

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ДИЗУРИЧНИХ СИМПТОМІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА

Ю.М. Дехтяр, Ф.І. Костєв, В.В. Будіянська

Одеський національний медичний університет

Вступ. Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – це важкий розлад сечовипускання, на який страждають не менше 17% населення старше 40 років, з них 56% жінок і 44% чоловіків [1]. Після 65 років частота симптомів зростає до 30%, а після 70 років – до 40%. ГАСМ – це описовий термін, що позначає симптомокомплекс, при розвитку якого у пацієнта з’являються досить сильні позиви до сечовипускання (ургентність), з наявністю або без ургентного нетримання сечі, зазвичай супроводжуються частим сечовипусканням і ноктурією, при цьому відсутні явні патологічні зміни в самому сечовому міхурі та немає порушень унікального хімічного складу сечі [2]. Частішання сечовипускання – скарги пацієнтів на занадто часті позиви протягом дня, а ноктурія – скарги пацієнтів на необхідність прокидатися в нічний час більше 1 разу, для того щоб спорожнити сечовий міхур. Часте сечовипускання і ноктурія можуть бути без ургентного нетримання сечі [3]. Нерідко симптоми ургентного сечовипускання поєднуються з алгічним синдромом (цисталгією). Алгічний синдром помічено у 32% жінок з розладами сечовипускання в клімактеричному періоді, при цьому у 10% він був єдиною скаргою – проявлявся через частішання і хворобливість сечовипускання, відчуття печії, часто з відчуттям болю над лоном і в парауретральній зоні, різями в уретрі [4]. Як правило, у таких хворих порушений сон, є депресивні і тривожні порушення. Саме тривога і депресія можуть викликати недостатність серотонінергічних і норадреналінергічних структур центральної нервової системи, зменшують кількість серотоніну в сегментарних центрах сечовипускання. А вже це здатне знижувати симпатичний рефлекс наповнення і утримання сечі в міхурі, з одного боку, і викликати розгальмування парасимпатичного рефлексу спорожнення сечового міхура. Таким чином, виникає дисбаланс вегетативних регуляторних механізмів при порожньому і наповненому сечовому міхурі і клінічні прояви ГАСМ [5].

Наразі запропоновано широкий спектр медикаментозних засобів для терапії ГАСМ, що, насамперед, свідчить про їх недостатню ефективність, з одного боку, і необхідність комплексного підходу до вироблення індивідуального лікарського лікування – з іншого [6]. Хоча за даними різних авторів ефективність лікування ГАСМ може досягати 95%, але цього не відбувається на практиці. Препарати традиційної терапії симптомів, характерних для ГАСМ, мають невелику ефективність у зниженні кількості епізодів ургентного нетримання сечі і частоти сечовипускання на добу. Відповідно до огляду, опублікованого в онлайн журналі *Obstetrics & Gynecology* (W. Stuart Reynolds з Vanderbilt University Medical Center, Нешвіл, Теннессі), у жінок з гіперактивним сечовим міхуром прийом препаратів, що приймаються в щоденній терапевтичній дозі, корелює тільки з невеликим зниженням епізодів ургентного нетримання і частоти сечовипускання. Дані, отримані при аналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що включають 27 000 пацієнток, вказують на те, що антихолінергічні препарати помірною і вкрай рідко повною мірою вирішують симптоми нетримання сечі, пишуть автори.

Мета дослідження: визначити диференційований підхід до медикаментозної терапії хворих на гіперактивний сечовий міхур у залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 87 хворих, всі жінки, з симптомами нижніх сечових шляхів, що відповідали критеріям діагностики Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для гіперактивного сечового міхура.

Всім пацієнтам проводили урологічне, гінекологічне, неврологічне обстеження для виключення соматичних захворювань, здатних спричинити симптомокомплекс ГАСМ. Також оцінювали об’єктивні та суб’єктивні симптоми гіперактивного сечового міхура шляхом використання опитувальників якості життя хворих,

інтенсивності дизурічних симптомів, оцінки скарг, даних анамнезу, УЗ-дослідження органів сечової системи з визначенням залишкової сечі. У всіх пацієнток було організовано заповнення щоденників сечовипускання протягом трьох діб у звичних домашніх умовах. Крім оцінки щоденника сечовипускань обов'язковим елементом обстеження була об'єктивізація симптомів за допомогою опитувальників і анкет. Застосування таких інструментів спрощує обстеження. Для оцінки наявності, ступеня інтенсивності болю і больових пароксизмів, а також викликаних сенсорних симптомів у хворих з ГАСМ використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ). ВАШ — один з найбільш старих, простих і перевірених засобів кількісної оцінки болю [7]. Візуальна аналогова шкала є досить чутливим методом для кількісної оцінки болю, і дані, отримані за допомогою ВАШ, добре корелюють з іншими методами вимірювання інтенсивності болю. За допомогою шкали рекомендується окремо оцінювати інтенсивність болю і вираженість неприємних сенсорних відчуттів. ВАШ є прямою лінією довжиною 10 см. Пацієнту пропонується зробити на лінії позначку, що відповідає інтенсивності болю, який він відчуває. Початкова точка лінії позначає відсутність болю — 0, потім далі слабкий, помірний, сильний, кінцевий та нестерпний біль — 10. Відстань між лівим кінцем лінії і зробленою відміткою вимірюється в міліметрах.

Уродинаміку нижніх сечових шляхів у жінок, що страждають на ГАСМ, вивчали на уродинамічній установці «Menfis BioMedica» відповідно до рекомендацій Комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з нетримання сечі [8]. Дослідження складалося з кількох частин: урофлоуметрія, цистометрія наповнення, профілометрія уретри, дослідження «тиск—потік».

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна шляхом комп'ютерної електроміографії (ЕМГ) сфінктерного апарату тазових органів було виконане на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac MyoPlus4».

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Всі пацієнтки з ГАСМ пред'являли скарги на інтенсивні позиви до сечовипускання (ургентність), що підтверджувало діагноз ГАСМ. За результатами проведеного обстеження хворі були розділені на

три групи. Виявлені клінічні особливості в обстежених жінок визначили вибір тієї чи тієї групи: 1-шу групу становила 41 жінка із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції, 2-гу групу — 25 жінок з ургентною формою нетримання сечі і (або) з уродинамічно доведеною детрузорною гіперактивністю і 3-тю групу — 21 хвора на ГАСМ з алгічним синдромом. При виборі лікування в різних групах хворих ми спиралися на механізм дії лікарського препарату, симптоми, супутні захворювання у конкретного пацієнта, але в деяких випадках визначальним фактором був результат комплексного уродинамічного дослідження.

У першій групі хворих домінуючими симптомами були частішання сечовипускання — скарги пацієнтів на занадто часті позиви протягом дня та частішання нічного сечовипускання. Комітетом Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для позначення симптому нічного сечовипускання був запропонований єдиний термін — ноктурія, під якою, згідно з прийнятим визначенням, слід розуміти необхідність вставати вночі один і більше разів з метою спорожнення сечового міхура. При цьому саме вираженість ноктурії надає найбільш негативний вплив на якість життя в порівнянні з виразністю «денних» розладів сечовипускання [4].

Ноктурія негативно впливає на соматичне здоров'я, сприяє зниженню імунітету, запаморочень, ендокринних і метаболічних порушень, появі депресій, збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (стенокардія, аритмія, інфаркт міокарда). Ноктурія підвищує ймовірність виникнення переломів у літніх людей, що може призвести навіть до смертельного результату [5].

Ці результати в сукупності з даними про роль нейротрансмітерів (серотоніну, g-аміномасляної кислоти, норадреналіну) в регуляції акту сечовипускання дозволили запропонувати в якості патогенетичного методу лікування хворих в першій групі («сенсорні» симптоми ГАСМ без інконтиненції) застосування комбінованої терапії препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК), Габапентином (у перший день 300 мг 1 раз на добу, на другий день 300 мг 2 рази на добу, в подальшому — 300 мг 3 рази на добу) та тетрациклічного антидепресанта Міртазапін (по 15 мг на ніч) загальним курсом 8 тижнів. Саме Міртазапін був призначений для коригування нічних симптомів ГАСМ у хворих цієї групи. Цей препарат — норадренергічний і селективний серотонінергічний ан-

тидепресант з унікальним механізмом дії. Він не впливає на систему зворотного захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну і дофаміну), а діє безпосередньо на різні рецепторні структури. Таким чином, Міртазапін характеризується високим ступенем селективності, надаючи центральну і периферичну антихолінергічну дію, альфа-адренергічні ефекти і гальмівний вплив на центральну нервову систему, що виявляється седативною дією і нормалізацією сну.

Ефективність терапії оцінювали зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності полакіурії, ноктурії, показників ефективності сечовипускання), а також суб'єктивну оцінку ефективності лікування лікарем і пацієнтом, через вісім тижнів лікування. Отримано статистично значуще зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності у 41 хворої І групи (рис. 1). Це підтверджується інтенсивністю зниження «сенсорних» симптомів ГАСМ у цій групі хворих: число епізодів полакіурії зменшилося майже вдвічі, ноктурія – у 3 рази, а кількість ургентних позивів зменшилася в чотири рази. У 17 (42%) пацієток зберігалася ноктурія, однак частота її значно скоротилася. Три пацієнтки припинили прийом препаратів дочасно, через відсутність, на їх думку, позитивного ефекту від лікування та появи побічних симптомів, таких як сонливість, седація, сухість у роті, запаморочення і підвищена стомлюваність.

Ключовими симптомами ГАСМ у хворих II групи були ургентність (раптове, «вимушене» бажання спорожнити сечовий міхур, яке важко або неможливо відкласти) і ургентне нетримання сечі – мимовільне виділення сечі, пов'язане з епізодом ургентності або яка виникає відразу після нього. Хворим у II групі (25 жінок) з

урахуванням особливостей клінічного перебігу була запропонована комбінована терапія препаратами тетрациклічного антидепресанта Міртазапін та конкурентного антагоніста м-холінорецепторів, що локалізуються в сечовому міхурі Толтеродина тартрат, по 2 мг 2 рази на добу загальним курсом 8 тижнів.

Оцінку ефективності комбінованої терапії у хворих II групи проводили також і за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale). За шкалою IUSS інтенсивність ургентності оцінюється в балах: 0 – відсутність ургентності; 1 – легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (> 60 хвилин); 2 – середній ступінь, коли виникла імперативність викликає дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття і потрапити у туалет (від 10 до 60 хвилин); 3 – важкий ступінь, коли імперативність заподіює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття, щоб відвідати туалет.

За результатами лікування, через вісім тижнів, була відмічена виражена позитивна динаміка стосовно інтенсивності ургентності позивів до сечовипускання (рис. 2). Так, наприкінці другого тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилася на 27%, а на кінець восьмого тижня – на 51%. Також формально середній ефективний об'єм сечового міхура став більше в середньому на 56%. Судячи ж з добового профілю сечовипускання, терапія в хворих II групи супроводжувалася істотною перебудовою резервуарної функції сечового міхура. Як до лікування, так і після лікування хворі, від сечовипускання до сечовипускан-

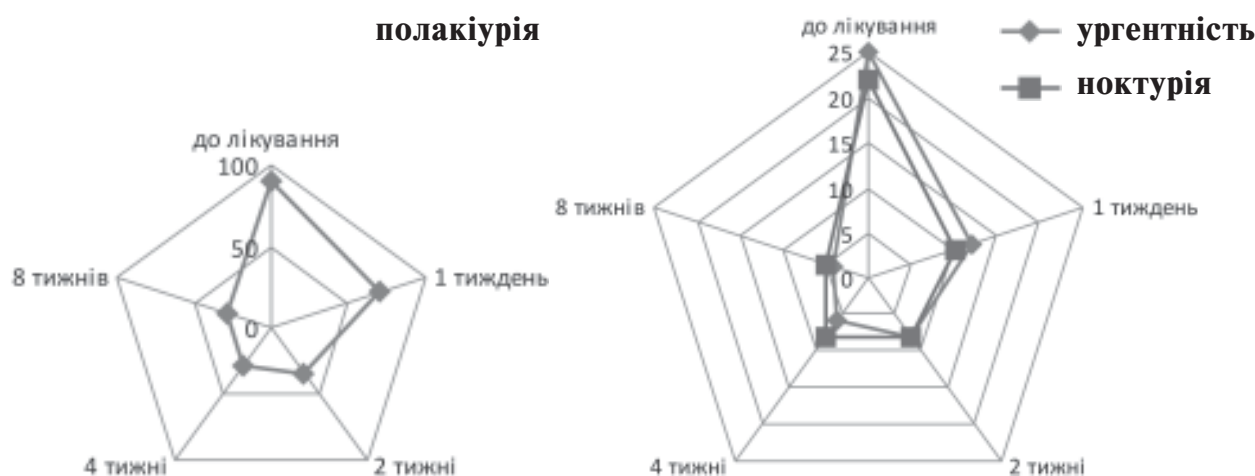


Рис. 1. Динаміка клінічних показників хворих групи до і після лікування (n – 41)

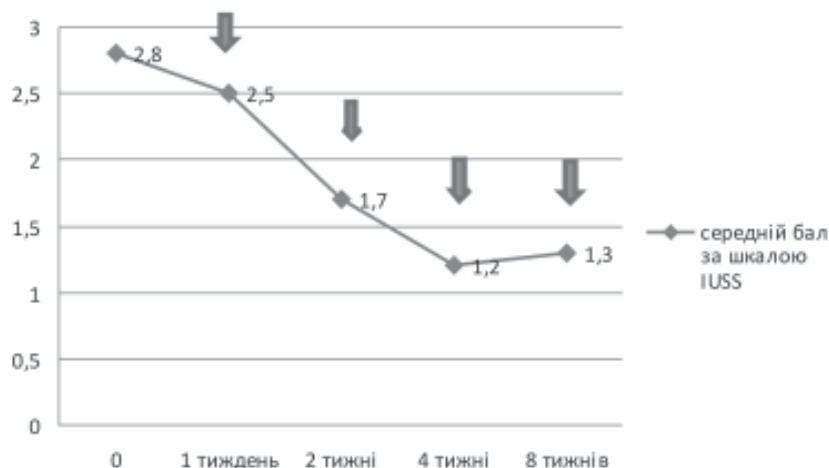


Рис. 2. Динаміка інтенсивності ургентності за шкалою IUSS у хворих групи до і після лікування (n – 25)

ня, виділяли різну кількість сечі. Однак кількість сечовипускань об'ємом до 100 мл зменшилася з 65% до 35%; одночасно на 25% відповідно збільшилася їх кількість в діапазоні 100–200 мл і 200–300 мл. У II групі також три пацієнтки закінчили достроково лікування не зазначивши ефекту від лікування і через побічні симптоми (найчастіше це сухість у роті та запаморочення).

Алгічний синдром помічено у 21 хворої на ГАСМ (третя група), при цьому у 11 жінок цисталгія була єдиною скаргою. Цисталгія – це особливо важкий варіант хронічного болю, що виявляється цілим набором сенсорних феноменів, таких як постійна присутність позиву до сечовипускання, часте і болюче сечовипускання, відчуття печіння, часто з відчуттям болю над лоном і в парауретральній зоні, різьми, відчуттям дискомфорту в ділянці сечівника.

Хворим у третій групі була запропонована комбінована терапія препаратом з групи антиконвульсантів Габапентином (900 мг на добу) та ноотропним засобом Фенібут (по 250 мг 3 рази на добу), загальним курсом 6 тижнів. Фенібут є похідним ГАМК і фенілетіламіна та покращує психологічні показники (увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій), підвищує фізичну і розумову працездатність; усуває відчуття напруги, тривоги і страху без небажаного седативного ефекту чи збудження. Не впливає на холіно- та адренорецептори.

Для оцінки інтенсивності болю і больових пароксизмів, а також викликаних сенсорних симптомів у цій групі хворих використовували візуальну аналогову шкалу. Завдяки своїй простоті, шкала ВАШ – незамінна для оцінки лікування, як у повсякденній практиці, так і в дослідницькій роботі, оскільки вона дає можливість

використовувати для оцінки болю методи параметричної статистики.

Динаміка інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ у хворих III групи представлена на рис. 3. Зниження загального бала ВАШ вказувало на поліпшення якості життя після курсу проведеної терапії. Так, через два тижні лікування інтенсивність цисталгії за шкалою ВАШ знизилась на 47%, а через шість тижнів – на 62%. Також слід зазначити важливий факт, що за результатами 6 тижнів комбінованої терапії майже у 75% хворих зменшилась кількість балів ВАШ на 50% і більше, а у 85% хворих на 30% і більше зменшилась кількість балів ВАШ, що вказує результативність терапії.

У лікуванні ГАСМ з алгічним синдромом надзвичайно важливо враховувати особливості особистості пацієнта, його психологічний стан, оцінювати сон, апетит, ступінь соціальної дезадаптації. Тривалий поточний біль неминує змінює психологічний стан людини, впливає на його працездатність і якість життя в цілому. І тут важливим є комплексний підхід. Поряд з фармакотерапією повинні використовуватися немедикаментозні методи реабілітації. Але важливо підкреслити, що при високій інтенсивності алгічного синдрому потрібна своєчасна і адекватна знеболююча терапія, у тому числі і за допомогою зазначених вище антиконвульсантів і антидепресантів. Проблема полягає в тому, що пацієнти, а часто і лікарі, не розуміють, навіщо для лікування частого та імперативного сечовипускання необхідні складні психотропні засоби (антидепресанти) або препарати для лікування епілепсії (антиконвульсанти). Слід зазначити, що в завдання лікаря входить не тільки призначення правильного препарату, а й адекватне пояснення пацієнтові, для чого цей препарат при-

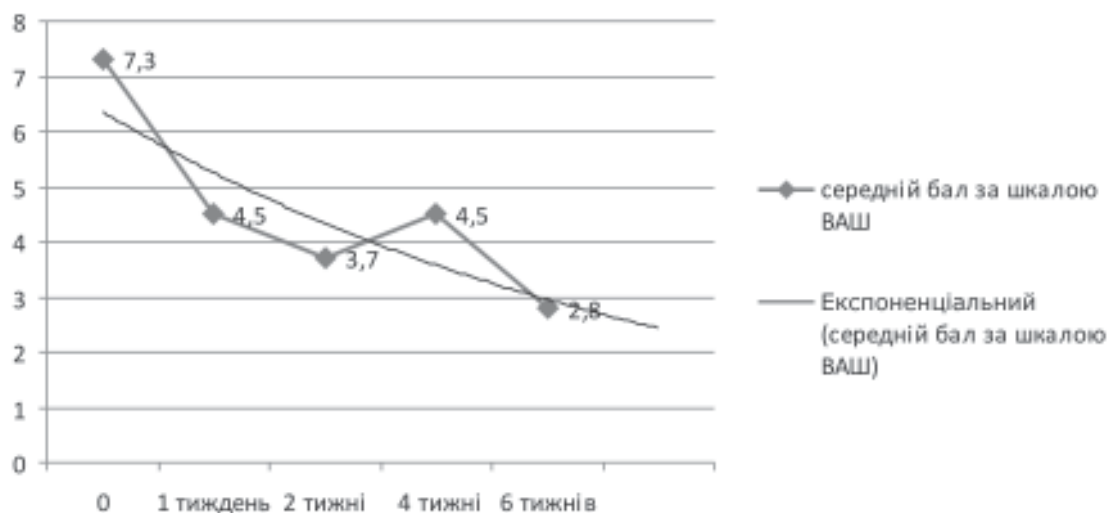


Рис. 3. Динаміка інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ у хворих групи до і після лікування (n – 21)

значений, терміни очікуваного ефекту, можливі побічні реакції.

Висновки

1. Патогенетична дія терапії тетрациклічного антидепресанта Міртазапіна в поєднанні з антиконвульсантом Габапентином в комплексному лікуванні ГАСМ полягає в позитивній динаміці інтенсивності дизурічних «сенсорних» симптомів, а також в покращенні показників ефективності сечовипускання (усуненні ноктурії, вираженому збільшенні середнього ефективного об'єму сечового міхура і коефіцієнту ефективності сечовипускання), що вказує на оптимізацію резервуарно-евакуаторної функції сечового міхура, регулюючий вплив на тонус детрузора і замикального апарату шийки сечового міхура.

2. Мета комбінованої терапії за схемою м-холінолітик Толтеродин і тетрациклічний антидепресант Міртазапін – відновлення контролю за сечовипусканням і збільшення абсолютного і відносного об'єму сечового міхура. Подібна комбінована терапія добре переноситься хворими, дозволяє тривало застосовувати препарати, титрувати дози, що істотно покращує характеристики сечовипускання, не викликаючи появу обструктивного сечовипускання.

3. Проведене дослідження показало ефективність комплексної терапії Габапентином та ноотропним засобом Фенібут при лікуванні ГАСМ в поєднанні з алгічним синдромом, що відмічено вже на 7-й день терапії та до кінця 6-го тижня зниженням інтенсивності цисталгії на 62%.

Список літератури

1. Gormley E.A., Lightner D.J., Burgio K.L. et al. *Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline. 2012 May. American Urological Association.*
2. Thuroff J.A., Abrams P., Andersson K.E. et al. *EAU guidelines on urinary incontinence // Eur. Urol. – 2011. – N 59(3). – P. 387–400.*
3. Dubeau C.E. *Treatment of urinary incontinence. In: UpToDate. Basow D.S. (Ed.), UpToDate, Waltham, MA, 2012.*
4. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Маломуж О.І., Паталащук А.П. *Форми порушення сечовипускання у жінок при урогенітальних розладах у постменопаузі // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 3(83). – С. 50–53.*
5. Борисов В.В. *Гиперактивный мочевоу пузырь: эффективное лечение // Consilium medicum. – 2014. – № 7. – С. 1–6.*
6. Shamliyan T., Wyman J.F., Ramakrishnan R., Sainfort F., Kane R.L. *Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review // Ann. Intern. Med. – 2012. – V. 156, N 12. – P. 861–874.*
7. Данилов А.Б., Давыдов О.С. *Диагностические шкалы для оценки невропатической боли // Ж. Боль. – 2007. – № 3(16). – С. 11–15.*
8. Blaivas J., Chancellor M. *Atlas of urodynamics. – Baltimore: William & Wilkins, 2007.*

Реферат

ДИФФЕРЕНЦІАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ДИЗУРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ю.Н. Дехтярь, Ф. И. Костев,
В.В. Будиянская

Целью исследования было определить дифференцированный подход к медикаментозной терапии больных с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) в зависимости от особенностей клинического течения заболевания. Обследованы 87 женщин, с симптомами нижних мочевых путей, соответствующими критериям диагностики ГАМП. Установлено, что патогенетическое действие терапии антидепрессанта Миртазапина в сочетании с антиконвульсантом Габапентином в комплексном лечении ГАМП заключается в оптимизации резервуарно-эвакуаторной функции мочевого пузыря. Комбинированная терапия по схеме м-холинолитик Толтеродин и Миртазапин способствует восстановлению контроля за мочеиспусканием и увеличению абсолютного и относительного объема мочевого пузыря, существенно улучшает характеристики мочеиспускания, не вызывая обструктивное мочеиспускание. Проведенное исследование показало эффективность комбинации Габапентина и ноотропа Фенибута при лечении ГАМП с алгическим синдромом, что отмечено к концу 6-й недели снижением интенсивности цисталгии на 62%.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, Миртазапин, Габапентин, Фенибут.

Адреса для листування

Ю.Н. Дехтярь
E-mail: ddoctor@online.ua

Summary

DIFFERENTIAL PHARMACOTHERAPY OF DYSURIC SYMPTOMS DEPENDING ON THE CLINICAL FEATURES OF AN OVERACTIVE BLADDER

Y.M. Dekhtiar, F.I. Kostev,
V.V. Budiynska

The aim of the study was to determine the differentiated approach to drug therapy in patients with overactive bladder (OAB), depending on the clinical features of the disease. The study involved 87 women with lower urinary tract symptoms, the appropriate criteria for the diagnosis of OAB. It was found that the pathogenic effect of the antidepressant Mirtazapine therapy in combination with an anticonvulsant Gabapentin in treatment of OAB is to optimized the reservoir and evacuation function of the bladder. Combination therapy m-anticholinergic Tolterodine and Mirtazapine helps to restore control of urination and an increase in the absolute and relative volume of the bladder, significantly improves urination, without giving rise to obstructive voiding. The study showed the effectiveness of a combination of Gabapentin and Phenibut the treatment of OAB with algic syndrome that marked the end of 6 weeks of cystalgia intensity decrease of 62%.

Keywords: Overactive bladder, Mirtazapine, Gabapentin, Phenibut.