

# Медикаментозная коррекция ноктурии

В.Н. Лесовой<sup>1,2</sup>, Т.И. Ермоленко<sup>1</sup>, Д.В. Щукин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала»

Медикаментозная терапия основывается на тщательной диагностике типа и механизма ноктурии. У пациентов с урологическими причинами ноктурии (СНМП/ДГПЖ, гиперактивный мочевой пузырь) назначение альфа-адреноблокаторов и их комбинаций с антимускариновыми препаратами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы демонстрирует скромные результаты, хотя они лучше, чем при использовании плацебо. Необходимы дальнейшие исследования новых диагностических подходов для более точной идентификации вида ноктурии у конкретного пациента.

**Ключевые слова:** ноктурия, симптомы нижних мочевых путей,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, десмопрессин, антагонисты мускариновых рецепторов.

## Определение и частота встречаемости

Ноктурия является широко распространенным и весьма важным симптомом, который серьезно нарушает качество жизни пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Существует несколько определений ноктурии, которые были разработаны International Continence Society в 2002 и 2010 годах. Согласно первому из них данный симптом представляет собой необходимость проснуться для того, чтобы помочиться один или более раз за ночь [1]. В последней редакции ноктурия определяется как прерывание сна ночью один или более раз из-за необходимости помочиться. Каждому мочеиспусканию предшествует и следует сон [2].

В зависимости от используемого определения и изучаемой популяции частота ноктурии отличается в широких пределах. Но в настоящее время считается, что этот симптом встречается примерно у двух третей мужчин и женщин среднего возраста [3–5]. Частота данного симптома существенно увеличивается с возрастом. В частности, Tikkinen и соавторами было продемонстрировано ежегодное увеличение превалирования ноктурии на 7,3% у мужчин и 3,5% – у женщин [6]. В этой работе ноктурия имела место у половины мужчин и женщин в возрасте от 50 до 59 лет. Интересно, что среди пожилых пациентов она отмечалась гораздо чаще среди мужчин, чем среди женщин.

## Причины ноктурии

Существует множество причин развития ноктурии, которые включают как урологические заболевания, так и неврологические проблемы или факторы образа жизни. Патологиологи выделяют два основных механизма развития ноктурии – уменьшение емкости мочевого пузыря и ночную полиурию. Проблемы с емкостью мочевого пузыря чаще всего опосредованы гиперактивностью детрузора, но могут быть связаны с фиброзом стенки мочевого пузыря или с наличием онкологической патологии.

Ночная полиурия, как правило, зависит от повышенного приема жидкости (в частности, перед сном) или от усиления диуреза. Говоря о полиурии, нужно отметить, что выделяют абсолютную полиурию, когда общий суточный объем мочи у взрослого человека массой тела 70 кг превышает 2,8 л. Ночная полиурия характеризуется увеличением объема мочи, которая вырабатывается ночью (более 20% у молодых людей или более 33% у лиц в возрасте старше 65 лет) [1]. Патологические механизмы данного феномена связаны с нарушением секре-

ции антидиуретического гормона (АДГ) и атриального натрийуретического пептида (АНП). АДГ секретируется в гипоталамусе и воздействует на дистальные и собирательные почечные каналы, что реализуется в улучшении реабсорбции воды. Отсутствие секреции АДГ или ее значительное уменьшение приводят к развитию несахарного диабета, однако менее значительные секреторные сдвиги могут являться причиной ноктурии. АНП в норме секретируется в предсердиях в ответ на повышение артериального давления и способствует экскреции воды и натрия почками. Повышенная секреция АНП имеет место при хронической сердечной недостаточности.

Нарушение реабсорбции воды может быть связано с поступлением в организм ксенобиотиков, в частности таких пищевых факторов, как кофеин и алкоголь. Последний, вероятно, действует через нарушение секреции АДГ. Вместе с тем, до настоящего времени все еще остается спорным вопрос: достаточно ли диуретического действия кофеина и алкоголя для возникновения ноктурии?

Приведенные выше патофизиологические факторы могут быть единичными, но могут представлять целые комбинации у одного пациента. Относительная роль этих факторов может отличаться у пациентов разного пола. Так, считается, что у мужчин ноктурия чаще связана с ночной полиурией, тогда как у женщин причиной ноктурии чаще является уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря.

## Социальное значение ноктурии

Ноктурия, которая сопровождается двумя и более эпизодами за ночь, приводит к значительному снижению качества жизни пациентов за счет расстройств сна, что в конечном счете реализуется в высоком уровне переломов шейки бедра у пациентов старшей возрастной группы.

## Лечение ноктурии

Эффективность медикаментозной терапии ноктурии напрямую зависит от эффективности диагностики тех патологических условий, которые являются причиной данного состояния. Учитывая, что диагноз устанавливают путем исключения, в первую очередь задачей врача является исключение неврологических причин ноктурии, таких, как хроническая сердечная недостаточность, сахарный или несахарный диабет и апноэ.

Если данные анамнеза свидетельствуют о том, что ноктурия связана с излишним приемом жидкости или продуктов, содержащих кофеин или алкоголь, простая поведенческая терапия может быть достаточно эффективной. В одной из работ был наглядно подтвержден хороший эффект поведенческих модификаций на прием жидкости при ноктурии [7]. Однако у больных пожилого возраста имеется отчетливый риск дегидратации при ограничении приема жидкости. Для того чтобы избежать этой проблемы, пациентам необходимо рекомендовать не ограничивать общий объем принимаемой жидкости, а изменить часы ее приема. В частности, уменьшить прием жидкости непосредственно перед сном.

Если имеется подозрение на то, что причиной ноктурии являются петлевые диуретики, с пациентом необходимо обсудить возможность отмены препарата, изменение часов приема либо смену препарата на формы с медленным освобождением.

Если nocturia связана с ночной полиурией и при этом исключены заболевания или факторы образа жизни, которые обсуждались выше, у пациента может быть заподозрена неадекватная секреция АДГ или нарушения его функции. Поэтому в данной ситуации эксплоративное лечение аналогами АДГ, такими, как десмопрессин, выглядит абсолютно оправданным. Использование десмопрессина при ненейрогенной nocturia было исследовано у пациентов с множественным склерозом. В частности, три плацебо-контролируемых исследования подтвердили значительное уменьшение nocturia при приеме данного препарата [8–10]. Хотя лечение десмопрессином хорошо переносится, в одной из работ 4 из 17 пациентов вынуждены были прекратить терапию из-за асимптоматической или минимально симптоматической гипонатриемии [9].

Учитывая, что nocturia может быть связана со многими причинами, были предприняты попытки использования десмопрессина у пациентов, которые имеют множественные симптомы. В одной из работ было описано значительное улучшение состояния после приема десмопрессина у пациентов с СНМП/ДГПЖ. Положительную динамику отмечали не только в плане коррекции nocturia, но и в снижении суммарного балла IPSS [11]. Интересно, что десмопрессин оказался эффективным даже у пациентов без признаков nocturia. В одном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что интраназальное применение 40 мкг десмопрессина увеличивает число периодов без утечки мочи у женщин с дневным недержанием [12]. Еще в одном исследовании, изучавшем использование десмопрессина у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, подтверждено объективное снижение частоты мочеиспусканий и улучшение параметров зависящего от здоровья качества жизни [13].

Большинство плацебо-контролируемых клинических исследований, посвященных медикаментозной терапии СНМП/ДГПЖ, включали тестирование альфа-адреноблокаторов. Эти работы не были целенаправленно ориентированы на динамику nocturia, но все же они включали вопрос о nocturia в опроснике IPSS. При этом отмечено позитивное влияние на nocturia многих адреноблокаторов: альфузозина (немедленного и замедленного освобождения), доксазозина, тамсулозина (замедленного освобождения), нафтопидила и теразозина [14–17]. Однако некоторые исследования не выявили значительного улучшения в плане nocturia при приеме альфа-адреноблокаторов, что, возможно, связано с небольшим числом клинических наблюдений [18, 19]. Тем не менее, в настоящее время считается, что в реальной клинической практике назначение альфа-адреноблокаторов может редуцировать число ночных мочеиспусканий примерно на 50% [20].

Оценивая другие фармакологические подходы, необходимо отметить результаты комбинированной терапии с использованием альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. В частности, комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином оказалась более эффектив-

ной, чем терапия только тамсулозином, в уменьшении выраженности nocturia при анализе четырехлетних данных [21]. Хотя монотерапия финастеридом не показала в сравнении с плацебо каких-либо преимуществ в лечении nocturia [22].

Антимускариновые препараты являются основой медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря и в настоящее время рекомендуются для коррекции симптомов накопления у пациентов с ДГПЖ. Влияние этих медикаментов на nocturia было исследовано во многих плацебо-контролируемых работах. Их результаты свидетельствуют о позитивном воздействии на выраженность nocturia таких препаратов, как солифенацин, тольтеродин, фезотеродин, тропиум хлорид и дарифенацин [23–27]. Однако этот позитивный эффект зачастую слишком слабый, чтобы рекомендовать данные препараты в качестве специфического лечения nocturia. Интересно, что результаты комбинированной терапии с использованием холинолитика тольтероидина и альфа-блокатора тамсулозина оказались гораздо лучшими, чем эффекты только монотерапии [28].

В литературе представлено несколько других лечебных подходов к коррекции nocturia, однако, они еще не были серьезно проанализированы. В двух исследованиях было установлено, что nocturia, связанная с ночной полиурией, может быть чувствительной к назначению ингибиторов циклооксигеназы (диклофенак, локсопрофен) [29, 30]. Также описано уменьшение nocturia у пациентов, принимавших серотонин-норадреналиновый ингибитор дулоксетин [31]. Интересно, что снижение выраженности nocturia зафиксировано у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу ДГПЖ. Результат операции был менее очевидным у пациентов старшего возраста и у больных с малой объемной скоростью мочеиспускания.

## ВЫВОДЫ

Nocturia является широко распространенным симптомом, который превалирует с возрастом. Хотя в определенных nocturia International Continence Society фигурирует один эпизод за ночь, необходимость проснуться для мочеиспускания два и более раз значительно более серьезно беспокоит пациентов и ухудшает зависящее от здоровья качество жизни. Перед началом медикаментозной терапии пациент должен обязательно пройти через этапы поведенческой терапии и модификации образа жизни. Медикаментозная терапия основывается на тщательной диагностике типа и механизма nocturia. У пациентов с урологическими причинами nocturia (СНМП/ДГПЖ, гиперактивный мочевой пузырь) назначение альфа-адреноблокаторов и их комбинаций с антимускариновыми препаратами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы демонстрирует скромные результаты, хотя они лучше, чем при использовании плацебо. Необходимо дальнейшие исследования новых диагностических подходов для более точной идентификации вида nocturia у конкретного пациента.

## Медикаментозна корекція nocturii

**В.М. Лісовий, Т.І. Єрмоленко, Д.В. Щукін**

Медикаментозна терапія ґрунтується на ретельній діагностиці типу та механізму nocturii. У пацієнтів з урологічними причинами nocturii (СНМС /ДГПЖ, гіперактивний сечовий міхур) призначення альфа-блокаторів та їх комбінацій з антимускариновими препаратами та інгібіторами 5-альфа-редуктази демонструє скромні результати, хоча вони краще, ніж при використанні плацебо. Необхідні подальші дослідження нових діагностичних підходів для більш точної ідентифікації виду nocturii у конкретного пацієнта.

**Ключові слова:** nocturia, симптоми нижніх сечових шляхів,  $\alpha_1$ -адреноблокатори, десмопрессин, антагоністи мускаринових рецепторів.

## Medical correction nocturia

**V.N. Lesovoy, T.I. Ermolenko, D.V. Shchukin**

Drug therapy is based on a thorough diagnosis of the type and mechanism of nocturia. In patients with urological causes of nocturia (LUTS / BPH and OAB) Appointment of alpha-blockers and their combinations with antimuskarinikami and inhibitors of 5-alpha reductase shows modest results, although they are better than placebo. Further research is needed new diagnostic approaches for more accurate identification of the type of nocturia in an individual patient.

**Key words:** nocturia, lower urinary tract symptoms,  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists, desmopressin, muscarinic receptor antagonists.

**Лесовой Владимир Николаевич** – Харьковский национальный медицинский университет, Харьковской областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, 61000, г. Харьков, пр. Московский, 195

**Ермоленко Тамара Ивановна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

**Щукин Дмитрий Владимирович** – Харьковский национальный медицинский университет, Харьковской областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, 61000, г. Харьков, пр. Московский, 195; тел.: (067) 585-92-06

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society // *NeuroUrol. Urodyn.* – 2002. – Vol. 21. – P. 179–183.
- Standardisation and Terminology Committees IUGA and ICS, Joint IUGA / ICS Working Group on Female Terminology.
- 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. – Vol. 87. – P. 760–766.
- Yoshimua K., Terada N., Matsui Y. et al. Prevalence and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program // *Int. J. Urol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 282–287.
- Irwin D.E., 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. – Vol. 50. – P. 1306–1315.
- Tikkinen K.A., Tammela T.L., Huhtala H., Auvinen A. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175. – P. 596–600.
- Hashim H., Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102. – P. 62–66.
- Eckford S.D., Swami K.S., Jackson S.R., Abrams P.H. Desmopressin in the treatment of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis. // *Br. J. Urol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 733–735.
- Valiquette G., Herbert J., Maede-D'Aliser P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial // *Arch. Neurol.* – 1996. – Vol. 53. – P. 1270–1275.
- Hilton P., Hertogs K., Stanton S.L. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 1983. – Vol. 46. – P. 854–855.
- Chancellor M.B., Atan A., Rivas D.A. et al. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results // *Tech. Urol.* – 1999. – Vol. 5. – P. 191–194.
- Robinson D., Cardozo L., Akeson M. et al. Antidiuresis: a new concept in managing female daytime urinary incontinence // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 93. – P. 996–1000.
- Hashim H., Malmberg L., Graugaard-Jensen C., Abrams P. Desmopressin, as a 'designer-drug,' in the treatment of overactive bladder syndrome // *NeuroUrol. Urodyn.* – 2009. – Vol. 28. – P. 40–46.
- Roehrborn C., van Kerrebroeck P., Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies // *BJU Int.* – 2003. – Vol. 92. – P. 257–261.
- Nishino Y., Masue T., Miwa K. et al. Comparison of two  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97. – P. 747–751.
- Abrams P., Schulman C.C., Vaage S. European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin, a selective  $\alpha$ 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH) // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol. 76. – P. 325–336.
- Debruyne F.M.J., Witjes W.P.J., Fitzpatrick J. et al. The international terazosin trial: a multicentre study of the long-term efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* – 1996. – Vol. 30. – P. 369–376.
- Djavan B., Milani S., Davies J., Bolodeoku J. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study // *Eur. Urol. Suppl.* – 2005. – Vol. 4. – P. 61–68.
- Chapple C.R., Wyndaele J.J., Nordling J. et al. Tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha$ 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH) // *Eur. Urol.* – 1996. – Vol. 29. – P. 155–167.
- Schneider T., de la Rosette J., Michel M.C. Nocturia: A non-specific but important symptom of urological disease // *International Journal of Urology* – 2009. – Vol. 16. – P. 249–256.
- Oelke M., Bachmann A., Descalzeau A. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 118–140.
- Johnson T.M. II, Jones K., Williford W.O. et al. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study trial // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 145–148.
- Nitti V.W., Dmochowski R., Sand P.K. et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 2488–2494.
- Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 93. – P. 303–310.
- Nitti V.W., Dmochowski R., Appell R.A. et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in continent patients with overactive bladder and nocturia // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1262–1266.
- Zinner N., Gittelman M., Harris R. et al. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171. – P. 2311–2315.
- Michel M.C., de la Rosette J.J. Role of muscarinic receptor antagonists in urgency and nocturia // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 96 (Suppl 1). – P. 37–42.
- Rovner E.S., Kreder K., Sussman D.O. et al. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 1034–1041.
- Okada S., Watanabe H., Kojima Y. et al. Loxoprofen sodium treatment for elderly men with refractory nocturia: effect on night-time urine production // *Int. J. Urol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 462–464.
- Addla S.K., Adeyoku A.B., Neilson D., O'Reilly P. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 720–726.
- Steers W.D., Herschorn S., Kreder K.J. et al. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100. – P. 337–345.
- Seki N., Yuki K., Takei M. et al. Analysis of the prognostic factors for overactive bladder symptoms following surgical treatment in patients with benign prostatic obstruction // *NeuroUrol. Urodyn.* – 2009. – Vol. 12. – P. 17–23.

Статья поступила в редакцию 04.06.2015