

Гіперактивний сечовий міхур: у пошуках найкращого методу лікування

У статті проаналізовано консервативні методи лікування синдрому гіперактивного сечового міхура та наведено дані порівняльних досліджень ефективності різних антихолінергічних препаратів.

Ключові слова: синдром гіперактивного сечового міхура, розлади сечовипускання, антимускаринові препарати, антихолінергічні засоби, соліфенацин.

Синдром гіперактивного сечового міхура (ГСМ) — це захворювання, що проявляється раптовим вимушеним позивом до сечовиділення, який важко стримати чи відкласти, з/без нетримання сечі (НС) і який, як правило, супроводжується полакіурією та ніктурією. Це захворювання часто негативно впливає на якість життя пацієнта, обмежуючи його фізичну та соціальну активність, що призводить до відчуття соціальної відокремленості.

На синдром ГСМ страждають мільйони людей по всьому світу. Наразі задокументовано, що поширеність ГСМ зростає з віком (Eapen R.S., 2016). Це становить проблему для сфери охорони здоров'я, особливо враховуючи зростання частки населення похилого віку. У жінок статус постменопаузи також асоціюється зі збільшенням симптомів ГСМ. Вважається, що ця асоціація пов'язана з нижчим рівнем естрогену, який відіграє важливу роль у модуляції функції нижніх сечовивідних шляхів. Індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$ є ще одним фактором ризику виникнення ГСМ (de Boer T.A., 2011). Неадекватне та надмірне споживання рідини, кофеїну, газованих напоїв, гострої їжі, штучних підсолоджувачів та алкоголю також можуть провокувати ГСМ (Gleason J.L., 2013).

ГСМ різної етіології має загальні причинно-наслідкові механізми. Зміни в макроскопічній структурі нестабільного сечового міхура включають денервацію м'язового пучка та гіпертрофію гладком'язових клітин. Висока збудливість і тісний зв'язок гладких м'язів у нестабільному сечовому міхурі сприяють надмірній електричній активності, яка може спричинити нестримне скорочення міхура. Нейропластичні зміни, пов'язані із ГСМ, можуть бути наслідком зміни активності нервів, що контролюють детрузор (Steers W.D., 2002).

Лікування синдрому ГСМ

Американська урологічна асоціація розробила керівні принципи щодо лікування ГСМ. Лікування першої лінії — це поведінкова терапія, другої лінії — медикаментозне лікування, що включає як антихолінергічну терапію, так і застосування β_3 -агоністів. Консервативна терапія має значні потенційні переваги і, як правило, практично не викликає побічних ефектів. У якості терапії третьої лінії застосовується нейромоделювання.

Модифікація способу життя може зменшити і навіть усунути симптоми ГСМ. Ці заходи включають помірне споживання рідини, обмеження прийому кофеїну та інших подразників сечового міхура, профілактику закрепів, оптимізацію загального стану здоров'я та відмову від тютюнопаління. Втрата ваги за надмірної маси тіла або ожиріння також дозволяє зменшити симптоми нетримання сечі (Imamura M., 2015). Методики тренування сечового міхура також показали обнадійливі результати з точки зору зменшення кількості епізодів нетримання (Wallace S.A., 2004).

Основним класом фармацевтичних засобів, що застосовуються для лікування ГСМ, є антихолінергічні препарати, відомі як антимускаринові засоби. Нові антимускаринові препарати мають більш націлену на сечовий міхур дію, оскільки взаємодіють із M_2 - та M_3 -рецепторами, обидва з яких знаходяться в м'язі детрузора стінки сечового міхура. Хоча кількість M_2 -рецепторів є більшою, вважається, що саме M_3 -рецептори відіграють найактивнішу роль у гіперрефлексії м'язів детрузора (Yamanishi T., 2002).

У світовій урологічній практиці для лікування ГСМ традиційно застосовуються шість антимускаринових засобів: соліфенацин, оксibuтинін, толтеродин, фезотеродин, тропіп, дарифенацин. Що стосується β_3 -агоністів, то ці препарати діють на β_3 -адренорецептори, які переважають у сечовому міхурі й відповідають за розслаблення м'яза-детрузора під час утримання сечі. Єдиним доступним на сьогодні агоністом β_3 -адренорецепторів є мірабегрон, і численні дослідження підтверджують його клінічну ефективність у пацієнтів із ГСМ.

Цей препарат можна застосовувати як терапію другої лінії у тих хворих, які погано переносять антимускаринові засоби. Враховуючи різні механізми дії, мірабегрон можна комбінувати з антихолінергічними препаратами (Chapple C.R., 2014).

Соліфенацин: доведена ефективність у лікуванні ГСМ

Соліфенацин є антагоністом мускаринових M_1 - і M_3 -рецепторів, який чинить найбільшу селективну дію на сечовий міхур порівняно з толтеродином, оксibuтиніном, дарифенацином та атропіном (Simpson D., 2005). Це означає, що його прийом спричиняє найменшу кількість побічних ефектів. Результати кількох 12-тижневих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів із приблизно 20 епізодами нетримання сечі на тиждень показали, що соліфенацин зменшує частоту сечовипускання приблизно на два випорожнення на день, а також значно зменшує ніктурію (Cardozo L., 2004). Ці дані підтверджують більш свіжі дослідження S. Nalliah (2017), які показали, що соліфенацин у дозі 5 мг один раз на день є найкращим препаратом з точки зору ефективності, безпеки, переносимості та вартості порівняно з толтеродином 4 мг та дарифенацином 7,5 мг. До того ж значно менше пацієнтів, які отримували 5 мг соліфенацину для лікування ГСМ один раз на день (35%), повідомляли про сухість у роті, ніж ті, хто отримував 5 мг оксibuтиніну 3 рази на день (83%) (Herschorn S., 2010). Істотної різниці між ефективністю соліфенацину та фезотеродину виявлено не було, однак побічні ефекти також частіше спостерігалися при застосуванні фезотеродину (Ercan O., 2015). У дослідженні J. Nazir (2017) соліфенацин 5 мг/добу був значно ефективнішим, ніж толтеродин 4 мг/добу, у зменшенні епізодів невідкладного нетримання сечі і мав статистично значущо нижчий ризик виникнення сухості у роті порівняно з дарифенацином 15 мг/добу, фезотеродином 8 мг/добу, оксibuтиніном пролонгованого вивільнення 10 мг/добу та негайного вивільнення 9-15 мг/добу, толтеродином 4 мг/добу, пропіверином 20 мг/добу. Не було суттєвих відмінностей між соліфенацином у дозі 5 мг/добу та іншими антимускаринами щодо ризику помутиння зору та закріпів.

У дослідженні S.D. Lee (2017) було проаналізовано ефективність та переносимість фіксованої дози соліфенацину 5 мг у дітей 5-12 років ($n=34$) із нещодавно діагнованим ідіопатичним ГСМ. Середня загальна оцінка вираженості симптомів ГСМ зменшилася з 7,7 до 3,1 після 12-тижневого лікування ($p<0,001$). Згідно з 3-денними щоденниками випорожнень, середня місткість сечового міхура зросла з $90,4 \pm 44,4$ до $156,2 \pm 67,3$ мл ($p<0,001$). Незначні побічні ефекти, спричинені препаратом, були зареєстровані у 7 (20,6%) пацієнтів. Отримані результати вказують на те, що фіксована доза соліфенацину 5 мг ефективна проти симптомів ГСМ і його переносимість є прийнятною навіть у дітей. Подібні результати C. Hampel (2017) отримав у літніх пацієнтів. Середній вік хворих ($n=774$) становив 78 ± 6 років. Під час дослідження при прийомі соліфенацину спостерігалася зменшення всіх симптомів ГСМ, включаючи частоту сечовипускання, на 12-му тиждень. У літніх пацієнтів соліфенацин добре переносився й не спостерігалася його впливу на когнітивні функції. Дослідження показали, що оксibuтинін може спричинити когнітивні порушення в результаті центральної антихолінергічної дії на M_1 -рецептори мозку. Соліфенацин переважно діє на M_3 -рецептори у стінці сечового міхура й має низьку спорідненість до M_1 -рецепторів, тому не асоціюється з когнітивними порушеннями чи седацією (Kim Y. J., 2020).

Переносимість і вартість препаратів часто визначають, який засіб буде обрано для лікування ГСМ (Shamliyan T., 2012). Як видно з результатів досліджень, соліфенацин не лише має високу ефективність, а й спричиняє менше порівняно з іншими антимускариновими препаратами

побічних ефектів через його високу селективність до M_3 -рецепторів (Simpson D., 2005).

Соліфенацин є одним із найбільш економічно вигідних препаратів (Nalliah S., 2017) для лікування ГСМ у світі. На українському ринку найбільш доступним є Соліфенацин Ксантіс (виробництво компанії «Санека Фармасьютикалз АТ», Словаччина), вартість якого на 50% менша за європейські аналоги, а якість не поступається жодному з них.

ГСМ та нервова система: що варто знати

За даними W.D. Steers (2002), особи з депресією, тривогою, розладом уваги та іншими станами, пов'язаними з порушенням метаболізму серотоніну, можуть бути схильні до ГСМ. У дослідженні A.T. Alves (2014) взяли участь 198 жінок старшого віку, серед яких синдром ГСМ відзначався у 117 (70,5%) учасників. Вища поширеність легкої, середньої та тяжкої тривожності спостерігалася серед жінок старшого віку із ГСМ. H. Lai та співавт. (2015) також показали, що у пацієнтів із ГСМ спостерігається позитивна кореляція між отриманим рівнем стресу й симптомами нетримання сечі та впливом на якість життя. Саме тому так важливо у комплексному лікуванні ГСМ застосовувати засоби, які дозволяють зменшити рівень стресу та тривоги.

Дієтична добавка у зручній формі саше Нейродоктор є додатковим джерелом гліцину, магнію, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), вітамінів B₁ та B₆. Її застосування сприяє нормалізації функціонування центральної і периферичної нервової системи, загальному зміцненню організму та нормалізації сну при розумових і фізичних навантаженнях. Чинячи легку заспокійливу дію, даний засіб дозволяє знизити рівень тривожності та зменшити прояви ГСМ. Клінічне випробування M. Miyazato та співавт. (2005) показало, що гліцин пригнічує активність сечового міхура. У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні D. Gordon (1998) 40 жінок із ГСМ отримували або гідроксид магнію, або плацебо. Із 20 пацієнтів, які отримували магній, 11 (55%) осіб повідомили про суб'єктивне поліпшення симптомів ГСМ порівняно з п'ятьма (20%) пацієнтами, які приймали плацебо.

ГАМК виконує роль інгібуючого нейромедіатора у центральній нервовій системі. Рецептори ГАМК задіяні у спинномозкових та супраспінальних механізмах, які контролюють рефлекс сечовипускання. Позитивні результати лікування за надмірної активності сечового міхура досягаються за рахунок стимуляції рецепторів ГАМК та інгібування її зворотного захоплення. Експериментальні дослідження довели, що введення екзогенної ГАМК пригнічує рефлекс скорочення детрузора сечового міхура (Igawa Y., 1993). Таким чином, Нейродоктор є комплексною добавкою, яка чинить комбіновану дію на різні механізми виникнення ГСМ і дозволяє покращити якість життя пацієнтів із цим захворюванням.

Терапія ГСМ потребує розуміння патофізіології цього стану й застосування найбільш селективних та дієвих препаратів, таких як соліфенацин. Додаткове призначення добавок, які дозволяють зменшити рівень стресу та вираженість симптомів ГСМ, дозволяє пришвидшити одужання пацієнта.

Література

1. Wróbel A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options. Prz Menopauzalny. 2015 Dec; 14(4): 211-217. Published online 2015 Dec 16. doi: 10.5114/pm.2015.56403
2. Willis-Gra M.G. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. Res Rep Urol. 2016; 8: 113-122. Published online 2016 Jul 27. doi: 10.2147/RRU.S93636
3. Steers W.D. Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence. Rev Urol. 2002; 4(Suppl 4): S7-S18.
4. Epstein B.J. Newer Agents for the Management of Overactive Bladder. Am Fam Physician. 2006 Dec 15;74(12):2061-2068.
5. Ercan O. Comparison of solifenacin and fesoterodine in treatment of overactive bladderSaudi Med J. 2015 Oct; 36(10): 1181-1185. doi: 10.15537/smj.2015.10.12016
6. Nalliah S. Comparison of efficacy and tolerability of pharmacological treatment for the overactive bladder in women: A network meta-analysis. The Royal Australian College of General Practitioners. Volume 46, No. 3, March 2017. P. 139-144.

Підготувала **Анастасія Романова**



НЕЙРОДОКТОР

гліцин – 500 мг, магнію цитрат – 300 мг, ГАМК – 250 мг, B6 – 2 мг, B1 – 1,5 мг

У нервової системи є персональний лікар

- Унікальне поєднання діючих речовин¹
- Максимальні дози для найкращого ефекту²



- Зручна форма саше³
- Одноразовий прийом для тривалого ефекту⁴



1-4. Дивитись рекомендації до споживання препарату Нейродоктор.

ТУ У 10.8-41038549:008-2020 «Добавки дієтичні серії МКМ-Complex. Технічні умови»

Склад: 10 мл (мл) розчину містить: гліцин 500 мг (mg), магнію цитрат-300 мг (mg), що містить 48 мг (mg) магнію, γ-аміномасляна кислота – 250 мг (mg), B6 – 2 мг (mg), B1 – 1,5 мг (mg); допоміжні речовини: лимонна кислота (E 330), калію сорбат (E 202), карбоксиметилцелюлоза (E 466), натрію бензоат (E 211), ароматизатор натуральний, очищена вода. **Рекомендації до споживання:** додаткове джерело гліцину, магнію, γ-аміномасляної кислоти, вітамінів B1 та B6. Сприяє нормалізації функціонування центральної і периферичної нервової систем, загальному зміцненню організму та нормалізації сну при розумових і фізичних навантаженнях. Має загальнозміцнюючі властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб застосування та дози:** дорослим по 10 мл (мл) 1 рази на добу (на ніч), або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 3-4 тижні. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом чи роботі з іншими механізмами, а також занятті потенційно небезпечними видами діяльності. **Протипоказання:** діти, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Не є лікарським засобом. Форма випуску:** 10 мл (мл) в пакетах з комбінованого матеріалу, флакони по 100, 200, мл (мл) з дозуючим пристроєм. **Вжити до:** дату споживання вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25°C. **Строк придатності:** 2 роки від дати виготовлення. **Номер партії і дата виготовлення:** вказані на упаковці.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis
pharma

СОЛІФЕНАЦИН КСАНТІС

- Соліфенацин Ксантис – зменшення кількості епізодів нетримання сечі¹
- Відсутність впливу на когнітивну дисфункцію на відміну від оксидантів²



1, 2. Löffling L, Sundström A., Kieler H. et al. Exposure to antimuscarinic medications for treatment of overactive bladder and risk of lung cancer and colon cancer. Clin Epidemiol. 2019;11:133–143. DOI: 10.2147/CLEP.S186842.

Соліфенацин КСАНТІС. Склад. Діюча речовина: solifenacin succinate; 1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг, що відповідає соліфенацину 3,8 мг та 7,5 мг відповідно; допоміжні речовини: лактози моногідрат, лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат. Код АТХ G04B D08. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Соліфенацин є конкурентним, специфічним антагоністом холінергічних рецепторів. Сечовий міхур іннервується парасимпатичними холінергічними нервами. Показання. Симптоматичне лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі та/або частого сечовипускання, а також ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, характерних для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура. Протипоказання. Препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин; пацієнтам із затримкою сечовипускання; із тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон); із міастеною гравіс чи із закритокутовою глаукомою та пацієнтам із ризиком розвитку цих станів; при проведенні гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»). Спосіб застосування та дози. Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку. Рекомендована доза — 5 мг препарату 1 раз на добу. Виробник. Санака Фармасьютикалс АТ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis
pharma