 56 %. Крім того, ургентне сечовипускання і НС із слів хворих, «найнеприємніші» симптоми ІГАСМ [3]. Вони дуже негативно впливають на якість життя, нерідко викликаючи нервово-психічні розлади, а у тяжких випадках створюють соціальні проблеми на рівні спілкування з родичами та колегами по роботі, змушують змінювати звичний спосіб життя пацієнтів, залишати улюблену роботу і проводити більшу частину часу вдома (поряд з туалетом).

В основі синдрому ГАСМ лежить детрузорна гіперактивність (ДГ) – уродинамічне поняття, що означає мимовільні спонтанні або спровоковані скорочення детрузора під час фази наповнення СМ. Нині виділяють дві основні форми ГАСМ: нейрогенну та ідіопатичну. Нейрогенні причини розвитку ГАСМ полягають у порушенні іннервації СМ внаслідок неврологічних захворювань і пошкоджень [4]. До факторів ризику ідіопатичної (не нейрогенної) ДГ належать вікові зміни, інфравезикальна обструкція, міогенні та анатомічні зміни міхурово-уретрального сегмента, а також сенсорні порушення.

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

Мета дослідження – оцінити ефективність монотерапії конкурентним антагоністом м-холінорецепторів Толтеродином тартрат і його поєднаного призначення з циклічним структурним аналогом g-аміномасяної кислоти Габантином у хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності.

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

Хворих розподілили на дві групи: група А – 31 хворий (19 хворих з ІГАСМ без інконтиненції та 12 хворих з ургентною формою НС) і група В – 32 хворих (21 хворий з ІГАСМ без інконтиненції та 11 хворих з ургентною формою НС). Пацієнти обох груп були порівнянні за віком і тяжкістю симптомів накопичення СМ, показником якості життя (ЯЖ), частотою сечовипускання, ургентних позивів та епізодів НС. Умовами вибору цих пацієнтів для подальшого аналізу ефективності і переносимості терапії були дотримання режиму лікування для кожної групи, виконання всіх процедур, пов'язаних з даним дослідженням, незастосування хворими протягом усього курсу лікування будь-яких препаратів, що впливають на сечовипускання, крім передбачених дизайном дослідження.

Загальноприйняті рекомендації з фармакологічного лікування ІГАСМ ґрунтуються на застосуванні м-холінолітиків як патогенетично обґрунтованих засобів медіаторної терапії [2, 5]. Однак корекція розладів сечовипускання у хворих з ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має свої особливості, бо саме внаслідок гіперсенсорності СМ можливі зміни рецепторного апарату в цих хворих, а отже і чутливості до фармакологічної терапії, що також робить вагомий внесок в особливості медикаментозної терапії функціональних розладів СМ. Особливо проблемне призначення терапії в разі ІГАСМ із зниженням скорочувальної здатності СМ у фазі випорожнення, коли призначення м-холінолітиків таким хворим може спричинити формування обструктивного сечовипускання. У певному відсотку випадків, утруднене сечовипускання стає основною причиною, з якої доводиться припиняти застосування м-холінолітиків. Ці результати у поєднанні з даними про роль нейротрансмітерів (серотоніну, g-аміномасяної кислоти, норадреналіну) в регуляції акту сечовипускання дозволили запропонувати як патогенетичний метод лікування включення до лікувального процесу препарату групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасяною кислотою (ГАМК) габапентин.

Згідно з дизайном дослідження хворим групи А було призначено терапію конкурентним антагоністом М-холінорецепторів, що локалізуються в СМ, толтеродином L-тартрат по 2 мг 2 рази на добу. Хворим групи В застосовували комбіновану терапію толтеродином L-тартрат по 2 мг 2 рази на добу і лікарською формою групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з нейротрансмітером ГАМК, габапентином на перший день по 1 капсулі (300 мг) 1 раз на добу, на другий день – по 1 капсулі 2 рази на добу, в подальшому – по 1 капсулі 3 рази

на добу загальним курсом 8 тиж. Такий вибір препаратів викликаний прагненням здійснити подвійний вплив на нижні сечові шляхи: усунути як сенсорну, так і рефлекторну складову патогенезу ургентного сечовипускання.

Хворим лікування призначали протягом 8 тиж і було заплановано п'ять звернень до клініки. Перед кожним зверненням, в рамках даного дослідження, пацієнти протягом трьох діб заповнювали щоденник сечовипускання. За даними щоденника, сечовипускання визначали час настання терапевтичного ефекту щодо зміни кількості сечовипускання, епізодів НС, кількості епізодів ургентності та ступеня їх вираженості. Вже під час звернення хворі заповнювали анкету індексу якості життя (ЯЖ) за шкалою EQ-5D. Результат терапії оцінювали шляхом зіставлення об'єктивних даних (динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності, НС та показників ефективності сечовипускання), за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale), яку хворі заповнювали під час кожного звернення. За шкалою IUSS, інтенсивність ургентності оцінюється в балах: 0 – відсутність ургентності; I – легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (> 60 хв); II – середній ступінь, коли імперативність створює дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття для відвідання туалету (від 10 до 60 хв); III – тяжкий ступінь, коли імперативність створює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття для відвідання туалету. На початку лікування і на 8-му тижні дослідження хворим виконували комбіноване уродинамічне дослідження [1], вимірювали об'єм залишкової сечі і виконували лабораторні аналізи крові і сечі. Переносимість лікування оцінювали за наявністю побічних явищ, змінами в лабораторних аналізах, об'ємом залишкової сечі і швидкістю потоку сечі за результатами урофлоуметрії.

Критерієм ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50 % і більше, що розцінювали як позитивний ефект. При цьому диференціювали позитивний ефект таким чином: поліпшення даних параметрів на 75 % і більше початкового значення – хороший результат; зниження симптомів в інтервалі 50–75 % – задовільний; менше 50 % – незадовільний. Результати оцінювалися через 2, 4, 6 і 8 тиж лікування.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів застосування антихолінергічної монотерапії в групі А дозволив встановити, що загалом даний вид лікування не приводить до істотного покращання симптомів ургентного, частого сечовипускання у пацієнтів з ІГАСМ без ДГ (рис. 1). Однак у 3 (9,67 %) пацієнтів відмічено хороший результат (зменшення частоти симптомів ургентного сечовипускання на 75 % і більше), у 7 (22,58 %) хворих – задовільний (скорочення частоти симптомів ІГАСМ в інтервалі 50–75 %), у решти (21 пацієнт, 67,74 %) – незадовільний (скорочення частоти симптомів ургентного сечовипускання менше 50 % ініціального значення).

Разом з тим серед хворих групи В до кінця 8-го тижня терапії у 12 (37,50 %) досягнуто 50 % або більше скорочення частоти симптомів ІГАСМ, в тому числі у 7 (21,87 %) – на 75 % і у 5 (15,62%) – повна ліквідація симптомів ІГАСМ. Загалом задовільний результат лікування відмічено у 24 (75 %) хворих, незадовільний серед хворих групи В – у 8 (25 %).

У хворих групи А до основного моменту контролю, тобто до кінця 8-го тижня терапії, спостерігалася помірна позитивна динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності. Динаміка частоти дизуричних симптомів у хворих цієї групи за 3 доби становила за 40–45 %, за винятком динаміки епізодів НС, частота яких зменшилася на 52,14 % (рис. 2), від ($11,7 \pm 0,4$) епізоду за 3 доби до лікування до ($5,6 \pm 0,3$) епізоду за 3 доби через 8 тиж лікування.

У хворих цієї групи кількість сечовипускань за 3 доби знизилася на 37,55 %, від $(61,8 \pm 4,3)$ епізоду за 3 доби до лікування до $(38,6 \pm 3,4)$ епізоду за 3 доби після лікування. Частота епізодів нічних сечовипускань за 3 доби достовірно знизилася на 29,33 % – (від $13,3 \pm 1,1$ до $9,4 \pm 1,2$). Відповідно середній ефективний об'єм СМ збільшився на 43,71 % ($86,7 \pm 8,7$ проти $124,6 \pm 9,5$). За результатами лікування, через 8 тиж, у хворих групи А відмічена так само незначна динаміка щодо інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так, наприкінці 2-го тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 14,8 %, а наприкінці 8-го тижня – на 20,7 % – від $(2,9 \pm 0,2)$ бала до $(2,3 \pm 0,2)$ бала. Показник ЯЖ хворих з ІГАСМ групи А, на фоні терапії м-холінолітиком Толтеродином тартрат, через 2 тиж збільшився від $58,1 \pm 1,9$ до $60,4 \pm 1,9$, через 4 тиж – до $61,5 \pm 2,2$ ($P > 0,05$), через 8 тиж він становив $62,3 \pm 2,0$ ($P > 0,05$).

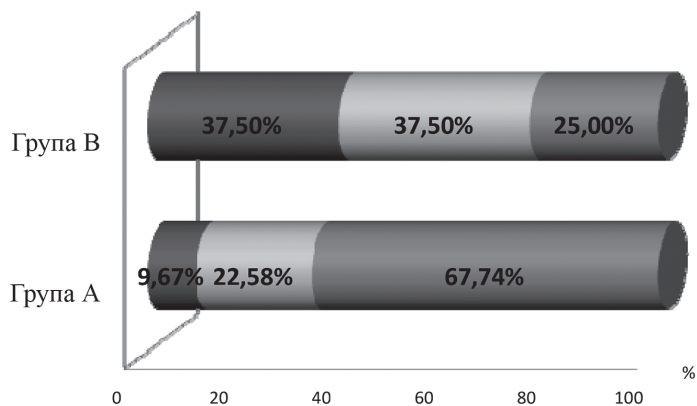


Рис. 1. Розподіл хворих груп спостереження з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності залежно від клінічного ефекту через 8 тиж терапії ($n = 63$):
 ■ – хороший результат; □ – задовільний результат; ▒ – незадовільний результат

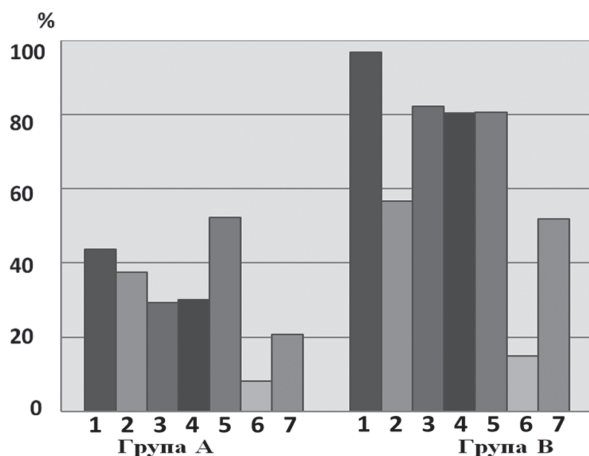


Рис. 2. Динаміка інтенсивності дизурічних симптомів і показників ефективності сечовипускання та індексу якості життя в групах спостереження хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності через 8 тиж терапії ($n = 63$):

1 – середній ефективний об'єм сечового міхура; 2 – кількість сечовипускань за 3 доби; 3 – кількість епізодів ургентності за 3 доби; 4 – кількість нічних сечовипускань за 3 доби; 5 – кількість епізодів нетримання сечі за 3 доби; 6 – індекс якості життя за шкалою EQ-5D; 7 – шкала IUSS інтенсивності ургентності

У хворих групи В до кінця 8-го тижня терапії спостерігалось більш виражене зменшення частоти полакі-, ноктурії та епізодів ургентності порівняно з базовими значеннями. Так, у хворих цієї групи частота епізодів НС за 3 доби знизилася на 76,98 %, а кількість епізодів ургентності – на 80,55 %. Відповідно середній ефективний об'єм СМ збільшився майже на 67 %. Кількість денних та нічних сечовипускань також мала виражену позитивну динаміку і зменшилась на 55,81 % та 68,68 % відповідно. Середній ефективний об'єм СМ збільшився від $(81,3 \pm 10,7)$ мл до $(177,2 \pm 14,8)$ мл, тобто на 117,95 %. Через 8 тиж лікування у хворих групи В була помітна позитивна динаміка і щодо інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так, наприкінці 2-го тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 27 %, а наприкінці 8-го тижня – на 51,9 % – від $(2,7 \pm 0,2)$ бала до $(1,3 \pm 0,1)$ бала. Показник ЯЖ хворих з ІГАСМ з нетриманням сечі в цій групі на фоні комбінованої терапії через 2 тиж збільшився від $60,1 \pm 2,0$ (31–81) до $63,1 \pm 2,1$, через 4 тиж – до $65,5 \pm 2,1$, через 8 тиж він становив $69,1 \pm 2,1$ ($P > 0,05$) (див. рис. 2).

Висновки. 1. Монотерапія конкурентним антагоністом м-холінорецепторів пацієнтів з ІГАСМ та уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має невисоку ефективність і реалізується в основному за рахунок зменшення частоти сечовипускань за добу (на 37,55 %) і частоти епізодів НС (на 52,14 %), менш виражено за рахунок зменшення інтенсивності ургентності (на 14,8 %). Цим можна пояснити той факт, що незважаючи на загальне поліпшення клінічних симптомів, пацієнтів продовжують турбувати (хоча і менше) виражені позиви до мікції, які змушують терміново відвідувати туалет, та ургентне НС. Симптоми ургентного сечовипускання усуваються помірно (22,58 % хворих) і дуже рідко повністю (9,67 % хворих). 2. Запропонований спосіб лікування ІГАСМ шляхом поєднаного призначення конкурентного антагоніста М-холінорецепторів, що локалізуються в СМ (толтеродинол L-тарtrat), і циклічного структурного аналога ГАМК (Габапентин) дозволяє досягти більш вираженого клінічного ефекту, забезпечити більш ефективне усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, що проявляється у зменшенні частоти полакіурії на 64,17 %, ноктурії – на 82,18 %, епізодів ургентності – на 81,4 % і НС – на 80,66 %. Загалом, за результатами 8 тиж комбінованої терапії, хороший результат лікування відмічено у 37,5 % хворих, задовільний – у 37,5 %, що вказує на результативність терапії при хорошій переносимості лікувальних засобів та забезпечує ефективне лікування на суттєво новому рівні з використанням новітніх досягнень у галузі центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Dekhtiar Yuriy M., Kostyev Fedir I., Rudenko Oleksandr V., Kuznietsov Dmytro O. Urodynamic patterns of the idiopathic overactive bladder // Science J. of Clin. Med. – 2017. – Vol. 6, N 5. – P. 74–79.
2. Gormley E. A., Lightner D. J., Faraday M., Vasavada S. P. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment // The J. of Urology. – 2015. – Vol. 193, N 5. – P. 1572–1580.
3. Kyu Shik Kim, Hong Sang Moon. Antimuscarinic agent treatment affecting patient-reported outcomes in overactive bladder syndrome with depressive symptoms // Int. Neurourol. J. – 2016. – Vol. 20, N 4. – P. 349–355.
4. Lee Y. S., Lee K. S., Jung J. H. et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study // World J. Urol. – 2011. – Vol. 29. – P. 185–190.
5. Thüroff J. A., Abrams P., Andersson K. E. et al. EAU guidelines on urinary incontinence // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 59, N 3. – P. 387–400.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО
ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
БЕЗ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Ю. Н. Дехтярь, Ф. И. Костев, К. А. Залива (Одесса)

Цель исследования – оценка эффективности монотерапии конкурентным антагонистом М-холинорецепторов тольтероидина тартрат и его сочетанного назначения с циклическим структурным аналогом g-аминомасляной кислоты габапентином больным с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности. Установлено, что монотерапия этих больных имеет высокую эффективность и реализуется в основном за счёт уменьшения частоты мочеиспусканий за сутки (на 37,55 %) и частоты эпизодов недержания мочи (на 52,14 %), в меньшей степени – за счёт уменьшения интенсивности urgency (на 14,8 %). Комбинированная терапия позволяет обеспечить более эффективное устранение основных объективных и субъективных симптомов заболевания, которое проявляется уменьшением частоты поллакиурии на 64,17 %, nocturia – 82,18 %, эпизодов urgency – 81,4 % и недержания мочи на 80,66 %.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; недержание мочи; тольтеродин; габапентин.

FEATURES TREATMENT OF IDIOPATHIC
OVERACTIVE BLADDER WITHOUT
DETRUSOR OVERACTIVITY

Yu. M. Dekhtiar, F. I. Kostyev, K. A. Zalyva (Odesa, Ukraine)

Odesa National Medical University

Introduction. The basis syndrome Overactive Bladder (OB) is detrusor overactivity (DO) – urodynamic concept that refers to spontaneous or provoked by involuntary detrusor contractions during the filling phase Bladder. Currently, there are two main forms of DO: neurogenic and idiopathic. The **purpose** was to evaluate the effectiveness of monotherapy with M-anticholinergic Tolterodine tartrate and its combined administration with the cyclic structural analogue of g-aminobutyric acid Gabapentin in patients with idiopathic overactive bladder without detrusor overactivity (IOB). **Object and methods.** Patients were divided into two groups: group A – 31 patients (19 patients with IOB without Urinary Incontinence (UI) and 12 patients with UI) and group B – 32 patients (21 patients with IOB without UI and 11 patients with UI). According to the study design, patients in group A were prescribed M-anticholinergic therapy Tolterodine tartra. Patients in group B received combined therapy with Tolterodin tartrate and Gabapentin for a total course for 8 weeks. **Results and discussions.** Analysis of the results in group A showed that this type of treatment does not lead to significant improvement. However, 3 patients (9.67 %) had a good result, and 7 patients (22.58 %) had a satisfactory result, the rest (21 patients, 67.74 %) had an unsatisfactory result. But among patients in the group B general, a satisfactory result of treatment was noted in 24 (75 %) patients. An unsatisfactory result was observed in 8 (25 %) patients. **Conclusions.** Monotherapy with M-anticholinergic in patients with IOB and the absence of DO has little effectiveness and is implemented mainly by reducing Pollakiuria. The symptoms of Urgency are resolved moderately (in 22.58 % of patients) and extremely rarely in full (in 9.67 % of patients). The proposed method of treatment by the combined administration of Tolterodine tartrate and Gabapentin allows to achieve a significantly more pronounced clinical effect manifested in a decrease in Pollakiuria by 64.17 %, Nocturia by 82.18 % and Urgency by 81.40 % and UI by 80.66 %.

Key words: overactive bladder, urinary incontinence, Tolterodine, Gabapentin.