

# Применение антагонистов мускариновых рецепторов у мужчин с симптомами нижних мочевыводящих путей

**Н.В. Волицкая<sup>1</sup>, К.Н. Мокров<sup>2</sup>, Н.Я. Калинина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности МЗ Украины», г. Днепропетровск

<sup>2</sup>Специализированная медико-санитарная часть №6, г. Днепропетровск,

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №4, г. Днепропетровск

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) является повсеместно распространенным хроническим заболеванием. По данным исследований, симптомы ГАМП отмечают приблизительно 100 млн людей во всем мире. Первой линией лечения ГАМП в настоящее время являются препараты, блокирующие связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, находящимися в стенке мочевого пузыря, т.е. М-холиноблокаторы, представителем которых является солифенацин.

Зевесин® (солифенацин) – современный препарат для лечения ГАМП у мужчин и женщин. Препарат снижает количество эпизодов ургентности, число эпизодов недержания мочи и частоту мочеиспускания, а также достоверно улучшает качество жизни пациентов и удовлетворенность лечением.

**Ключевые слова:** синдром нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, Зевесин®, лечение.

До настоящего времени симптомы со стороны нижних мочевых путей (СНМП) у пожилых мужчин всегда считали прямо или косвенно связанными с наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Однако иногда бывает трудно или невозможно провести непосредственную связь между СНМП и ДГПЖ. Последние научные данные и разработки свидетельствуют о том, что не все симптомы со стороны мочевого пузыря обязательно связаны с предстательной железой, но могут быть вызваны поражением самого мочевого пузыря (гиперактивность детрузора – синдром гиперактивности мочевого пузыря – ГАМП) и помочь пациентам нужна при СНМП, а не при ДГПЖ.

ГАМП является повсеместно распространенным хроническим заболеванием. По результатам проведенных эпидемиологических исследований, распространенность данной нозологии в США и Европе составляет в среднем от 12% до 17%. Приблизительно 100 млн людей во всем мире имеют симптомы ГАМП.

Международное общество по удержанию мочи (International Continence Society – ICS) в 2002 г. предложило его новое определение: «ургентность с ургентным недержанием мочи или без наличия такового, обычно сопровождающееся учащенным мочеиспусканием и noctурией». ГАМП не может быть диагностирован при отсутствии ургентности, и это свидетельствует о том, что ургентность, определяемая ICS как «внезапный сильный труднопреодолимый позыв на мочеиспускание», является единственным обязательным симптомом заболевания и играет ведущую роль в его клинической картине. Широко известно, что различные патологические состояния могут прояв-

ляться схожими с ГАМП-симптомами, что требует их исключения перед установлением диагноза «гиперактивный мочевой пузырь».

## Терапия

До начала любой терапии всем мужчинам с СНМП следует пройти обязательное обследование для выявления осложнений и их лечения. Часто при СНМП у мужчин не бывает значимых жалоб. В этом случае на начальных этапах допустимо не проводить лекарственную терапию. Пациенту назначают динамическое наблюдение, которое включает в себя психологическую поддержку, периодическое обследование, рекомендации относительно образа жизни. Однако в случае прогрессирования заболевания или выраженности симптомов необходима фармакотерапия. Первой линией лечения ГАМП в настоящее время являются в основном препараты, блокирующие связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, находящимися в стенке мочевого пузыря, Таковыми являются М-холиноблокаторы, которые на украинском рынке представлены следующими видами действующих веществ: оксибутинин, толтеродин, солифенацин.

В США и Западной Европе, кроме описанных выше средств, используют троспиум, дарифенацин, фезотеродин.

В Украине самым современным средством, применяемым для терапии ГАМП, является солифенацин, который представлен препаратом Зевесин® производства компании Зентива в составе Санофи.

## Механизм действия

Основной нейротрансмиттер в мочевом пузыре – ацетилхолин, который может стимулировать мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) на поверхности гладкомышечных клеток детрузора. Однако мускариновые рецепторы плотно располагаются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках других типов, например, на эпителиальных клетках слюнных желез, уротелиальных клетках мочевого пузыря, нервных клетках периферической и центральной нервной системы. У человека различают 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из которых подтипы M2 и M3 представлены в основном в детрузоре. Хотя 80% мускариновых рецепторов относятся к подтипу M2, а 20% – к подтипу M3, все же очевидно, что у здорового человека только рецепторы типа M3 участвуют в сокращении мочевого пузыря. Роль рецепторов M2 пока остается неизученной. Тем не менее при обследовании мужчин с ГАМП и в опытах на животных с нейрогенным мочевым пузырем или обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря выявлено, что рецепторы M2 участвуют и в сокращении гладкомышечных клеток.

Детрузор иннервируют парасимпатические нервы, исходящие из боковых столбов крестцового отдела спинного

мозга на уровне S1–S4, функцию этих столбов регулируют супраспинальные центры мочеиспускания. Крестцовый центр мочеиспускания связан с мочевым пузырем тазовыми нервами, выделяющими ацетилхолин после деполяризации. Ацетилхолин стимулирует постсинаптические мускариновые рецепторы, что приводит к регулируемому G-белком выделению кальция в саркоплазматической сети, открытию кальциевых каналов на клеточной мембране и, в итоге, к сокращению гладкомышечных клеток. Благодаря подавлению мускариновых рецепторов антагонистами мускариновых рецепторов снижается их стимуляция и поэтому уменьшается сокращение клеток мочевого пузыря.

Солифенацин избирательно блокирует мускариновые M3-рецепторы, проявляя небольшую аффинность к другим типам мускариновых рецепторов или вовсе не взаимодействуя с ними.

### Эффективность

Антагонисты мускариновых рецепторов ранее применяли в основном у женщин, так как считалось, что СНМП вызваны поражением мочевого пузыря только у женщин и, следовательно, их следует лечить препаратами, воздействующими на мочевой пузырь. А мужчин следует лечить простатоспецифичными препаратами. Однако установлено, что существенное влияние на развитие императивных позывов, частоту позывов к мочеиспусканию оказывает не пол пациента, а возраст.

В дополнительном анализе результатов открытых исследований среди 2250 взрослых мужчин с симптомами ГАМП без обструкции выходных отделов мочевого пузыря оценивали эффективность антихолинергических препаратов в качестве монотерапии. Максимальная длительность испытания составляла 25 нед, однако большинство испытаний продолжалось 12 нед. В исследовании с применением солифенацина дневная частота мочеиспускания, ноктурия, ургентное мочеиспускание и показатели IPSS после 12–25 нед терапии были значительно снижены по сравнению с исходными показателями. В исследовании при неэффективности альфа-блокаторов каждый ответ в опроснике IPSS свидетельствовал об улучшении результатов во время лечения солифенацина независимо от симптомов нарушения мочеиспускания.

### Переносимость и безопасность

Переносимость солифенацина в дозе 5 и 10 мг в сутки в сравнении с плацебо неоднократно исследовалась. Обращает на себя внимание согласованность, однородность и сопоставимость данных, полученных в ходе исследований. По данным международных многоцентровых исследований при приеме солифенацина наиболее часто регистрировали следующие побочные эффекты: сухость во рту, реже запоры и снижение четкости зрения. Частота возникновения сухости

в ротовой полости в группе принимавших 5 мг солифенацина статистически не отличалась от таковой в группе плацебо и составила 7,7% и 2,3% соответственно. Причем тяжелых проявлений побочных реакций в ходе исследований не было. По данным личного наблюдения, которые совпадают с данными литературы, Зевесин® обычно хорошо переносится. Неблагоприятные эффекты вследствие приема препарата возникают в виде сухости во рту (16%), запора (до 4%), проблем при мочеиспускании (до 2%), ринофарингита (до 3%), головокружения (до 5%). Нежелательные явления были легкой степени выраженности.

Антимускариновые препараты могут также быть рекомендованы мужчинам со слабовыраженной или умеренной обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, вызванной ДППЖ. Несмотря на большое количество публикаций, свидетельствующих о безопасности данной терапии, существует некоторая осторожность относительно назначения M-холиноблокаторов у мужчин, которая связана с возможностью ослабления мочевого пузыря и развитию острой задержки мочи.

Однако, по данным мета-анализа, в котором обобщены результаты 19 исследований по применению M-холиноблокаторов у мужчин с ДППЖ на протяжении 15 лет, риск развития острой задержки мочи у пациентов, получавших M-холиноблокаторы, составил 0,8%, а у контрольной группы без лечения – 0,6%.

Наиболее перспективным направлением можно считать комбинированную терапию M-холиноблокаторов и  $\alpha$ -адреноблокаторов. Их совместное применение обусловлено разными точками приложения:  $\alpha$ -адреноблокаторы эффективно устраняют инфравезикальную обструкцию, а M-холиноблокаторы способны уменьшить выраженность ирритативных расстройств.

Солифенацин (Зевесин®) рекомендуется назначать по 5 мг в течение 4 нед. Затем необходимо оценить эффективность и переносимость препарата. После этого дозу препарата Зевесин® можно оставить прежней или увеличить до 10 мг. Достоинствами препарата являются возможность варьирования различных доз в зависимости от степени тяжести, а также удобство применения.

Прием препарата Зевесин® прежде всего уменьшает проявление кардинального симптома ГАМП – ургентности, а также снижает количество эпизодов мочеиспускания и способствует увеличению функциональной емкости мочевого пузыря, что выражается в увеличении объема выделенной мочи за один акт мочеиспускания. Благодаря своему селективному воздействию на мускариновые рецепторы мочевого пузыря солифенацин вызывает минимальное количество побочных эффектов. Зевесин® также достоверно улучшает качество жизни пациента, его удовлетворенность лечением, вызывает желание продолжить терапию.

### Застосування антагоністів мускаринових рецепторів у чоловіків із симптомами нижніх сечовивідних шляхів

**Н.В. Волицька, К.М. Мокров, Н.Я. Калініна**

Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) є найпоширенішим хронічним захворюванням. За даними досліджень, симптоми ГАСМ відзначають приблизно 100 млн людей у всьому світі. Першою лінією лікування ГАСМ в даний час є препарати, що блокують зв'язування ацетилхоліну з мускариновими рецепторами, що знаходяться в стінці сечового міхура, тобто M-холіноблокатори, представником яких є солифенацин.

Зевесин® (солифенацин) – сучасний препарат для лікування ГАСМ у чоловіків і жінок. Препарат знижує кількість епізодів ургентності, число епізодів нетримання сечі і частоту сечовипускання, а також достовірно покращує якість життя пацієнтів і задоволеність лікуванням.  
**Ключові слова:** синдром нижніх сечових шляхів, гіперактивний сечовий міхур, нетримання сечі, Зевесин®, лікування.

### Use of a muscarinic receptor antagonist in men with lower urinary tract symptoms

**N. V. Volitskaya, K. N. Mokrov, N. Y. Kalinina**

Overactive bladder (OAB) is a common chronic disease everywhere. According to studies, OAB symptoms point about 100 million people worldwide. First line treatment of OAB are currently drugs that block binding to muscarinic acetylcholine receptors in the bladder wall, i.e. M-holinoblockatory whose representative is solifenacin.

Zevesin® (solifenacin) – modern drug for the treatment of overactive bladder in men and women. The drug reduces the number of episodes of urgency, the number of incontinence episodes and urinary frequency, and significantly improves the quality of life and satisfaction with treatment.

**Keywords:** lower urinary tract syndrome, overactive bladder, urinary incontinence, Zevesin®, treatment.

## Сведения об авторах

**Волицкая Наталья Владимировна** – ГУ «Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности МЗ Украины», 49027, г. Днепропетровск, пер. Советский, 1а

**Мокров Константин Николаевич** – Специализированная медико-санитарная часть № 6, 49008, г. Днепропетровск, ул. Титова, 29

**Калинина Наталья Ярославовна** – городская клиническая больница № 4, 49008, г. Днепропетровск, ул. Ближняя, 31

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760–66.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327–36.
3. Abrams P, Wein AJ. The overactive bladder: from basic science to clinical management. *Urology* 1997;50(Suppl. 6A):1–144.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
5. Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2002;60(Suppl. 5A):64–71.
6. Ouslander JG. Geriatric considerations in the diagnosis and management of overactive bladder. *Urology* 2002;60(Suppl. 5A):50–55.
7. Yap P, Tan D. Urinary incontinence in dementia. A practical approach. *Aus Fam Physician* 2006;35:237–41.
8. Djavan B. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life. *Urology* 2003;62(3 Suppl. 1):6–14.
9. Abrams P, Artbani W, Gajewski JB, Hussain I. Assessment of treatment outcomes in patients with overactive bladder: importance of objective and subjective measures. *Urology* 2006;68(Suppl. 2A):17–28.
10. International Continence Society. Management recommendations. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds). 3rd International Consultation on Incontinence, 2005.
11. Hampel C, Hohenfellner M, Abrams P, et al. European Association of Urology. Guidelines on incontinence. 1999.
12. Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 2003;62(Suppl. 5B):20–27.
13. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet* 2006;367:57–67.
14. Ostaszkiwicz J, Johnston L, Roe B. Timed voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
15. Burgio KL. Influence of behavior modification on overactive bladder. *Urology* 2002;60(Suppl. 5A):72–77.

*Статья поступила в редакцию 05.06.2014*