

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Проф. А. С. ПЕРЕВЕРЗЕВ

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF SYNDROME OF URINARY BLADDER HYPERACTIVATION

A. S. PEREVERSEV

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены новые данные о причинах, патогенезе, диагностике и лечении расстройств мочеиспускания вследствие нарушений иннервации детрузора мочевого пузыря.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, детрузор, антимускариновые препараты

New data about the causes, pathogenesis, diagnosis, and treatment of urination disorders due to disturbances of the detrusor innervation are presented.

Key words: hyperactivation, urinary bladder, detrusor, antimuscarine medication.

Известная китайская поговорка гласит: «Мочевой пузырь — это зеркало души». И действительно, дисфункция мочеиспускания, с одинаковой частотой встречающаяся как у мужчин, так и у женщин, составляет основу беспокойств в урологической клинической практике. Это объясняет широкое обсуждение в литературе актуальной проблемы гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), о чем убедительно свидетельствует статистика. Данные о частоте симптомов нижних мочевых путей (СНМП) весьма разноречивы. Так, R. Rosen et al. [1] считает, что 90% мужчин в возрасте 50–80 лет страдают нарушениями мочеиспускания различной степени выраженности. T. J. Peters et al. [2] утверждает, что у мужчин частыми СНМП являются микционные, однако наиболее беспокоят 4 из 5 больных накопительные симптомы. Хотя СНМП широко распространены и у женщин, однако у мужчин их сложнее лечить, поскольку они часто сопутствуют заболеваниям простаты. ГАМП встречается у каждого третьего мужчины в возрасте 75 лет и несколько чаще — у женщин такого же возраста. Мысль о необходимости постоянно сдерживать позывы, а то и непроизвольная потеря мочи, состояние, при котором не удается «донести» содержимое мочевого пузыря до туалета, вызывают не только мучительное беспокойство, но и чувство трудно скрываемого отчаяния. Указанные расстройства и навязчивые мысли о своей неполноценности в обществе сковывают жизненную активность и снижают потенциал качественного исполнения социальных и семейных обязанностей.

ГАМП — это болезненное состояние, которое характеризуется симптомами поллакиурии, никтурии, императивными позывами к мочеиспусканию, императивным недержанием (не всегда) и отсутствием изменений в анализах мочи.

Клиническая этиология ГАМП классифицируется по четырем категориям гиперактивности: а) неврологическая; б) ирритативная; в) обструктивная; г) идиопатическая.

В основе патогенеза ГАМП лежит развитие в детрузоре повышенной чувствительности к медиатору парасимпатической нервной системы — ацетилхолину. В клиническом плане необходимо четко представлять, в какой степени являются ведущими симптомами учащенного мочеиспускания (8 и более мочеиспусканий в течение 24 ч), неожиданные неконтролируемые позывы на протяжении суток и действительно ли имеется императивное недержание (5 или более эпизодов утечки в течение недели). Судить о сформировавшейся структуре ГАМП можно при продолжительности отмеченной симптоматики более 6 мес.

Причинами симптомов ГАМП у мужчин часто являются сверхактивность детрузора, нарушение его сократимости по типу усиления, а также обструкция мочевого пузыря или же их комбинация. Нужно отметить и тот факт, что заболевания предстательной железы и сопутствующие симптомы ГАМП не всегда связаны друг с другом и у многих больных с этими симптомами отсутствует обструкция мочевого пузыря. В действительности симптомы ГАМП могут скорее указывать на повышенную сократительную активность детрузора, чем на патологию простаты, вызывающую обструкцию шейки мочевого пузыря. Эти симптомы часто остаются после открытой аденомэктомии или трансуретральной резекции простаты (ТУР). Поэтому при лечении мужчин с накопительными или опорожнительными симптомами нужно учитывать возможное наличие дисфункции мочевого пузыря, обусловленное его повышенной сократимостью.

Синдром ГАМП отчетливо ухудшает качество жизни пациента, что, наряду со специфическими симптомами заболевания, сопровождается снижением самооценки и депрессией, чувством безнадежности и бесперспективности. Испытывая моральный дискомфорт, пациенты с ГАМП наиболее чувствительным для себя считают снижение жизненной активности. Израненная психологически, испытывая постоянные страдания, каждая четвертая пациентка теряет семью, детей и мужа.

Пациентов с ГАМП целесообразно разделить на три группы:

с императивными позывами, никтурией и поллакиурией;

с аналогичными симптомами плюс императивное недержание мочи;

со смешанным стрессовым и императивным недержанием мочи.

Первая группа превалирует, составляя почти 2/3 всех лечатых. Тот факт, что для диагноза ГАМП необходимо исключить локальные патологические и воспалительные процессы, должен быть положен в основу первичной диагностики этого заболевания. Иными словами, диагноз ГАМП строится преимущественно на учете клинических проявлений. Вместе с тем уродинамические исследования позволяют выявить повышенную сократимость гладкой мускулатуры детрузора.

Можно утверждать, что синдром ГАМП обусловлен рядом предшествующих причин. К числу патологических состояний, участвующих в формировании повышенной сократимости детрузора, относятся неспецифические и специфические воспалительные циститы, интерстициальный и лучевой цистит, инфравезикальная обструкция (механическая или функциональная), опухоли простаты и мочевого пузыря, гормональные, нейрогенные или психогенные факторы. Обусловленные возрастной деградацией нарушения неврологической проводимости или имеющая место хроническая ишемия способствуют развитию в детрузоре очагов повышенной возбудимости с усиленной холинергической активностью. Только при отсутствии всех перечисленных факторов можно говорить об идиопатичности обсуждаемого состояния. Последнее чаще всего затрудняет правильную диагностику. Достаточно вспомнить о частоте популярного в урологической литературе обсуждения цисталгии, послужившей с легкой руки французских урологов темой многочисленных дебатов, а впоследствии и предметом ряда диссертационных исследований.

Напомним о глубоком заблуждении царивших на ту пору ошибочных трактовок и, соответственно, неправильных выводов, повлекших за собой грубые ошибки в лечении. Диагноз цисталгии напрочь исчез из употребления в урологической литературе только в последнее время. Произошла, на наш взгляд, своеобразная трансформация в формировании нового понятия — ГАМП.

До начала лечения необходимо четко знать о физиологических и анатомических условиях, при которых происходит нормальный акт мочеиспускания. Так, во время фазы наполнения цикла мочеиспускания в стенке мочевого пузыря возникает возбуждение рецепторов расширения, что ведет к низкочастотной стимуляции афферентных нервов и активизации в центральной нервной системе афферентного симпатического нерва, который посредством β -адренорецепторов вызывает ослабление детрузора, а благодаря α -адренорецепторам способствует сокращению шейки мочевого пузыря и уретры. Взаимодействие этих факторов делает возможным наполнение мочевого пузыря в условиях нормального давления. Повышающееся расширение пузырной стенки определяется объемом, ведущим к высокочастотной стимуляции афферентных нервов, что в дальнейшем снижает активацию эфферентного симпатического нерва. После исключения воздействия на головной мозг, эфферентный симпатический нерв активизируется, что способствует началу мочеиспускания.

Ранее нами отмечалось [3], что поскольку у мужчин старше 50 лет возникающие расстройства мочеиспускания превалируют вследствие доброкачественного простатического синдрома, частота большинства СНМП обусловлена одновременно и ГАМП. Увеличение предстательной железы может вызывать обструкцию шейки мочевого пузыря, которая характеризуется двумя компонентами — статическим и динамическим. Фармакотерапия должна быть направлена на оба эти компонента. Комбинация симптомов представлена в приводимой таблице.

Характеристика СНМП при ГАМП

Симптомы нижних мочевых путей	
опорожнительные	накопительные
Продолжительная задержка начала акта мочеиспускания	Учащение мочеиспускания
Тонкая струя мочи	Никтурия
Терминальное выделение мочи по каплям	Выраженные позывы
Непроизвольное выделение каплей мочи после мочеиспускания	Повелительное недержание мочи
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	

Подчеркнем еще раз, что ГАМП характеризуется повелительностью мочеиспускания, с недержанием или без него, как правило, с дневным учащением и никтурией.

Патогенетически эфферентным сегментом стресс-реакции являются соответствующие волокна симпатических нервов и адренорецепторный комплекс. В таком случае мочевой пузырь получает повышенное количество катехоламинов и, как следствие, возникают расстройства биоэнергетики и нарушения функции детрузора. Усиление

детрузорной активности усугубляется вследствие прямого катехоламинового воздействия или сосудистого спазма.

В связи с этим перед началом терапии необходимо выяснить, имеет ли место сочетание механических затруднений опорожнения мочи с ирритативными проявлениями. При выраженности обструктивного компонента применение антихолинэргетиков может спровоцировать острую задержку мочи. Применение препаратов антихолинэргического ряда оправдано у 1/3 пациентов с СНМП, у которых отсутствует пузырная обструкция. В качестве комбинированного лечения можно использовать α -блокаторы с ингибиторами 5α -редуктазы. В то же время у пациентов с уродинамически доказанной гипоактивностью детрузора антихолинэргики противопоказаны.

В сообщениях последних лет [4] подчеркивается необходимость учитывать возрастные изменения мочевого пузыря у мужчин с имеющимися СНМП, которые могут быть результатом сложного взаимодействия патофизиологических факторов, включая патологию простаты и дисфункцию мочевого пузыря. Корреляция между гиперактивностью детрузора и симптомами ГАМП указывает на многофакторную природу дисфункции мочевого пузыря при развитии накопительных проявлений. Изменения свойств детрузора могут приводить к повышенной возбудимости и спонтанным сокращениям детрузора, характерным для гиперактивности. Развитию ГАМП могут способствовать возрастные изменения, нарушающие электрические связи между клетками, а также изменения демиелинизированных капсаицинчувствительных С-афферентных волокон, которые медируют ощущение наполнения мочевого пузыря и могут индуцировать позыв к мочеиспусканию при малых его объемах [5]. При этом ключевую роль играет комбинация указанных факторов, которые часто сочетаются с изменениями в ЦНС.

Лечение ГАМП преимущественно медикаментозное, и основной его целью является снижение сверхактивности детрузора посредством блокирования или уменьшения неконтролируемых сокращений.

При выборе лечения СНМП, ассоциированных с ГАМП, нами была обнаружена интересная особенность: антагонисты α -адренорецепторов и ингибиторы 5α -редуктазы эффективно лечат раздражительные симптомы у мужчин с обструкцией мочевого пузыря, однако неэффективны в отношении СНМП, обусловленных гиперактивностью детрузора.

Благодаря своей фармакодинамике, антимускариновые препараты эффективно блокируют ацетилхолиновые связи в мочевом пузыре и полностью ингибируют сокращения детрузора. Для лечения ГАМП используется несколько препаратов, из которых наиболее изучен толтеродин (детрузитол) в отношении его способности редуцировать симптомы, эффективность и безопас-

ность которого подтверждены недавними исследованиями [6–9].

Бытует мнение, что ингибиторное влияние антимукарбиновых препаратов на сокращения детрузора теоретически может усиливать затруднения мочеиспускания или вызывать задержку мочи у больных с обструкцией мочевого пузыря. Однако клинические исследования не подтверждают этих опасений [8]. Так, только оксibuтинин значительно повышал риск острой задержки мочи (ОЗМ), а прием толтеродина не приводил к увеличению числа случаев ОЗМ, нуждавшихся в катетеризации. Н. Madersbacher [10] высказывает мнение, что «эмпирическое лечение считается оправданным тогда, когда симптомы доставляют беспокойство и влияют на качество жизни, когда лечение не дает или дает небольшое число осложнений, а также если планируется ранняя оценка результатов лечения». Такой подход может уменьшить необходимость использования дорогостоящих и инвазивных уродинамических процедур у тех больных, у которых симптомы ГАМП купируются назначением антагонистов α -адренорецепторов, ингибиторов 5α -редуктазы (когда они показаны), антимукарбиновых препаратов или комбинированного лечения.

Активность гладкомышечных клеток детрузора связана с нейротрансмиттером ацетилхолином, который выделяется непосредственно в нервных окончаниях и действует на мускариновые рецепторы (M2- и M3-рецепторы) клеточной мембраны. Связь ацетилхолина и мускариновых рецепторов осуществляется внутриклеточно свободным перемещением ионов кальция из саркоплазматического ретикулаума в саркоплазму, создавая в последующем решающую предпосылку для сокращения гладких клеток детрузора. За счет прямого транспорта ионов кальция в клетку через кальциевые каналы клеточной мембраны также повышается доля свободного внутриклеточного кальция и, соответственно, усиливаются сокращения.

Фармакологическое действие современных препаратов состоит в блокировании мускариновых рецепторов M2 или M3 и одновременном уменьшении связи с ними ацетилхолина, что ведет к недостаточному перемещению ионов кальция из саркоплазматического ретикулаума, ослабляя сокращения мышечного каркаса мочевого пузыря. В качестве средств выбора используются антихолинэргики, блокирующие мускариновые рецепторы детрузора и снижающие его сократительную активность. Известно существование 5 типов рецепторов, из которых субтип 3 (M3) играет ведущую роль. В связи с этим возникает проблема невозможности изолированного подавления многими неселективными блокаторами только «ответственных» за сокращения субтипов рецепторов. Многочисленность нежелательных реакций объясняется тем, что многие препараты одновременно понижают активность M2-рецепторов в сердечной мышце, вызывая тахикардию,

а блокирование М1-рецепторов в центральной нервной системе приводит к расстройствам психической деятельности. Еще одним неблагоприятным моментом является применение неселективных антихолинэргических препаратов у пожилых пациентов, у которых заметно преобладают проявления ГАМП. Снижение эластичности сосудистых и мышечных структур, а также наличие многочисленных возрастных нарушений, которые наблюдаются у каждого третьего мужчины в возрасте 75 лет, применение антихолинэргиков может привести к тяжелым последствиям.

При лечении больных этой возрастной группы необходимо в каждом конкретном случае учитывать общую коморбидность и обусловленные возрастом изменения обмена веществ. Кроме того, полноценному лечению ГАМП препятствует полихромазия — одновременный прием пациентами многих различных лекарственных препаратов.

Современным стандартом лечения ГАМП является проведение оральной антихолинэргической медикаментозной терапии. На сегодня эта группа медикаментов представлена антагонистами мускариновых рецепторов, антиму斯卡риниками или антихолинэргическими препаратами (ослабляющими действие ацетилхолина). Некоторые препараты блокируют мускариновые рецепторы снаружи — непосредственно в кальциевых каналах клеточной мембраны (кальцийантагонистическое действие), что ведет к выраженной редукции свободного внутриклеточного кальция. Эти субстанции расцениваются как медикаменты со смешанным действием.

В качестве «золотого стандарта» лечения до недавнего времени использовались антагонисты мускариновых рецепторов — оксibuтинин, пропеверин, тольтедорин.

Несмотря на отчетливый прогресс в области производства антихолинэргиков, связанных с выраженной редукцией побочных эффектов и субъективным улучшением от проводимой терапии, отдаленные наблюдения показывают, что только 20% пациентов способны продолжить подобную терапию более года [11]. Главные причины отказа от дальнейшего лечения — неэффективность и недостаточно хорошая переносимость. В связи с этим все более широкое распространение получают внутрипузырные инстилляции антихолинэргических медикаментов, которые селективно воздействуют на М3-рецепторы [12, 13].

Среди многочисленных рекомендаций подавления гиперрефлексии детрузора используется капсаицин, молекула которого содержится в остром экстракте мексиканского красного перца, вытяжки из которого привлекают внимание урологов на протяжении 15 лет. Многочисленные исследования доказывают нейротоксическую активность по отношению к немиелиновым С-волоконкам слизистой мочевого пузыря. Специфическая акция осуществляется посредством связывания капсаицина с ваниллоидными рецепторами, локализованными

в слизистой мочевого пузыря [14].

Однако на сегодняшний день оптимальная терапия ГАМП должна основываться на комбинации антагониста мускариновых рецепторов *везикара* и α -блокатора *тамсулозина* (омник). Везикар обладает регенеративным свойством в отношении гладкой мускулатуры детрузора вследствие улучшения кровоснабжения.

Применяемые средства оказывают прямое нейтрализующее действие на мускариновые рецепторы, единственные образования, «ответственные» за сокращения детрузора. Помимо этого, в последнее время появились новые данные, указывающие, что точкой приложения в мышечной оболочке мочевого пузыря могут быть ваниллоид-рецепторы, тахикинин-рецепторы, калиевые каналы и β -адренорецепторы.

В настоящее время поиски новых средств лечения ГАМП определяются двумя моментами: во-первых, не у всех пациентов антагонисты мускариновых рецепторов являются эффективными и во-вторых, отказ от лечения объясняется выраженной сухостью во рту, развитием запоров и нарушением сна.

В последнее время активно рекомендуется применение дарифенацина — препарата для ГАМП, обладающего высокой селективностью блокирования важнейших М3-ацетилхолиновых рецепторов во всем детрузоре. При этом дарифенацин не снижает действия менее селективных субстанций и тем самым не препятствует основной направленности в лечении ГАМП. Этот антихолинэргик хорошо переносится, отчетливо редуцирует симптомы ГАМП, ведет к выраженному улучшению качества жизни больных.

В собственном опыте мы получили наилучшие результаты лечения при комбинированном использовании тольтероина и тамсулозина (80% успеха).

При терапевтически устойчивых нейрогенных гиперактивных детрузорах, т. е. при недостаточном ответе на антиму斯卡риники или терапевтически ассоциированных непереносимых побочных эффектах, возникают показания к инъекциям в детрузорную мышцу ботулинового токсина типа А. Вследствие пресинаптического торможения к выделению ацетилхолина прерывается нейромышечная передача, поскольку возникает паралич мышц, сохраняющих способность только к редким и минимально эффективным сокращениям. Ботулиновый токсин типа А широко используется при лечении повышенной сократимости детрузора, обладает хорошей переносимостью и допустимой безопасностью. Вследствие токсической инактивации и неоспоримого факта гибели нервных окончаний эффект наблюдается около 6 мес [15].

Таким образом, современные достижения фармакотерапии позволяют избавить от страданий большинство пациентов, у которых нарушен нормальный акт мочеиспускания.

Литература

1. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) / R. Rosen, J. Altwein, P. Boyle et al. // *Eur. Urol.*— 2003; 44: 637–649.
2. The International Continence society “Bening Prostatic Hyperplasia” Study: the bothersomeness of urinary symptoms / T. J. Peters, J. L. Donovan, H. E. Kay et al. // *J. Urol.*— 1997; 157:885–889.
3. *Переверзев А. С.* Гиперактивный мочевой пузырь у пожилых мужчин // *Здоровье мужчины.*— 2003, № 3.— С. 83–88.
4. *Chapple Ch., Roehrborn C.* A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder // *Eur. Urol.*— 2006; 49:651–659.
5. *Mostwin J. L.* Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity // *Urology.*— 2002; 60: 22–26.
6. Gender analysis of data from two 12-week randomized controlled trials of tolterodine: tolterodin reduces overactive bladder — related nocturnal frequency in men and women with overactive, bladder / D. Marschall-Kehrel, P. Abrams, Z. Guan et al. // *Eur. Urol.*— 2005; 4:61.
7. *Kaplan S. A., Walmsley K., Te A. E.* Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.*— 2005, 174: 2273–2276.
8. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: A Systematic review and meta-analysis / C. Chapple, V. Khullar, Z. Gabriel et al. // *Eur. Urol.*— 2005; 48:5–26.
9. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction / P. Abrams, S. A. Kaplan, H. J. De Koning et al. // *J. Urol.*— 2006; 175: 999–1004.
10. *Madersbacher H.* Overactive bladder: a clinical entity or a marketing hype? // *Eur. Urol.*— 2005; 47: 273–276.
11. *Hampel C., Thüroff J. W.* Pharmakologie des Harntraktes // *In. Urodynamik.* Springer.— 2004: 17–33.
12. *Haferkamp A., Hohenfellner M.* Intravesicale Therapie des Overaktive — bladdersyndroms // *Der. Urology.*— 2006; 45: 1283–1288.
13. Intravesicale Therapie der überaktiven Blase / J. Pannek, U. Grigoleit, R. Wormland, M. Goepel // *Ibid.*— 167–174.
14. Intravesical instillation of capsaicin in urology: a review of the literature / M. Seze, W. Wiart, J. M. Ferriere et al. // *Eur. Urol.*— 1999: 267–271.
15. *Kuo H.* Recovery of detrusor function after urethral botulinum A toxin injection in patients with idiopathic low detrusor contractility and voiding dysfunction // *Urology.*— 2007; 69:57–62.

Поступила 08.06.2007.