

Лікування гіперактивного сечового міхура у чоловіків: нові можливості та перспективи

В.І. Зайцев

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Проведений аналіз сучасних даних щодо можливостей та перспектив використання М-холінолітичних препаратів (ХЛ) при лікуванні гіперактивного сечового міхура у чоловіків. Підтверджено ефективність та безпечність використання ХЛ у лікуванні чоловіків із симптомами з боку нижніх сечових шляхів/доброякісною гіперплазією передміхурової залози. У той самий час, у лікуванні чоловіків з іншими патологічними станами, які супроводжуються дизурією, ХЛ досі не використовують, повноцінних досліджень у цій галузі не проведено. Дослідження свідчить про великі можливості застосування ХЛ у чоловіків з іншою патологією та потенціал подальших досліджень у цьому напрямку.

Ключові слова: холінолітики, гіперактивний сечовий міхур, симптоми з боку нижніх сечових шляхів.

Гіперактивний сечовий міхур (ГСМ) є важливою соціальною та медичною проблемою, яка донедавна практично не висвітлювалась офіційною медициною, хоча стосувалася значної частини населення. Цій проблемі приділялась непропорційно мала увага, що було зумовлено як власне медичними причинами (адже захворювання не призводить до смертельних випадків, рідко – до інвалідності), так і психологічними проблемами відповідної категорії пацієнтів (відчуття незручності, сорому, яке сприяє замовчуванню захворювання). Відсутність адекватної інформації як у пресі, так і в медичних джерелах, призвела також до того, що більшість лікарів, на жаль, досі не можуть адекватно діагностувати та лікувати ГСМ.

Тільки за останні 10–15 років ГСМ стали приділяти достатню увагу, що викликано не в останню чергу значними успіхами медицини щодо методів лікування цього захворювання. По-перше, це пов'язано із кращим розумінням особливостей появи та перебігу ГСМ. По-друге, накопичений досвід практичного використання М-холінолітичних препаратів (у тому числі і нові дані багатоцентрових клінічних досліджень) сприяв розширенню та уточненню показань до їхнього використання не тільки у жінок (як традиційно вва-

жалось), а й у чоловіків. Важливим кроком також було запровадження нового покоління М-холінолітичних препаратів (ХЛ) зі значно покращеним співвідношенням ефективності/толерантності, а також нового класу препаратів, які ефективні при даних розладах – стимуляторів β 3-адренорецепторів детрузора.

Зрозуміло, що традиційно ми прив'язували появу дизурії у чоловіків до захворювань передміхурової залози (ПЗ) – або запальних, або новоутворень, перш за все доброякісної гіперплазії ПЗ (ДГПЗ). Це призвело до появи терміну «симптоми з боку нижніх сечових шляхів» (тобто дизурія, що пов'язана з ДГПЗ) та до значної трансформації протоколів лікування ДГПЗ. Сьогодні на перший план виходить лікування саме означених симптомів, а не тільки самої ПЗ, як це було раніше. Ще років 10–15 назад лікування дизурії у чоловіків було спрямоване на ліквідацію першопричини (як тоді вважалося). У випадку простатитів – це перш за все антибактеріальна терапія з додаванням великої кількості інших препаратів та фізіотерапії. У випадку ДГПЗ спочатку – було виключно оперативне лікування, а з 80-х років ХХ століття воно поступово, але невпинно замінюється різноманітними медикаментозними методами.

Наскільки важлива проблема ГСМ стало зрозуміло тільки після масштабних соціологічних досліджень, які були проведені за останні 10–15 років серед різних популяційних груп (таблиця). Але навіть проведення таких досліджень зіткнулось із несподіваною проблемою відсутності реальних інструментів для його проведення – адже жодних спеціалізованих анкет чи опитувальників для пацієнтів з ГСМ не існувало. Вимоги часу примусили їх створити, завдяки чому вдалось реально оцінити не тільки поширеність таких дисфункцій та їхній вид, а також і різні аспекти порушення якості життя – соціальної, сімейної, фізичної та інших складових. З'ясувалось, що за допомогою адекватних опитувальників стало можливим стверджувати, що усі ці аспекти життя значно порушуються у разі проявів ГСМ. Були також виявлені певні важливі особливості ГСМ:

Поширеність ГСМ (у %) EPIC study (14 666 пацієнтів) у чотирьох країнах Європи (2006)

Вік	Чоловіки	Жінки	Усього
18-29	7,8	10,2	9,0
30-34	9,3	8,9	9,1
35-39	5,6	10,6	8,1
40-44	8,4	11,1	9,7
45-49	7,8	11,4	9,6
50-54	9,7	10,3	10,0
55-59	9,9	13,5	11,7
60-64	15,6	15,8	15,7
65-69	16,1	14,0	15,0
Понад 69	23,4	21,1	22,0
Усього	11,1	13,2	12,2

У загальній популяції серед людей віком старше 40 років поширеність ГСМ коливається між 12% і 22% і зростає з віком, сягаючи 31–42% у віці старше 75 років.

Рівень інформованості не тільки пацієнтів, а й лікарів стосовно методів лікування цього захворювання значно нижче необхідного, у зв'язку з чим пацієнти після звертання до лікаря часто не одержують адекватного лікування.

- Симптоми з боку нижніх сечових шляхів (і перш за все ГСМ) є незалежним фактором появи сексуальної дисфункцій (не тільки у чоловіків, а й у жінок).

- ГСМ не повинен сприйматись як звичайний процес старіння.

- ГСМ не становить життєвої загрози, але значно впливає на повсякденне життя пацієнта.

Один з головних міфів щодо ГСМ, який досі превалує в уявленнях багатьох лікарів, полягає в тому, що нібито основну частину хворих становлять жінки. Однак останні епідеміологічні дослідження свідчать, що серед приблизно 22 млн людей у шести європейських країнах, які мають симптоми ГСМ, перевага жінок досить незначна – 13% проти 11% у чоловіків. Такий стереотип пов'язаний перш за все з тим, що жінки звертаються за медичною допомогою частіше у зв'язку з виникненням нетримання сечі (НС), а також тому що у чоловіків цей діагноз встановлюють вкрай рідко, а ознаки ГСМ приписують, як правило, захворюванням ПЗ.

Дуже важливим у правильному розумінні того, кому встановлювати діагноз ГСМ, є його адекватна діагностика. Вона, перш за все, виходить з його визначення – симптомокомплекс ГСМ характеризується наступними скаргами:

- імперативні поклики до сечовипускання (ургентність) – раптовий поклик до сечовипускання, який неможливо відкласти (інакше виникне самовільне виділення сечі, так зване неутримання сечі) – вважається головним та обов'язковим у діагностиці ГСМ. Він може супроводжуватись іншими скаргами;

- НС – будь-яке мимовільне виділення сечі;

- полакіурія (почащене сечовипускання) – сечовипускання протягом дня частіше 8 разів;

- ніктурія (синонім – ноктурія) – сечовипускання більше одного разу вночі.

Якщо у чоловіка наявні ці ознаки, то незалежно від існування патології ПЗ, йому можна встановлювати діагноз «гіперактивний сечовий міхур» (паралельно, за необхідності, наприклад, з діагнозом гіперплазії ПЗ чи простатиту) з відповідними висновками щодо лікування. Слід зазначити, що у реальній практиці не завжди на момент огляду присутня ургентність, тому завдання лікаря ретельно розпитати щодо проявів дизурії. У той самий час ми вважаємо, що за наявності вираженої дизурії у чоловіків у разі зменшеної ємності сечового міхура навіть без ургентності (яка є ключовою для діагностики ГСМ), загальні підходи до її лікування повинні відповідати принципам лікування ГСМ.

У такій ситуації саме зменшення ємності сечового міхура є ключем для вибору тактики лікування. Для визначення цього показника використовують заповнення пацієнтом протягом 48 чи 72 год добового графіку сечовипускання, у якому відзначається час сечовипускання та об'єм сечі. Крім того, пацієнт має позначати появу дизурічних проявів (імперативні поклики, НС, біль тощо). Ми однозначно вважаємо, що цей простий тест, який присутній в усіх рекомендаціях (і досі значно недооцінений в Україні) та не вимагає жодних фінансових витрат, повинен використовуватись у всіх таких пацієнтів. Дослідження та власний довід довели, що такий графік значно більш об'єктивний, ніж просто опитування хворого.

Основні питання тесту, які оцінюють:

- частота сечовипускання за добу, яка оцінюється як в абсолютному вимірі (кількість за день та вночі), так і у

співставленні зі скаргами пацієнта. Патологією вважається кількість сечовипускань за добу більше 7 разів;

- діурез за добу дозволяє об'єктивно визначити кількість сечі (у нормі не більше 2 л) та співвідношення денного та нічного діурезу (у нормі – не менше 2–3 до 1). Порушення цих показників можуть спостерігатися у разі гормональних розладів (наприклад, цукровий діабет), ниркової чи застійної серцевої недостатності, вживанні діуретиків;

- середній об'єм сечовипускання у нормі повинен бути більше 250–300 мл. Визначається шляхом поділу добового діурезу на кількість сечовипускань. Для ГСМ типовий є середній об'єм сечовипускання менше 200 мл та наявність сечовипускань протягом доби з об'ємом менше 100 мл.

Одним з перших препаратів, які були спрямовані саме на лікування порушень функції сечового міхура у чоловіків був тамсулозину гідрохлорид та інші аденоблокатори. Їхнє використання, без сумніву, спричинило серйозну революцію у методах лікування ДГПЗ, і саме завдяки цьому стала значно зменшуватись частка оперативних втручань у таких пацієнтів (і ця тенденція продовжується). Хоча урологи отримали потужний інструмент консервативного лікування дизурії, але практика підтверджує, що не всі пацієнти з дизурією були задоволені ефектом лікування. Ситуація, що склалася, вимагала розширення наших можливостей для надання допомоги таким хворим.

Поява ХЛ, які позиціонувались перш за все як «жіночі» препарати, значно збільшила можливості лікування ургентності та частого сечовипускання і сьогодні антихолінергічні препарати (М-холінолітики) є препаратами вибору лікування ГСМ за протоколами. Холінолітикам властиві наступні загальні ознаки:

- Ефективність ХЛ проявляється тільки під час вживання, по закінченню курсу лікування ефект достатньо швидко зникає. Хоча власний досвід довів, що у достатньо великої частини пацієнтів (як правило, це молоді жінки) вживання якісних холінолітиків протягом щонайменше 3 міс зумовлює відсутність рецидиву дизурії, або вона проявляється значно у меншій активності і не потребує подальшого лікування.

- Лікування необхідно проводити тривалий час (не менше 3–6 міс).

Загальні сторонні ефекти ХЛ (значно менш виражені у сучасних ХЛ):

- найчастіше – сухість у роті;

- рідко – закрепи, нудота, діарея;

- дуже рідко – розпливчастість предметів (пелена перед очима), сонливість, головний біль, серцебиття, сухість шкіри.

На сьогодні «золотим стандартом» холінолітиків є соліфенацину сукцинат. Велика кількість проведених досліджень показали його вірогідно більшу ефективність та меншу частоту побічних дій у порівнянні з оксібутиніном та детрузитолом. Препарат має тривалий ефект, пероральне вживання може використовуватись із разовою денною дозою. Проведено більше 10 багатоцентрових досліджень соліфенацину сукцинат, які довели, що цей препарат ефективний у лікуванні усіх симптомів ГСМ.

Важливі дані були отримані з великого дослідження STAR, яке порівнювало соліфенацину сукцинат та найкращий до його появи холінолітик толтеродин у формі сповільненого звільнення (в Україні не зареєстрована). Дослідження було проведено у 17 країнах Європи за участі 1355 пацієнтів протягом 12 тиж з продовженням до 1 року. Воно обґрунтувало, що за абсолютною більшістю показників соліфенацину сукцинат був кращим за толтеродин, ефективний при лікуванні усіх симптомів ГСМ, а ці препарати за зменшенням усіх симптомів були вірогідно кращими, ніж плацебо.

За результатами продовженого дослідження після 1 року лікування соліфенацину сукцинатом була зафіксована добра переносимість для більшості дорослих пацієнтів незалежно від віку, раси та статі. Важливим чинником була відсутність розвитку толерантності у разі тривалого лікування при наростанні ефективності препарату з часом. Водночас більше 60% пацієнтів позбулися НС, а 40% пацієнтів з ургентними показаннями позбулись їх наприкінці дослідження, 81% пацієнтів закінчили тривале лікування, наприкінці дослідження 85% пацієнтів оцінили переносимість лікування соліфенацину сукцинатом як «задовільну». Препарат має здебільшого незначні побічні ефекти, які, як правило, легко переносяться. Він має незначну кількість випадків головної побічної дії – сухості у роті (11%), ніж у інших сучасних ХЛ.

Як і інші ХЛ, соліфенацину сукцинат досі використовується переважно у жінок. На сьогодні з'явилося достатньо нових даних щодо можливості використання ХЛ у чоловіків (переважно з ДГПЗ за наявності ознак ГСМ, найчастіше у комбінації з аденоблокаторами). Опублікований нещодавно мета-аналіз показав, що було проведено 16 міжнародних багатоцентрових досліджень використання комбінації аденоблокаторів та ХЛ у чоловіків із ДГПЗ. Найчастіше останнім часом випробовували комбінацію тамсулозину гідрохлорид та соліфенацину сукцинат. Загалом у ці дослідження увійшли 1353 пацієнта, їх тривалість найчастіше була 12 тиж. Не зупиняючись на детальному аналізі результатів, слід сказати, що отримані дані принципово не відрізнялися між різними дослідженнями (що є достатньо рідкісною ситуацією). У всіх дослідженнях було зазначено зменшення балів IPSS, особливо за рахунок симптомів накопичення, та покращилась якість життя пацієнтів. Цікаво, що узагальнені аналізи не показали достовірних змін максимальної швидкості потоку сечі від початку до кінця дослідження з незначним збільшенням залишкової сечі. Надзвичайно важливим є те, що жодного достовірного збільшення таких ускладнень терапії ХЛ, як збільшення залишкової сечі та гострої затримки сечі, не було зазначено.

Ще один цікавий висновок, до якого приводять результати цього мета-аналізу: за наявності ознак ГСМ терапію ХЛ (як монотерапію чи у комбінації з аденоблокаторами) слід починати одразу, не втрачаючи час на монотерапію аденоблокаторами, яка у таких хворих не дуже ефективна.

Найбільше за кількістю пацієнтів та єдине за довготривалістю (до 1 року) дослідження такого роду – NEPTUNE I та його відкрите продовження NEPTUNE II, у якому досліджували комбінацію тамсулозину гідрохлорид та двох доз соліфенацину сукцинат (6 та 9 мг). У дослідження були включені пацієнти з ДГПЗ (точніше із симптомами з боку нижніх сечових шляхів) з достатньо активною симптоматикою (IPSS >13), присутністю вираженої ургентності та залишковою сечею не більше 150 мл. Об'єм ПЗ був обмежений 75 мл, а максимальна швидкість потоку сечі – 4–12 мл/с (тобто з достатньо вираженою обструкцією). Усього у дослідження увійшли 1334 чоловіки, які отримували терапію загалом до 52 тиж. Результати цього дослідження були оприлюднені нещодавно.

Важливими результатами було підтвердження кращої ефективності використання комбінації аденоблокатора та ХЛ при лікуванні таких пацієнтів. Загальний бал IPSS зменшився майже наполовину (на 48%), причому практично однаково зменшились як симптоми накопичення (на які переважно впливають ХЛ), так і симптоми спорожнення (на які переважно впливають аденоблокатори). Найбільше зменшились епізоди ургентності (на 57%) та НС (на 78%).

Важливим аспектом для розуміння особливостей використання такої комбінації у реальній клінічній практиці є дані про те, що близько 80% ефекту за всіма основними симптомами спостерігалось вже після 4 тиж лікування. Це

свідчить про те, що пацієнту не треба пояснювати щоб він зачекав до вираженого ефекту 2–3 міс (як це типово для більшості ХЛ). Крім того, ефект поступово (хоча і не так виражено) посилювався протягом усього періоду лікування (52 тиж). Цей факт має важливе значення для розуміння відсутності звикання при тривалому використанні цих препаратів, як це відбувається з деякими іншими препаратами для тривалого лікування хронічних захворювань (як цукрового діабету чи гіпертонії).

Іншим, не менш важливим, було питання побічних ефектів такого тривалого лікування, перш за все – затримка сечі. Загалом гостра затримка сечі (ГЗС) виникла протягом року у 8 пацієнтів (0,7%, або 7/1000 чоловіків-років лікування), що подібно до 0,4% ГЗС у 12-тижневому дослідженні SATURN, що свідчить про схожу незначну кількість такого ускладнення. Крім того, важливим аспектом є відсутність збільшення ризику ГЗС у разі тривалого лікування пацієнтів із ДГПЗ. Слід зазначити, що половина пацієнтів мала об'єм ПЗ 36–74 мл (75 мл – верхня межа включення у дослідження), що вважається одним з головних факторів ризику для появи ГЗС. Ці пацієнти входили у групу ризику. Цікаво також, що абсолютна більшість випадків ГЗС припадало на перші 4 міс лікування, що ще раз підтверджує відсутність збільшення її ризику за тривалого лікування.

Отримані за рахунок наведених досліджень факти доводять доцільність та безпечність використання ХЛ самостійно чи у комбінації з аденоблокаторами у чоловіків з ДГПЗ. Проте на наш погляд, не тільки ними обмежується контингент чоловіків, яким вживання ХЛ може принести користь. Численні дослідження показали ефективність застосування аденоблокаторів у інших груп чоловіків (що часто перетинається з ДГПЗ) – за наявності хронічного простатиту або синдрому хронічного тазового болю (ХТБ).

Сьогодні аденоблокатори нарівні з антибіотиками є головними (і часто єдиними) рекомендованими препаратами для лікування хронічного простатиту, вони також рекомендовані для лікування ХТБ. Наша практика та дослідження інших авторів констатують велику частку пацієнтів із простатитом та ХТБ, у яких присутні симптоми накопичення – перш за все часті денні та нічні сечовипускання. У таких пацієнтів не так часто спостерігається ургентність та НС, але негативний вплив дизурії на якість життя, емоційний стан та сексуальну функцію не слід недооцінювати. Перевагою таких пацієнтів перед чоловіками з ДГПЗ є низький ризик ГЗС, що певним чином знімає психологічний бар'єр у лікарів при вирішенні використати ХЛ у цих пацієнтів.

Серйозних досліджень стосовно використання ХЛ при хронічному простатиті та ХТБ ми не знайшли, але наш невеликий досвід та розуміння основ виникнення дизурії у чоловіків свідчить про те, що включення ХЛ як елементу комплексної терапії таких пацієнтів має під собою певне підґрунтя та потенціал. У цьому аспекті можна згадати історію використання ХЛ при ДГПЗ, коли від абсолютного нерозуміння доцільності застосування ХЛ багато урологів за рахунок появи нових досліджень та власного досвіду впевнилися у можливості збільшення ефективності лікування тих пацієнтів, у яких інші методи лікування не дали результату.

ВИСНОВКИ

Отже, накопичений на сьогодні досвід свідчить про велику можливість застосування холінолітиків у чоловіків з різною патологією та потенціал подальших досліджень у цьому напрямку. Адекватне призначення ХЛ дає виражений ефект та є безпечним. На наш погляд, у майбутньому є перспектива збільшення кількості чоловіків, у яких використання ХЛ може дати додатковий результат при лікуванні дизурії, який неможливо досягнути іншими методами лікування.

Лечение гиперактивного мочевого пузыря у мужчин: новые возможности и перспективы
В.И. Зайцев

Проведен анализ современных данных о возможностях и перспективах использования М-холинолитиков (ХЛ) при лечении гиперактивного мочевого пузыря у мужчин. Подтверждена эффективность та безопасность использования ХЛ в лечении мужчин с симптомами нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В то же время, в лечении мужчин с другими патологическими состояниями, сопровождающимися дизурией, ХЛ не используются, полноценных исследований в этой области не проведено. Исследование свидетельствует о больших перспективах использования ХЛ у мужчин с другой патологией и о потенциале дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: холинолитики, гиперактивный мочевой пузырь, симптомы нижних мочевых путей.

Male overactive bladder treatment: new possibilities and perspectives
V.I. Zaitsev

Analysis of modern data about possibilities and perspectives of cholinoblockers (CB) usage for male overactive bladder treatment was performed. The data proved effectiveness and safety of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with CB treatment. Nevertheless CB don't used for treatment of male with another dysuric conditions and qualitative studies in this problem are absent. So great perspectives are exist for CB treatment of male with another pathology.

Key words: cholinoblockers, overactive bladder, lower urinary tract symptoms.

Сведения об авторе

Зайцев Валерий Иванович – Буковинский государственный медицинский университет, 58001, г. Черновцы, Театральна площадь, 2; тел.: (0372) 53-00-63. E-mail: vzaytsev@meta.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abrams P., Cardoso L., Fall M. et al. The standardization of terminology of low urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the ICS // Urology. – 2003. – 61. – P. 37–49.
2. Bissada N.K., Finkbeiner A.E. Lower urinary tract function and dysfunction. – N.-Y.: ACC, 1978. – 276 p.
3. Irwin D., Milson I., Reilly K. et al. Prevalence of overactive bladder syndrome: European results from the EPIC study// Eur. Urol. Suppl. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 115.
4. Пирогов В.О., Зайцев В.І., Сівбистянова Н.А., Андреева І.А. Нейрогенний сечовий міхур. Частина 2. Загальні принципи діагностики та лікування// Урологія. – 1997. – № 3. – С. 74–81.
5. Harvey MA, Baker K, Wells GA. Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: a meta analysis // Am J. Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 185. – P. 56–61.
6. 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 International, – 2004. – Vol. 93. – P. 303–310.
7. Chapple C., Fiala R., Gorilovsky L., Pasechnikov S. et al. The STAR study: analysis of symptom severity and treatment response in overactive bladder//Eur. Urol. Suppl. – 2006. – Vol. 5 (2). – P. 117.
8. Chancellor M, Zinner N, Whitmore K et al. Efficacy of Solifenacin in patient previously treated with tolterodine extended release 4 mg: result of 12 – week, multicenter, open-label, flexible-dose study. Clin Ther 2008; 30: 1766–81.
9. Garely AD, Kaufman JM, Sand PK et al. Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: the Vesicare Open Label Trial (VOLT). Clin Ther 2006; 28: 1935–46.
10. Samuels TA, Mitcheson HD, Vardy MD et al. Solifenacin significantly improves overactive bladder symptoms, symptom-associated bother and other patient-related outcomes: Results from VIBRANT, a double-blind, placebo-controlled trial. EAU annual meeting, 2009; (Abstr. 190).
11. Drake MJ, et al. Long-term Safety and Efficacy of Single-tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-label Extension. Eur Urol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.013>.

Статья поступила в редакцию 16.03.17