

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА БЕЗ НЕТРИМАННЯ СЕЧІ

Ю.М. Дехтяр, Ф.І. Костєв, К.А. Залива

Одеський національний медичний університет

Вступ. Згідно з останньою рекомендацією Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) представляє собою симптомокомплекс, при розвитку якого з'являються досить сильні позиви до сечовипускання (ургентність), з наявністю або без асоційованого з ургентністю нетримання сечі (НС), що зазвичай супроводжуються частим сечовипусканням і ноктурією, при цьому відсутні явні патологічні зміни в самому сечовому міхурі (СМ) та немає порушень хімічного складу сечі [1]. Результати епідеміологічних досліджень показали, що поширеність симптомів ГАСМ виявляється в 7–27% випадків у чоловіків і в 9–43% випадків у жінок. Поширеність симптомів ГАСМ зростає з віком у обох статей. 38% чоловіків і 49% жінок віком до 39 років відчувають симптоми ГАСМ, а віком 40–59 років таких хворих вже 51% серед чоловіків і 56% серед жінок. Крім того, ургентне сечовипускання і НС, зі слів хворих, найбільш «неприємні» симптоми ГАСМ [2]. Вони завдають найбільший негативний вплив на якість життя, нерідко викликаючи нервово-психічні розлади, а у важких випадках завдають соціальні проблеми на рівні спілкування з родичами та колегами по роботі, змушують змінювати звичний спосіб життя пацієнтів, залишити улюблену роботу і проводити більшу частину свого часу вдома, поблизу туалету [3].

За МКХ-10 гіперактивний сечовий міхур є окремим синдромом і кодується як незагальмований невропатичний сечовий міхур, неklasифікований в інших рубриках N 31.0.

Мета дослідження: оцінити ефективність терапії тетрациклічного антидепресанта Міртазапіна в поєднанні з антиконвульсантом Габапентином у комплексному лікуванні ГАСМ без нетримання сечі.

Матеріали та методи дослідження. В урологічній клініці, на базі КУ «Міська клінічна лікарня №10» м. Одеси, з вересня 2013 року до травня 2019 року було запропоновано взяти участь в дослідженні 67 пацієнтам, із них завер-

шили дослідження 54 пацієнти. З дослідження було виключено 13 пацієнтів: 6 хворих через втрату контакту з ними для подальшого спостереження, 3 хворих добровільно відмовилися без пояснення причин, 1 хворий через необхідність оперативного втручання з приводу хронічного геморою. Та ще три пацієнти достроково припинили прийом препаратів, через відсутність, на їхню думку, позитивного ефекту від лікування та появи побічних симптомів, таких як сонливість, седація, сухість у роті, запаморочення і підвищена стомлюваність.

Домінуючими симптомами в спостереженні були частішання сечовипускання – скарги пацієнтів на занадто часті позиви протягом дня та частішання нічного сечовипускання. Комітетом Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для позначення симптому нічного сечовипускання був запропонований єдиний термін – ноктурія, під якою, згідно з прийнятим визначенням, слід розуміти необхідність вставати вночі один і більше разів з метою спорожнення СМ [1]. При цьому саме вираженість ноктурії надає найбільш негативний вплив на ЯЖ порівняно з виразністю «денних» розладів сечовипускання.

Ноктурія негативно впливає на соматичне здоров'я, сприяє зниженню імунітету, появи запаморочень, ендокринних і метаболічних порушень, депресій, збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (стенокардія, аритмія, інфаркт міокарда). Ноктурія підвищує ймовірність виникнення переломів у літніх людей, що може призвести навіть до смертельного результату [2].

Ці результати в сукупності з даними про роль нейротрансмітерів (серотоніну, g-аміномасляної кислоти, норадреналіну) в регуляції акту сечовипускання дозволили запропонувати як патогенетичний метод лікування хворих з ненейрогенним гіперактивним сечовим міхуром без НС комбінованої терапії препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК), Габапен-

тином (у перший день 300 мг 1 раз на добу, на другий день 300 мг 2 рази на добу, в подальшому – 300 мг 3 рази на добу) та тетрациклічного антидепресанта Міртазапін (по 15 мг на ніч) загальним курсом 8 тижнів. Саме Міртазапін був покликаний для коригування нічних симптомів ГАСМ у хворих цієї групи. Це препарат – норадренергічний і селективний серотонінергічний антидепресант з унікальним механізмом дії. Він не впливає на систему зворотного захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну і дофаміну), а діє безпосередньо на різні рецепторні структури. Таким чином, Міртазапін характеризується високим ступенем селективності, надаючи центральну і периферичну антихолінергічну дію, альфа-адренергічні ефекти і гальмівний вплив на центральну нервову систему, що виявляється седативною дією і нормалізацією сну.

Лікування призначали на 8 тижнів, та було заплановано 5 візитів до клініки. Перед кожним візитом, у рамках даного дослідження, пацієнти протягом 3 днів заповнювали щоденник сечовипускання. За даними щоденника сечовипускання визначали час настання терапевтичного ефекту стосовно зміни кількості сечовипускання, кількості епізодів ургентності і ступеня їх вираженості. Вже на візиті хворі заповнювали анкету індексу якості життя (ЯЖ) за шкалою EQ-5D. На початку лікування і на 8-й тиждень дослідження хворим виконували комбіноване уродинамічне дослідження [5], вимірювали обсяг залишкової сечі і виконували лабораторні аналізи крові і сечі. Переносимість лікування оцінювали за наявністю побічних явищ, зміни в лабораторних аналізах, обсягу залишкової сечі і швидкості потоку сечі за результатами урофлоуметрії.

Критерієм ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. При цьому ди-

ференціювали позитивний ефект наступним чином: поліпшення даних параметрів на 75% і більше від початкового значення – хороший результат; зниження симптомів в інтервалі 50–75% – задовільний; менше 50% – незадовільний результат. Результати оцінювалися через 2, 4, 6 і 8 тижнів лікування.

Порівнюючи стан і варіабельність дизуричних симптомів до, протягом і після лікування, у більшості пацієнтів спостерігалися поліпшення за основними «маркерами» функціональних розладів нижніх сечових шляхів (НСШ). Отримано статистично значуще зменшення середнього показника частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності (табл. 1). Це підтверджується інтенсивністю зниження «сенсорних» симптомів ГАСМ у хворих: число епізодів полакіурії зменшилося на 40,25%, ноктурії – майже в 3 рази (на 62,04%), а кількість ургентних позивів зменшилася майже в чотири рази (73,59%). У 17 (42%) пацієнтів зберігалася ноктурія, однак частота її значно скоротилася. Показник ЯЖ через 2 тижні збільшився з $60,41 \pm 2,5$ (30–80) до $77,59 \pm 2,2$ (45–98) ($p \leq 0,05$), через 4 тижні – до $78,29 \pm 2,2$ (45–95) ($p \leq 0,05$), через 6 тижнів він становив $74,47 \pm 2,8$ (40–98) ($p \leq 0,05$), через 8 тижнів – $79,0 \pm 2,2$ (43–95) ($p \leq 0,05$).

Одним з основних критеріїв ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. Починаючи з 2-го тижня лікування, проводили опитування хворих щодо ефективності і переносимості лікування. Позитивний ефект від лікування через 8 тижнів спостерігався у 86% хворих, з них у 41% відзначено хороший результат і у 45% задовільний результат (рис. 1). Крім того, оцінювалася динаміка середнього ефективного об'єму СМ і дизуричних симптомів. Функціональний об'єм СМ у хворих варіював від 65 до 125 мл і в середньому становив $78,94 \pm 12,1$, та на тлі проведеної терапії, через 8 тижнів, збільшився на 69,16% (до $133,54 \pm 22,1$ мл) (рис. 2).

Таблиця 1

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ГАСМ без нетримання сечі, до і після лікування (n=54)

Показники	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм сечового міхура, мл	$78,94 \pm 12,1$	$133,54 \pm 22,1$	69,16%
Кількість сечовипускань за 3 доби	$57,43 \pm 4,1$	$34,32 \pm 3,3$	40,25%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	$15,33 \pm 4,1$	$5,82 \pm 1,1$	62,04%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	$12,72 \pm 2,5$	$3,36 \pm 1,1$	73,59%
Сумарний бал розладів сечовипускання	$15,31 \pm 1,3$	$7,25 \pm 0,5$	52,65%
ЯЖ за шкалою EQ-5D	$60,41 \pm 2,5$	$79,0 \pm 2,2$	30,77%

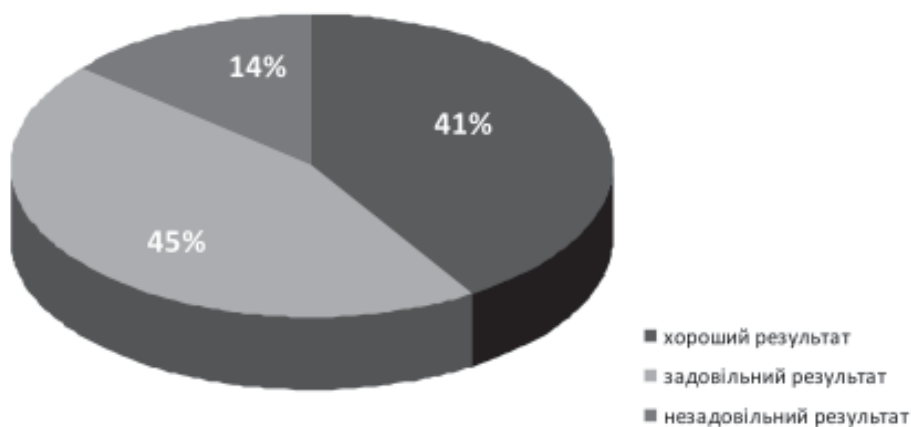


Рис. 1. Розподіл хворих на ГАСМ без нетримання сечі, до і після лікування залежно від клінічного ефекту через 8 тижнів комбінованої терапії (n=54)

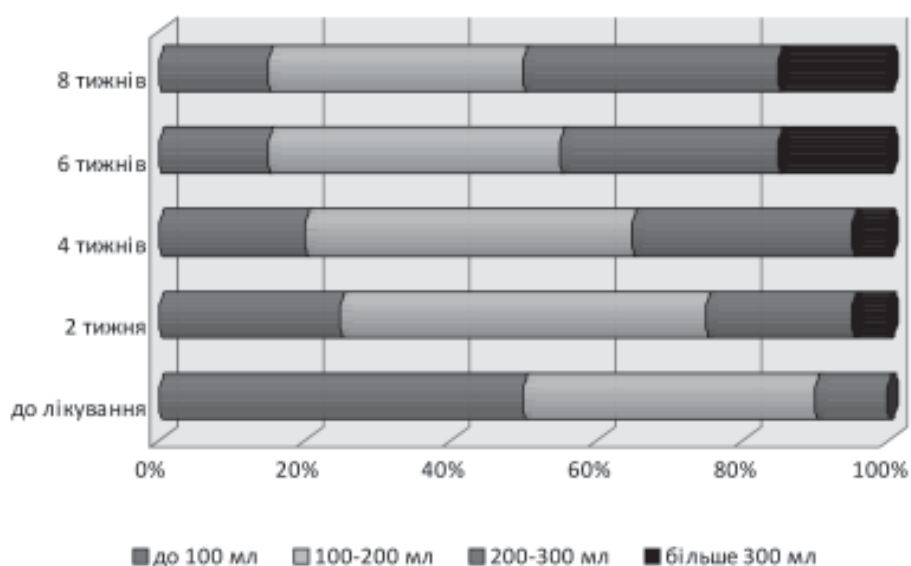


Рис. 2. Об'ємний профіль сечовипускання хворих на ГАСМ без нетримання сечі, до і після лікування (n=54)

Формально, середній ефективний об'єм СМ став більше, судячи ж з добового профілю сечовипускання, терапія у хворих з ГАСМ без НС супроводжується суттєвою перебудовою резервуарної функції СМ. Як до лікування, так і після лікування, хворі, від сечовипускання до сечовипускання, виділяли різну кількість сечі. Однак кількість сечовипускань об'ємом до 100 мл через 8 тижнів лікування зменшилася з 73% до 17%; одночасно на 30% і на 20% відповідно збільшилася їхня кількість у діапазоні 200–300 мл і 300–400 мл (рис. 2).

Список літератури

1. Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010. No. 29. P. 4–20.

Висновки. Запропонований спосіб лікування ГАСМ без нетримання сечі дозволяє досягти вираженого клінічного ефекту, забезпечити ефективно усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, що проявляється у зменшенні частоти полакіурії на 40,25%, ноктурії на 62,04%, та епізодів ургентності на 73,59%, та в цілому, за результатами 8 тижнів комбінованої терапії, хороший результат лікування відзначено у 41% хворих, задовільний результат лікування у 49%, що вказує на результативність терапії при добрій переносимості лікувальних засобів.

2. Nambiar A.K., Bosch R., Cruz F. et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2018. Vol. 73(4). P. 596–609.
3. Incontinence: 6th Edition 2017 / Eds. P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein. Bristol UK: International Continence Society, 2017. P. 500–502.
4. Gormley E.A., Lightner D.J., Faraday M., Vasavada S.P. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (NonNeurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment. *The Journal of Urology*. Vol. 193(5). P. 1572–1580.
5. Dekhtiar Y.M., Kostyev F.I., Rudenko O.V., Kuznietsov D.O. Urodynamic patterns of the idiopathic overactive bladder. *Science Journal of Clinical Medicine*. 2017. Vol. 6(5). P. 74–79.

References

1. Haylen, B.T., de Ridder, D., Freeman, R.M., et al. (2010). An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 29, 4–20.
2. Nambiar, A.K., Bosch, R., Cruz, F., et al. (2018). EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*, 73(4), 596–609.
3. Abrams, P., Cardozo, L., Wagg, A., & Wein, A. (Eds.). (2017). Incontinence: 6th Edition 2017. Bristol UK: International Continence Society.
4. Gormley, E.A., Lightner, D.J., Faraday, M., & Vasavada, S.P. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (NonNeurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment. *The Journal of Urology*, 193(5), 1572–1580.
5. Dekhtiar, Y.M., Kostyev, F.I., Rudenko, O.V., & Kuznietsov, D.O. (2017). Urodynamic patterns of the idiopathic overactive bladder. *Science Journal of Clinical Medicine*, 6(5), 74–79.

Реферат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ
МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ БЕЗ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

Ю.Н. Дехтярь, Ф.И. Костев,
К.А. Залива

Целью исследования было оценить эффективность терапии тетрациклическим антидепрессантом Миртазапином в сочетании с антиконвульсантом Габапентином в комплексном лечении ГАМП без недержания мочи. В исследовании участвовали 54 пациента, лечение назначали на 8 недель, и было запланировано 5 визитов в клинику. Сравнивая вариабельность дизурических симптомов до, в течение и после лечения, у большинства пациентов наблюдались улучшения по основным «маркерам» функциональных расстройств нижних мочевых путей. Это подтверждается интенсивностью снижения основных объективных и субъективных симптомов заболевания, что проявлялось в уменьшении частоты поллакиурии на 40,25%, ноктурии на 62,04%, и эпизодов ургентности на 73,59%, и в целом, по результатам 8 недель комбинированной терапии, хороший результат лечения был отмечен у 41% больных, удовлетворительный

Summary

PHARMACOLOGICAL MONITORING
OF THE CLINICAL COURSE OF AN
OVERACTIVE BLADDER WITHOUT URINARY
INCONTINENCE

Yu.M. Dekhtiar, F.I. Kostiev,
K.A. Zaliva

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of therapy with the tetracyclic antidepressant Mirtazapine in combination with the anticonvulsant Gabapentin in the complex treatment of OAB without urinary incontinence. The study involved 54 patients, treatment was prescribed for 8 weeks, and 5 visits to the clinic were planned. Comparing the variability of dysuric symptoms before, during and after treatment, most patients showed improvements in the main “markers” of functional disorders of the lower urinary tract. This is confirmed by the intensity of the reduction of the main objective and subjective symptoms of the disease, which was manifested in a decrease in the frequency of pollakiuria by 40.25%, nocturia by 62.04%, and episodes of urgency by 73.59%, and in general, according to the results of 8 weeks of combination therapy, a good treatment result was observed in 41% of patients, a satisfactory treatment result in 49%, which indicates the effectiveness of therapy with good tolerability of drugs.

результат лечения в 49%, что указывает на результативность терапии при хорошей переносимости лекарственных средств.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, дизурия, ноктурия, ургентность.

Keywords: overactive bladder, urinary incontinence, dysuria, nocturia, urgency.

Адреса для листування

Ю.М. Дехтяр

E-mail: ddoctor@i.ua

Ф.І. Костев

E-mail: prof.kostev@gmail.com

К.А. Залива

E-mail: kzalyva@gmail.com

Надійшла 24.03.2020.
Акцептована 01.06.2020.