

# Комбинированная терапия больных с аденомой предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем

**В.А. Максимов, Л.А. Ходырева, А.А. Дударова, А.Ю. Альбицкая**

Городская клиническая урологическая больница № 47 Департамента здравоохранения г. Москвы

Урология, 2011, № 6, с. 46–50

В последние годы отмечается повышенный интерес к терапии учащенного и ургентного мочеиспускания, вызванный значительной распространенностью гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Доказанным фактом считается прогрессирующий рост заболеваемости ГМП у мужчин с увеличением возраста. М-холинолитики являются наиболее эффективными в лечении симптомов ГМП, однако у пожилых пациентов на фоне аденомы предстательной железы (АПЖ) и сопутствующих заболеваний существует риск развития острой задержки мочеиспускания и выраженных побочных эффектов. В статье представлен опыт применения комбинированной терапии М-холинолитиком и  $\alpha$ -адреноблокатором у 30 пациентов пожилого возраста с АПЖ и ГМП. Полученные результаты свидетельствуют о достаточной эффективности терапии, отсутствии осложнений при своевременном контроле уровня остаточной мочи в течение 3 мес. Комбинированная терапия М-холинолитиком и  $\alpha$ -адреноблокатором достоверно снижала частоту дневных мочеиспусканий и улучшала накопительную функцию мочевого пузыря; способствовала повышению качества жизни, снижению количества проблем, связанных с уходом за собой, с подвижностью и привычной повседневной деятельностью.

**Ключевые слова:** аденома предстательной железы, гиперактивный мочевого пузырь, комбинированная терапия, толтеродин.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – клинический синдром с симптомами учащенного и ургентного мочеиспускания с или без ургентного недержания мочи и ноктурии [1, 2]. В его основе лежит гиперактивность детрузора нейрогенного или идиопатического характера [3]. Учащенные позывы к мочеиспусканию и ургентному недержанию мочи, связанные с гиперактивностью детрузора, наблюдаются у пациентов с аденомой предстательной железы (АПЖ) в 40–70% случаев [4, 5].

Увеличение размеров предстательной железы при развитии АПЖ приводит к гиперактивности детрузора вследствие ишемии [6] и холинергической денервации детрузора [7], увеличению содержания коллагеновых волокон [8] и изменениям электропроводности и метаболизма его гладкомышечных клеток [9].

Международный научный комитет по оценке и лечению симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей у мужчин старше 60 лет в качестве препаратов первой линии рекомендует комбинированную терапию  $\alpha$ -адреноблокаторами ( $\alpha$ -АБ) и М-холинолитиками [10]. Известно, что терапия  $\alpha$ -АБ приводит к уменьшению выраженности симптомов обструктивного мочеиспускания, но при этом гиперактивность мочевого пузыря может сохраняться и ухудшать качество жизни пациентов с АПЖ [11].

На сегодняшний день во многих странах мира толтеродин – один из наиболее часто назначаемых М-холинолитиков

при ГМП. Международная программа клинических исследований толтеродина является одной из самых обширных [12–14].

В 1997 г. появились первые сведения о результатах доклинического применения толтеродина. Впервые в эксперименте на морских свинках и крысах была продемонстрирована его избирательность в отношении рецепторов мочевого пузыря [15]. Выраженное влияние толтеродина на функцию мочевого пузыря было подтверждено на здоровых добровольцах. Применение препарата в дозе от 1 до 2 мг приводило к снижению частоты мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи, увеличению объема мочеиспускания [16]. В 2001 г. американскими учеными впервые доказана эффективность и безопасность применения толтеродина в педиатрической практике [17]. Толтеродин не приводит к расширению верхних мочевыводящих путей у «обструктивных» мышей, снижает пороговое и максимальное давление, подавляет спонтанную активность детрузора мочевого пузыря [18]. В литературе опубликованы единичные хорошо организованные проспективные исследования применения М-холинолитиков после неудачной монотерапии  $\alpha$ -АБ у пациентов с АПЖ и ГМП.

Однако проведенные международные клинические исследования комбинированного использования  $\alpha$ -АБ и М-холинолитиков имеют различные критерии включения пациентов и дизайн.

Роль антимускариновых препаратов при лечении симптомов нижних мочевыводящих путей, связанных с АПЖ, еще недостаточно изучена.

В связи с этим мы оценили эффективность и переносимость толтеродина при лечении мужчин с АПЖ, у которых терапия  $\alpha$ -АБ была достаточно эффективной.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные обследования, лечения и динамического наблюдения за 30 больными с диагнозом АПЖ. ГМП в возрасте от 52 до 79 лет (средний возраст  $61 \pm 4,7$  года). В связи с недостаточной эффективностью предыдущей терапии (более 1 мес) селективными  $\alpha$ -АБ пациентам дополнительно был назначен М-холинолитик толтеродин (уротол; «Zentiva», Чешская Республика) по 2 мг 2 раз в день в течение 3 мес.

Самостоятельно прекратили прием препарата и выбыли из исследования 3 (10%) пациента в связи с развившимися ожидаемыми побочными эффектами: сухость во рту, запоры.

Среди сопутствующих заболеваний наблюдались артериальная гипертензия – у 24 (88,9%) больных, компенсированный сахарный диабет 2-го типа – у 2 (7,4%), травма головы и позвоночника в анамнезе – у 7 (25,9%) пациентов.

План обследования предусматривали опрос, анкетирование, физикальный осмотр, ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, определение объема мочевого пузыря и остаточной мочи, урофлоуметрию с определением максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), микроско-

Дизайн обследования пациентов

Метод исследования	До лечения	2 нед	1 мес	3 мес
Определение уровня ПСА	+			
Анализ секрета предстательной железы	+			
Бактериологический анализ мочи	+			
Дневник мочеиспускания	+			+
IPSS	+			+
QoL	+			+
EQ-5D	+			+
Ультразвуковое исследование	+	+	+	+
Урофлоуметрия	+	+	+	+

пию секрета предстательной железы, бактериологическое исследование мочи, исследование венозной крови на простатоспецифический антиген (ПСА) (табл. 1).

Симптомы накопления и опорожнения мочевого пузыря оценивали с помощью опросника IPSS (Международная шкала оценки симптомов со стороны предстательной железы), качество жизни пациентов вследствие нарушения мочеиспускания – по шкале QoL и EQ-5D.

Опросник EQ-5D является неспецифичным по нозологиям, позволяет оценить влияние заболеваний на подвижность больного; возможность ухода за собой, осуществления повседневной деятельности, а также возникновения боли и дискомфорта, симптомов тревоги–депрессии. В каждой из рубрик пациент отмечал одну из трех степеней влияния заболевания на качество жизни: максимальную, среднюю или отсутствие влияния. При анализе данных наибольшее внимание мы уделяли категориям «боль/дискомфорт», «привычная повседневная деятельность» и «тревога/депрессия». Данная шкала позволяет в цифровом выражении оценить динамику самооценки состояния здоровья пациента.

Дневник мочеиспусканий пациенты заполняли в течение 3 дней, указывая объем выпитой и выделенной жидкости, частоту мочеиспусканий, эпизоды неудержания мочи.

**Критерии включения:** оценка по шкале IPSS 12 баллов и более, по шкале QoL 3 балла и более, количество мочеиспусканий в сутки 8 раз и более, наличие ночной поллакиурии 2 раза и более и недержание мочи хотя бы 1 раз в сутки; отсутствие воспалительных изменений в мочеполовых органах и расширения верхних мочевыводящих путей, уровень ПСА менее 4 нг/мл,  $Q_{max}$  более 10 мл/с, количество остаточной мочи до 100 мл; толщина стенки мочевого пузыря, измеряемая в трех проекциях, 5 мм и более.

**Критерии исключения:** глаукома, миастения, язвенный колит, мегаколон, декомпенсированный сахарный диабет, запоры, оперативные вмешательства на предстательной железе, острая и хроническая задержка мочеиспускания, выраженная инфравезикальная обструкция, невропатии, онкологические заболевания.

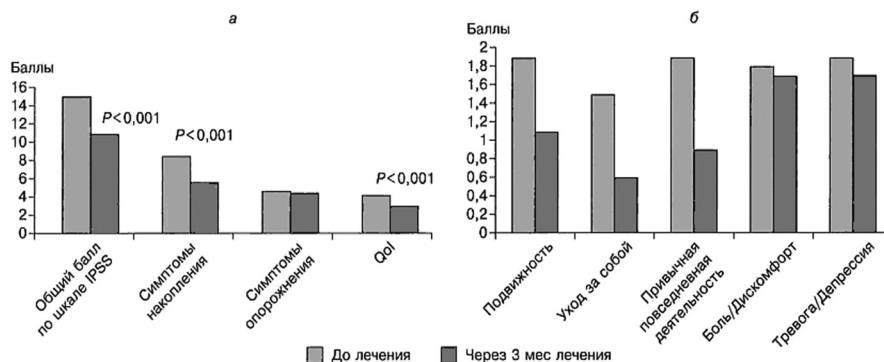
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время дорогостоящие инвазивные методы диагностики ГМП (комплексное уродинамическое исследование) необязательны для проведения эффективного лечения [19, 20]. Признаки ГМП у пациентов в основном можно оценивать с помощью дневника мочеиспусканий.

В нашем исследовании частота дневных мочеиспусканий уменьшилась с 8 до 6,9 ( $p < 0,005$ ). Также отмечалась тенденция к снижению эпизодов ночной поллакиурии – с 2,1 до 1,1 и симптомов неудержания мочи с 1,5 до 1,3 ( $p < 0,1 > 0,05$ ). Таким образом, при приеме толтероидина в составе комбинированной терапии в течение 3 мес достоверно изменялась только частота дневных мочеиспусканий. Отсутствие значительного изменения частоты ночной поллакиурии связано, возможно, с более сложными этиопатогенетическими причинами noctурии [21], которые требуют дальнейшего изучения.

Учитывая длительный анамнез заболевания и возраст пациентов, зафиксированное изменение частоты мочеиспусканий и неудержания мочи были значимы для этой группы и оценивались как клиническое улучшение.

J. Jolleys и соавторы [22] показали, что на качество жизни мужчин наибольшее влияние оказывают симптомы накопления и urgency, а не симптомы опорожнения мочевого пузыря. Это в первую очередь необходимо учитывать при лечении данной группы пациентов. Анализ полученных результатов показал, что исчезновение эпизодов неудержания мочи в большей степени повышает качество жизни пациентов (рисунок, а).



Изменения суммы баллов по шкалам IPSS, QoL (а) и качества жизни пациентов (по опроснику EQ-5D); б – на фоне комбинированного лечения

Изменения показателей  $Q_{max}$  и объема остаточной мочи у пациентов, принимавших комбинированную терапию

Параметр	До лечения	2 нед	1 мес	3 мес
Объем остаточной мочи, мл	82±13,3	90±17,5	78±15,4	89±12,1
$Q_{max}$	12,8±3,7	10,8±2,3	10,4±2,1	11,5±1,1

Анализ ответов по опроснику EQ-5D показал, что количество проблем, связанных с уходом за собой и с подвижностью и привычной повседневной деятельностью, достоверно изменилось на фоне проводимой терапии. В категориях «тревога/депрессия», «боль/дискомфорт» мы отметили только тенденцию к снижению показателей (рисунок, б).

При динамическом наблюдении в течение 3 мес достоверных изменений показателя  $Q_{max}$  и объема остаточной мочи у пациентов, принимавших комбинированную консервативную терапию, выявлено не было (табл. 2).

Данные об эффективности и переносимости толтероидина опубликованы в нескольких зарубежных исследованиях [23]. Наши результаты демонстрируют достоверную клиническую эффективность и хорошую переносимость терапии толтероидом по 2 мг 2 раза в день в сочетании с  $\alpha$ -АБ. По всей видимости, причиной недостаточной эффективности  $\alpha$ -АБ у пациентов может быть наличие идиопатического ГМП и отсутствие инфравезикальной обструкции, обусловленной АПЖ [24].  $\alpha$ -АБ не оказывают прямого влияния на сократимость детрузора, поэтому дополнительный прием толтероидина у этих мужчин увеличивает накопительную емкость детрузора и снижает его гиперактивность [25]. При динамическом контроле ни у одного пациента не отмечено расширения верхних мочевыводящих путей и развития острой задержки мочеиспускания, которые наблюдались в аналогичных исследованиях с частотой от 1% до 3%. В исследовании [26] на фоне комбинированной терапии  $\alpha$ -АБ и М-холинолитиками зафиксированы единичные случаи нарастания объема остаточной мочи, что потребовало прекращения терапии. Авторы предполагали, что данный эффект связан с дозой М-холинолитика, который может приводить к развитию медикаментозно-индуцированной декомпенсации детрузора. В то же время прием минимальных доз сопровождается клиническим эффектом и меньшей частотой побочных эффектов [27]. Двум (7,4%) пациентам была снижена доза препарата до 2 мг 1 раз в сутки в связи с выраженной сухостью во рту и сонливостью.

Толтероидин обладает более низкой липофильностью, чем оксibuтинин, что уменьшает вероятность его проникновения через гематоэнцефалический барьер и снижает частоту когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста [28].

Выраженных побочных эффектов в нашем исследовании не зарегистрировано: сухость во рту отмечали 12 (44,4%) пациентов, запоры – 3 (11,1%), головокружение и головную боль – 2 (7,4%), нарушение аккомодации – 1 (3,7%) пациент.

## ВЫВОДЫ

Анализ данных показал, что применение толтероидина в комбинации с  $\alpha$ -АБ у мужчин с АПЖ и ГМП улучшает его накопительную функцию, снижает частоту мочеиспускания и значительно повышает качество жизни пациентов. Причины недостаточной эффективности монотерапии  $\alpha$ -АБ у пациентов с АПЖ и ГМП до конца не изучены. В связи с этим необходимо продолжить исследования, в которых будут четко определены критерии отбора пациентов в зависимости от объема остаточной мочи и предстательной железы, от максимальной скорости мочеиспускания; риск развития ретенции верхних мочевыводящих путей, а также оптимальные дозы препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abrams P., Cardozo L., Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol and Urodyn.* 2002; 21: 167–178.
- Гаджиева Ж.К. Нарушения мочеиспускания: Руководство / Под ред. Ю.Г. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря. – М.: Вече; 2003.
- Hyman M.J., Groutz A., Blaivas J.G. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J. Urol.* (Baltimore) 2001; 166: 550–553.
- Knutson T., Schafer W., Fall M. et al. Can urodynamic assessment of outflow obstruction predict outcome from waiting? A four year follow up study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2001; 35: 463–469.
- Greenland I.E., Brading A.F. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J. Urol.* (Baltimore) 2001; 165: 245–249.
- Harrison S.C., Hunnam G.R., Farman P. et al. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br. J. Urol.* 1987; 60: 519–524.
- Mirone V., Imbimbo C., Sessa G. et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J. Urol.* (Baltimore) 2004; 172: 1386–1392.
- Seki N., Karim O.M., Mostwin J.L. Changes in electrical properties of guinea f pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *J. Urol.* (Baltimore) 1992; 148: 1957–1961.
- McConnell J., Abrams P. et al. 6-th International consultation on development in prostate cancer and prostate diseases. Recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in old men. In: *Male lower urinary tract dysfunction evaluation and management.* 2006. 21-st edition: 387–401.
- Masitmani M, Sato K. Itoh N. Clinical efficacy of naflopidil for benign prostatic hyperplasia the effect on storage symptoms. *Jpn. J. Urol.* 2004; 7: 335–344.
- Kenton K., Lowenstein L., Brit baker L. Tolierodine causes measurable restoration of urethral sensation in women with urge urinary incontinence. *Neurourol. and Uroclvn.* 2010; 29 (4): 555–557.
- Khullar V., Cardozo I., Dmochowski R. Mixed incontinence: current evidence and future perspectives. *Neurourol. and Uro-dyn.* 2010; 29 (4): 618–622.
- Khullar V., Hill S., Laval K.U. et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with lolierodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2004; 64 (2): 269–274.
- Nilvebrant, Andersson K. E., Gilberg P.G. et al. Tolterodine-a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 327 (2–3): 195–207.
- Nilvebrant L., Mullen B., Larsson G. To ltc iodine-a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: picdintcal pharmacological and clinical data. *Life Sci.* 1997; 60 (13–14): 11291136.
- Mund'ng M., Wessells H., Thornberry B. et al. Use of (ollerodinc in children with dysfunctional voiding: an initial report. *J. Urol.* (Baltimore) 2001; 165 (3): 926–934.
- Sob R. et al. *Br. J. Urol. Int.* 2010; 106 (2): 2X7–293.
- Peters T.J., Donovan J., Kay H.E. et al. The International Continence Society Benign Prostatic Hyperplasia Study: the bolh-ersomeness of urinary symptoms. *J. Urol.* (Baltimore) 1997: 157: 885–0889.
- Lee J.K, Kim H.W. et al. Comparison of doxazosin with or without lolierodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *Br. J. Urol. Int.* 2004; 94: 817–820.
- Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturia. *Curr. Urol. Rep.* 2003; 4: 36.
- Jolleys J.V., Donovan J., Nanchahal K. et al. Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *Br. J. Urol.* 1994; 74: 551–555.
- Appel R.A., Abrams P. et al. Treatment of overactive bladder: long-term lolerabiliv and efficacy of lolierodine. *Wld J. Urol.* 2001; 19: 141–147.
- Steven A., Kaplan et al. Tolterodinc extended release alienuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia, *J. Urol.* (Baltimore) 2008; 74 (5): S2–S87.
- Cappe C.R., Smith D. The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Urol.* 1994; 73: 17–122.
- Kyi Sung Lee, Myuhg-Soo Choo cl al. Combination treatment with propivcrinc hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled muHiccnler study. *J. Urol.* (Baltimore) 2005; 174: 1334–1338.
- Nishizawa O., Yamaguchi O. et al. Trial of combination treatment with an alpa-blockcr plus anticholinergic for lIPh with OAB. *Neurogeii, Bladder Soc.* 2009; 20: 288–294.
- Голубицина Е.П., Велиев Е.И. Современные подходы к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря. Эффект, фармакоген. в урол. 2010; 2; 4–9.

Статья поступила в редакцию 05.02.2013