

Гиперактивность мочевого пузыря

В статье рассматриваются вопросы этиологии и эпидемиологии, диагностики и лечения гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП). В настоящее время активно продолжается разработка новых препаратов для лечения ГАМП. Авторами представлен обзор литературы по применению современных средств фармакотерапии ГАМП.

Ключевые слова: мочевой пузырь, гиперактивность, недержание мочи, учащенное мочеиспускание, никтурия, хирургическое лечение, фармакотерапия

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) — это клинический синдром, характеризующийся симптомами учащенного мочеиспускания, никтурией, императивными позывами, приводящими или не приводящими к urgentному недержанию мочи, обусловленный непроизвольными сокращениями детрузора во время фазы накопления. Согласно рекомендациям Международного общества по удержанию мочи (2002) выделяют нейрогенную детрузорную гиперактивность, ранее определяемую как детрузорная гиперрефлексия, и идиопатическую детрузорную гиперактивность (нестабильность детрузора). Нейрогенная детрузорная гиперактивность возникает вследствие неврологических заболеваний, например рассеянного склероза, паркинсонизма.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГАМП

Распространенность симптомов гиперактивного пузыря составляет 12–22% [1]. Давно опровергнут стереотип, что данному заболеванию больше подвержены женщины. Недавно проведенное многоцентровое исследование в 6 европейских странах, в котором принимали участие 16 776 человек старше 40 лет, выявило наличие симптомов гиперактивного мочевого пузыря у 16,6% респондентов, среди которых 55% женщин и 45% мужчин, причем количество больных старше 60 лет составило 62%. Учитывая численность населения, проживающего в странах, принимавших участие в исследовании, симптомы ГАМП наблюдаются у 22 млн человек. Из 7048 опрошенных мужчин 16% сообщили о наличии симптомов ГАМП, 12% — о наличии симптомов ДГП и 9% — о симптомах ГАМП и ДГП. Недержание мочи отметили 31% мужчин с симптомами ГАМП. Причем мужчины гораздо реже, чем женщины, обращаются к врачу [3]. В США количество пациентов с ГАМП, не получающих лечение, составляет 71% [5].

Исследование National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), основанное на телефонном опросе 5204 респондентов старше 18 лет, было проведено в США. В ходе исследования симптомы ГАМП выявлены у 16,9% опрошенных

женщин и 16,0% мужчин, причем их распространенность возрастала с возрастом опрошенных [4]. В США ГАМП является одним из самых распространенных хронических заболеваний, т.к. показатели его распространенности (16–17%) сравнимы с показателями сахарного диабета (6%) и депрессии (20%).

Таким образом, ГАМП широко распространен в популяции, при этом уровень и качество оказания медицинской помощи, к сожалению, остаются на низком уровне. Это обусловлено тем, что многие пациенты, страдающие от симптомов гиперактивного мочевого пузыря, по разным причинам (плохая информированность о возможности терапии, стеснение и др.) не обращаются к врачу и стараются приспособиться к имеющимся трудностям, меняя свой привычный образ жизни. Качество жизни пациентов при этом значительно снижается. Ночная поллакиурия нарушает нормальный сон. Больные не могут встречаться с родственниками и друзьями, совершать длительные поездки. К тому же они постоянно испытывают чувство стыда, что приводит к депрессии и полной социальной дезадаптации. В связи с этим необходимо повышать информированность как населения, так и врачей о симптомах и возможностях терапии данного заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ ГАМП

В настоящее время причины развития идиопатической гиперактивности детрузора, носящие комплексный характер,

■ Давно опровергнут стереотип, что ГАМП больше подвержены женщины. Недавно проведенное многоцентровое исследование в 6 европейских странах, в котором принимали участие 16 776 человек старше 40 лет, выявило наличие симптомов гиперактивного мочевого пузыря у 16,6% респондентов, среди которых 55% женщин и 45% мужчин, причем количество больных старше 60 лет составило 62%.

плохо изучены, но есть мнение, что развитие этого состояния обусловлено повреждением проводящих нервных структур, изменениями в мышечной структуре детрузора и снижением порога афферентной иннервации пузыря. При исследовании периферических нервов и пузырного рефлекса выявляются очаговая денервация мочевого пузыря, увеличение сенсорных нейронов, гипертрофия клеток ганглиев и усиление пузырного рефлекса. При исследовании ткани детрузора определяется повышенная спонтанная сократительная активность миоцитов. Предрасполагающими факторами развития ГАМП являются женский пол, пожилой возраст, причем ГАМП часто сочетается с такими состояниями, как синдром раздраженного кишечника, эмоциональные расстройства [6]. Более высокая предрасполо-

женная сократительная активность миоцитов. Предрасполагающими факторами развития ГАМП являются женский пол, пожилой возраст, причем ГАМП часто сочетается с такими состояниями, как синдром раздраженного кишечника, эмоциональные расстройства [6]. Более высокая предрасполо-

женность женщин к развитию эмоциональных расстройств и ГАМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. В связи с тем, что женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, они более предрасположены к развитию ГАМП. У пожилых больных симптомы ГАМП обусловлены снижением эластичности, ультраструктурными изменениями и ишемией детрузора, причем ишемия детрузора (как и обструкция) инициирует апоптоз гладкомышечных клеток и повреждение интрамуральных нервов. В исследовании, демонстрирующем пропорциональное снижение кровотока в детрузоре в зависимости от уровня декомпенсации, экспериментально подтверждена связь между ишемией, обструкцией, возрастом и выраженностью симптомов ГАМП [7]. Одной из причин нестабильности детрузора у женщин являются воспалительные заболевания мочевых путей, а у мужчин — инфравезикальная обструкция.

■ ДИАГНОСТИКА ГАМП

Основными симптомами ГАМП являются учащенное мочеиспускание (более 8 раз в сутки); urgency (внезапные, сильные позывы к мочеиспусканию); недержание мочи. Для постановки диагноза необходимо изучить жалобы, собрать анамнез и изучить дневники мочеиспускания пациента, заполняемые на протяжении не менее 3 суток. Как на этапе первичного обследования, так и для оценки эффективности того или иного вида лечения в дальнейшем крайне важным является обязательное и тщательное заполнение дневника мочеиспусканий, который должен содержать информацию о времени и частоте микций, их объеме, наличии неудержимого позыва или недержания, о количестве используемых прокладок, количестве выпиваемой жидкости. Пациент может вести дневник мочеиспусканий в свободной форме, отмечая только время и объем мочеиспускания, или по специальному образцу с заранее обозначенными временными интервалами и отдельной графой для пометки недержания или смены прокладки. Диагноз ГАМП ставится при наличии не менее 8 мочеиспусканий и/или не менее 2 эпизодов ургентного недержания мочи в течение суток. При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие сопутствующих заболеваний, особенно неврологических и сахарного диабета. У женщин важен сбор гинекологического анамнеза, включающего информацию о родах и оперативных вмешательствах на органах малого таза. Желательно выполнение влагалищного исследования, ультразвуковых исследований почек, мочевого пузыря, простаты с определением остаточной мочи, анализа мочи, посева мочи и исследования неврологического статуса. При проведении влагалищного исследования очень важно оценить состояние слизистой влагалища и наружных половых органов. Наличие атрофических изменений слизистой говорит об эстрогенной недостаточности. Также необходимо оценить положение мочеиспускательного канала и шейки

мочевого пузыря; положение шейки матки и тела матки; наличие и форму цистоцеле и уретроцеле; наличие и степень ректоцеле. Целесообразно проведение кашлевого теста. Уродинамические исследования, ранее являвшиеся необходимым этапом при обследовании пациента с ГАМП, в настоящее время играют вспомогательную роль и применяются для рефрактерных к терапии случаев или при планировании оперативного лечения. Признаки гиперактивного мочевого пузыря в уродинамических тестах обнаруживаются только у

50% больных, предъявляющих жалобы на императивные нарушения мочеиспускания [1]. По мнению Nitti, уродинамическое исследование показано пациентам, у которых после сбора анамнеза, физикального осмотра и выполнения простейших

тестов постановка диагноза вызывает затруднения; при смешанном типе недержания мочи, когда клинически трудно определить, какой из компонентов доминирует в генезе недержания; у пациентов с предшествующими оперативными вмешательствами, сопутствующей и неврологической патологией; у пациентов с отрицательными результатами эмпирически назначенной терапии; когда планируется необратимое или потенциально тяжелое и болезненное лечение.

■ ЛЕЧЕНИЕ ГАМП

В настоящее время, несмотря на довольно широкую распространенность ГАМП, не разработаны оптимальные методы терапии данного заболевания. С одной стороны, это связано с многообразием клинических проявлений, а с другой — с низкой эффективностью и большим количеством побочных эффектов имеющихся препаратов. На сегодняшний день в лечении ГАМП существуют три основных направления:

- фармакотерапия;
- немедикаментозное лечение;
- хирургическое лечение.

Поведенческая терапия и упражнения Кегеля являются наиболее распространенными нехирургическими методами лечения. Их можно использовать в комбинации с медикаментозным лечением либо индивидуально. Основная цель этого вида лечения — научить больного контролировать работу своего мочевого пузыря. Тренировка мочевого пузыря особенно эффективна у больных с ослабленными позывами к мочеиспусканию. Пациент должен мочиться через определенные интервалы времени в течение дня, пытаясь увеличить временные промежутки. Упражнения Кегеля направлены на произвольное укрепление периуретральных и перивагинальных мышц, могут приводить к улучшению при ургентной патологии больного, особенно в молодом возрасте. Поведенческая терапия, по мнению многих авторов, является наиболее перспективным методом лечения императивного недержания мочи, т.к. она не имеет такого количества побочных эффектов, как лекарственная терапия или хирургическое лечение, и экономически выгодно. К оперативным методам лече-

Таблица 1. Препараты, применяемые для лечения ГАМП

Классы препаратов	Лекарственные средства	Механизмы действия
Антихолинергические препараты	Атропин, тропия хлорид, толтеродин, солифенацин	Ингибируют мускариновые рецепторы
Смешанный механизм действия	Оксибутина гидрохлорид	Ингибируют мускариновые рецепторы, спазмолитическое действие
Антагонисты кальция	Нифедипин, верапамил	Снижают сократительную активность миофибрилла
Препараты, открывающие калиевые каналы	Пинацидил	Открывают калиевые насосы, что приводит к мышечной релаксации
Блокаторы α -адренорецепторов	Альфузозин, теразозин, доксазозин	Снижают внутриуретральное сопротивление и блокаду $\alpha 1D$ -рецепторов
Стимуляторы β -адренорецепторов	Сальбутамол	Стимулируют β -адренорецепторы детрузора, что приводит к его расслаблению
Трициклические антидепрессанты	Имипрамин, амитриптилин	Оказывают центральное и периферическое антихолинергическое действие
Ингибиторы синтеза простагландинов	Индометацин	Снижение спонтанной сократительной активности детрузора
Аналоги вазопрессина	Десмопрессин	Антидиуретический эффект
Препараты, блокирующие ванилоидные рецепторы	Капсаицин	Обратимая блокада ванилоидных рецепторов афферентных С-волокон

Таблица 2. Локализация подтипов М-холинорецепторов

Подтип М-рецептора	Локализация
M1	Головной мозг, слюнные железы, ганглии
M2	Сердце, гладкие мышцы
M3	Гладкие мышцы, слюнные железы, мозг
M4	Мозг
M5	Мозг, глаза

ния ГАМП относятся денервация мочевого пузыря, кишечная пластика мочевого пузыря, миектомия детрузора.

Приоритетной при лечении больных ГАМП, согласно рекомендациям ICS, является фармакотерапия. В *таблице 1* перечислены препараты различных групп, использующиеся для лечения симптомов ГАМП.

В настоящее время часто применяются антихолинергические препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. Доказан тот факт, что опосредованная ацетилхолином стимуляция М-рецепторов детрузора играет ведущую роль как при нормальных, так и при «нестабильных» сокращениях детрузора. Из известных в настоящее время пяти молекулярных подтипов М-рецепторов (*табл. 2*) особого внимания заслуживают М3, посредством которых

осуществляется передача импульса на сокращение детрузора, и М2, воздействие на которые препятствует расслаблению его гладкой мускулатуры. Таким образом, в подавлении детрузорной гиперактивности, наряду с блокадой М3, существенное значение имеет блокада М2-холинорецепторов. М2-рецепторы составляют примерно 2/3, а М3-рецепторы — 1/3 мускариновых рецепторов мочевого пузыря [8]. В *таблице 2* представлена локализация М-холинорецепторов в организме.

В зарубежной и отечественной клинической практике широко применяется оксибутидин, разработанный в 60-е годы XX в. для лечения гипермоторики желудочно-кишечного тракта. В ходе последующих исследований была доказана его эффективность при подавлении неконтролируемых сокращений детрузора. Несмотря на то что в человеческом организме аффинность оксибутина к М-рецепторам околоушных слюнных желез выше, чем к М-рецепторам мочевого пузыря, в многочисленных клинических исследованиях была доказана его эффективность при лечении ГАМП. При использовании немедленно освобождающейся формы оксибутина из-за возникновения побочных эффектов только 18% больных продолжают лечение в течение первых 6 месяцев [9]. Возникновение побочных эффектов, в т.ч. сухости во рту, нарушения четкости зрения, снижения тонуса гладкомышечных органов и связанных с этим торможения перистальтики кишечника и запоров, тахикардии, в отдельных случаях сонливости, головокружения и др., приводит к необходимости титрования дозы (для оксибутина — от 2,5 до 5 мг 3 раза в день).

В связи с тем, что препарат обладает высокой клинической эффективностью в отношении симптомов ГД, ведется поиск путей для улучшения его переносимости. В настоящее время исследуются формы для трансректального, внутривезикулярного применения, изучаются способы стимуляции саливации. В России широко применяется тропия хлорид — четвертичный амин, не имеющий селективности в отношении подвидов мускариновых рецепторов. При лечении некоторых больных тропия хлорид и оксибутидин показали одинаковую эффективность, однако при применении тропия возникает меньше побочных эффектов. Препарат обладает большей гидрофильностью, чем оксибутидин, поэтому хуже проникает через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая отсутствие

побочных эффектов со стороны ЦНС. Эффективность и безопасность тропсия подтверждена в клинических исследованиях [10]. Толтеродин — смешанный антагонист M2 и M3-холинорецепторов, обладающий отчетливой органной специфичностью действия в отношении детрузора, является первым препаратом, специально разработанным для лечения симптомов ГАМП. В отличие от более селективного к M1 и M3-рецепторам оксibuтинина он не демонстрирует тропности к подтипам M-рецепторов и обладает в 8 раз более низкой специфичностью в отношении мускариновых рецепторов слюнных желез. Толтеродин метаболизируется ферментом CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита. В зависимости от активности этого фермента выделяют группы пациентов с пониженным или повышенным метаболизмом. У пациентов с недостаточностью CYP2D6 снижается клиренс и увеличивается период полувыведения препарата, а абсолютная биодоступность препарата составляет 65%. Для большинства пациентов, метаболизм которых повышен, биодоступность составляет 17%. Безопасность, переносимость и клинический эффект толтеролина не зависят от фенотипа. Эффективность и безопасность применения толтеролина в дозе от 0,4 до 5 мг 2 раза в день изучена во многих двойных слепых рандомизированных исследованиях, в большинстве которых участвовала контрольная группа плацебо (Abrams P, 1998, Drutz H, 1998, Wein A, 1999). В 3 исследованиях в качестве препарата сравнения использовали оксibuтинин. Результаты исследований свидетельствуют, что клиническая эффективность толтеролина эквивалентна оксibuтинину, а частота побочных явлений, например сухости во рту, в группах толтеродин — оксibuтинин — плацебо была 39, 78 и 16% соответственно. Первоначально препарат выпускался в виде таблеток в дозе 1 мг и 2 мг для двукратного приема. В настоящее время в России зарегистрирован Детрузитол пролонгированного действия, выпускаемый в капсулах 2 мг и 4 мг для однократного приема. Системный клиренс толтеролина в сыворотке у большинства пациентов составляет около 30 л/ч. После приема таблеток T1/2 толтеролина составляет 2–3 ч, а T1/2 5-гидро-

ксиметильного метаболита — 3–4 ч. После приема капсул T1/2 как толтеролина, так и 5-гидроксиметильного метаболита составляет 6 ч. После приема как таблеток, так и капсул у лиц с пониженным метаболизмом T1/2 составляет около 10 ч. Оптимальным является прием препарата в таблетках в дозе 2 мг 2 раза в день или в капсулах 4 мг 1 раз в день. Противопоказания к приему препарата: задержка мочеиспускания, неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома, миастения, гиперчувствительность к толтеродину, тяжелый язвенный колит, мегаколон. В недавно проведенном мультицентровом 12-недельном исследовании было продемонстрировано значимое, показательное улучшение по всем анализируемым параметрам (ургентность, частота мочеиспускания, количество эпизодов недержания) уже через 5 дней приема толтеролина [11].

В заключение следует отметить, что в настоящее время активно продолжается разработка новых препаратов для лечения ГАМП. Перспективным является (проведены клинические исследования) применение β -адреномиметиков. В последнее время сообщают об успешном применении в лечении больных ГАМП Капсаидина и Ресиниферотоксина [12], раствор которых вводят в мочевого пузыря. Капсаидин и Ресиниферотоксин являются препаратами со специфическим механизмом действия, который заключается в обратимом блокировании ванилоидных рецепторов афферентных С-волокон мочевого пузыря. Действие этого ингибитора проявляется в первичном резком возбуждении (сенситизации) и последующей длительной невосприимчивости (десенситизации). Эти препараты в основном назначают больным с нейрогенной детрузорной гиперактивностью при отсутствии эффекта от традиционных лекарственных средств. Также сообщается об успешном применении в лечении больных ГАМП ботулинического токсина, вводимого в различные отделы детрузора [13]. Однако в связи с отсутствием достаточного объема клинических данных трудно охарактеризовать эффективность данного метода лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарь Д.Ю., Щавелева О.Б. Гиперактивный мочевой пузырь: эпидемиология, диагностика, сравнительная оценка медикаментозной терапии. — Фарматека — 2004 — №16 [93]. — С. 26.
2. Milsom I, Abrams P, Cardoso L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. Br J Urol Int 2001; 87:760–1.
3. Irwin D, Milsom I, Kopp Z, et al. Overactive bladder symptom prevalence and health-care — seeking behaviour among men in 16 European countries. European Urol Suppl 4(2005) №3 p60.
4. Stewart W, Herzog R, Wein AJ, et al. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: Results from the NOBLE program. Neurol Urodyn 2001; 20:403–22.
5. Hall J.A, Nelson M.A., Meyer J.W. et al. Cost and resource associated with the treatment overactive bladder using retrospective medical care claim data. Managed Care Interface 2001; 8:69–75.
6. Steers W. Overactive bladder (OAB): What we thought we knew and what we know today. Urol Suppl 1(2002) p3–10.
7. Schroder A, Chichtster P, Kogan B.A., et al. Effect of chronic bladder outlet obstruction on the blood flow of the urinary bladder. J Urol 2001; 165:640–6.
8. Andersson K.E. Potential benefits of Muscarinic M3 receptor selectivity. Urol Suppl 1(2002) p23–28.
9. Kelleher C.J., Cardozo L.D., Khullar V., et al. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. Br J Obstet Gynecol. 1997; 104: 1374–1379.
10. Wein A. Treatment of the overactive bladder: new studies with Trospium Chloride. ICS Annual Meeting. October 5–9. 2003, Florence. Abstract.
11. Sussman D., Carlsson M. Rapid onset of therapeutic efficacy for tolterodine in patient with overactive bladder: secondary analysis of a prospective open-label study. European Urol Suppl 4(2005) №3 p60.
12. Silva C., Rio M.E., Cruz F. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferotoxin, a capsaicin analogue: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. Eur Urol. 2002; 38: 444–452.
13. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Принципы диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря. Вестник РГМУ — 2004 — №2(33) — С. 23.