

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
директор НИИ уронефрологии и репродуктивного
здоровья человека,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

К.Л. Локин,
д.м.н., ст. научный сотрудник кафедры урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

З.К. Гаджиева,
д.м.н., сотрудник кабинета уродинамической
диагностики клиники урологии УКБ № 2
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., профессор кафедры урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.Р. Тангриберганов,
аспирант кафедры урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS,
prof., director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health,
rector of the First MSMU named after I.M. Sechenov

K.L. Lokshin,
MD, senior research fellow of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

Z.K. Gadzhieva,
MD, the cabinet of urodynamic diagnostics worker
of the urology clinic (UCB № 2)
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, prof. of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

M.R. Tangriberganov,
post-graduate student of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ЭФФЕКТИВНОСТЬ М-ХОЛИНОЛИТИКОВ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

THE EFFECTIVENESS OF M-HOLINOLITICS AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF A BENIGN PROSTATE'S HYPERPLASIA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)
Телефон: 8 (499) 248-72-66

Аннотация. Изучение эффективности М-холинолитиков у пациентов с неудовлетворительными результатами трансуретральной резекции простаты ТУРП. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, являясь одним из самых распространенных заболеваний у мужчин старшего возраста, представляет собой важную медико-социальную проблему.

Annotation. The aim of this research is to investigate the effectiveness of m-holinolitics of those patients who have unsatisfactory results in transurethral resection of a TURP prostate. One of the most common diseases among older men, the benign prostate's hyperplasia is a major medical and social problem nowadays.

Ключевые слова. М-холинолитики, трансуретральная резекция простаты ТУРП.
Key words. M-holinolitics, the transurethral resection of a TURP prostate.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы подходы к диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), претерпели существенные изменения:

развивались уродинамические методы, малоинвазивные технологии, появились новые лекарственные средства, новые формы уже известных препаратов. Расширился и круг симптомов, которые необходимо учитывать при обследовании больных ДГПЖ, так как

они оказывают существенное влияние на функциональные результаты оперативного лечения и значительно снижают качество жизни пациентов. Это подтверждается тем, что неудовлетворительные результаты оперативного лечения ДГПЖ отмечаются у 9–27% больных. Особенно часто сохраняются различные ирритативные симптомы. В числе основных причин таких результатов оперативного вмешательства называют *гиперактивность детрузора*. По данным различных исследований, при уродинамическом обследовании больных по поводу дизурии после трансуретральной резекции простаты (ТУРП) гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) диагностируется в 16–80% случаев. При этом гиперактивность детрузора была преобладающей причиной расстройств мочеиспускания [10–15]. В связи с этим выявление характера нарушений мочеиспускания и проведение патогенетической терапии является актуальной задачей. Это обусловило проведение настоящего исследования, направленного на изучение эффективности М-холинолитиков у пациентов с неудовлетворительными результатами ТУРП.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено обследование и лечение 63 больных ДГПЖ, у которых через 3 мес. после ТУРП сохранялись различные ирритативные и обструктивные симптомы. Возраст больных варьировал от 53 до 88 лет, а его среднее значение составило $69 \pm 1,3$ года.

Средний показатель уровня ПСА составил $2,9 \pm 0,2$ нг/мл. Сравнение двух групп пациентов по данным параметрам не показало достоверного различия между ними ($p > 0,05$).

При урофлоуметрии после оперативного вмешательства среднее значение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{\max}) оказалось равным $15,8 \pm 1,2$ мл/с, средней скорости мочеиспускания (Q_{ave}) – $8,7 \pm 0,6$ мл/с. По этим показателям сравниваемые группы между собой существенных различий не имели ($p > 0,05$).

Проведение комплексного уродинамического исследования больных с неудовлетворительными результатами ТУРП позволило установить причину сохранения дизурии. В результате цистометрии выявлено, что такие исходы оперативного вмешательства в основном были обусловлены патологией детрузора. Так, гиперактивность детрузора была диагностирована у 43 пациентов (63,5%), снижение сократимости детрузора – у 9 (14,3%) и сочетание этих признаков – у 4 пациентов (6,3%). Реже причиной сохранения дизурии служила инфравезикальная обструкция, которая была диагностирована у 7 пациентов (11,1%). Между исследуемыми группами больных достоверной разницы по параметрам уродинамического исследования не было выявлено ($p > 0,05$).

По данным проведенного обследования можно заключить, что различий между рассматриваемыми вы-

борками больных по показателям обследования не отмечалось. Следовательно, данные группы больных можно считать вполне сопоставимыми, что обуславливает ценность нашего исследования и повышает достоверность полученных данных. Так как основной причиной дизурии после ТУРП являлся ГМП, в дальнейшем производилась оценка эффективности терапии больных данной категории М-холинолитиками в сравнении с терапией альфа-1-адреноблокаторами.

Комплексное обследование через месяц после операции и до проведения медикаментозного лечения включало в себя ряд видов исследований: изучение жалоб, физикальное обследование, составление дневника мочеиспусканий, оценка симптомов с помощью Международного вопросника симптомов нарушения мочеиспускания при заболеваниях простаты (шкала IPSS/QoL), проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря и предстательной железы с определением объема остаточной мочи, лабораторные исследования (общеклинические анализы крови и мочи, посев мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на простатический специфический антиген (ПСА) и выполнение комбинированного уродинамического исследования (урофлоуметрия, цистометрия и исследование «давление – поток»). Оценка эффективности лекарственной терапии производилась с помощью этих же методов через 3 мес.

Комбинированное уродинамическое исследование выполнялось на уродинамической установке DUET Multi P (Medtronic, Дания). К гиперактивности детрузора относили случаи непроизвольного подъема детрузорного давления с амплитудой выше 15 см вод. ст. [14–16].

В ходе исследования «давление – поток» определялись следующие показатели:

- 1) максимальная цистометрическая емкость;
- 2) давление открытия;
- 3) максимальное внутрипузырное и детрузорное давление при мочеиспускании;
- 4) максимальная скорость мочи при мочеиспускании;
- 5) внутрипузырное и детрузорное давление при максимальном потоке мочи.

Расчеты производились с использованием пакета прикладных программ Statistica v.8.0.550 производства компании Stat Soft (USA, 2007). Сравнение исследуемых двух групп пациентов по различным показателям проводилось с использованием непараметрического метода – критерия Вилкоксона (критерий χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение жалоб пациентов, которые сохранялись после ТУРП по поводу ДГПЖ, показало, что чаще всего имело место наличие ирритативных симптомов. Основными жалобами больных были дневная и ночная поллакурии, императивные позывы на мочеиспускание, ургентное или стрессовое недержание мочи.

Таблица 1. Динамика основных показателей и дневник мочеиспусканий больных до проведения терапии через месяц после ТУРП

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Число мочеиспусканий в сутки	10,5 ± 0,7	10,4 ± 0,6
Число ночных мочеиспусканий	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2
Количество urgentных позывов	4,2 ± 0,9	4,1 ± 0,8
Количество эпизодов инконтиненции	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,5
Объем мочеиспускания при urgentных позывах, до терапии	118 ± 11,3	117 ± 10,5
Объем мочеиспускания при нормальных позывах, мл	146 ± 13,6	143 ± 13,1
IPSS, балл	15,7 ± 1,9	15,5 ± 1,8
Индекс качества жизни, балл	5,2 ± 0,2	5,0 ± 0,3
Q _{max} , мл/с	15,6 ± 1,9	15,9 ± 2,2
Объем остаточной мочи, мл	38,4 ± 8,1	40,1 ± 10,1
ПСА, нг/мл	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,3
Максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря, мл - до терапии	178 ± 15,9	182 ± 18,5
Детрузорное давление при Q _{max} , см вод. ст.	39 ± 3,1	40 ± 3,2

Среднее значение суммарного балла симптомов нарушения мочеиспускания по шкале IPSS у больных составило 15,6 ± 1,9, из них на обструктивную симптоматику (1, 3, 5 и 6-й вопросы) пришлось 6,5 ± 0,4 балла и на ирритативные симптомы (2, 4 и 7 вопросы) – 9,1 ± 0,7 балла. Среднее значение индекса оценки качества жизни составило 5,1 ± 0,2 балла. При этом между двумя группами пациентов, которым проводились различные варианты медикаментозного лечения, статистически значимого различия как по шкале IPSS, так и по показателю качества жизни не выявлено ($p > 0,05$).

По данным послеоперационного УЗИ, объем предстательной железы в среднем равнялся 28,8 ± 2,1 см³, объем остаточной мочи – 39,2 ± 8,3 мл.

Пациенты в зависимости от варианта терапии были разделены на 2 группы:

– 1-я группа ($n = 32$) получала один из М-холиноблокаторов (толтеродин L-тарtrat (Детрузитол®, Pfizer) в дозе 2 мг 2 раза в день или солифенацин (Везикар®, Astellas) в дозе 5 мг 1 раз в день) в течение 3 мес.;

– 2-я группа ($n = 31$) получала альфа-1-адреноблокатор (тамсулозин (Омник®, Astellas) в дозе 0,4 мг 1 раз в день, в течение 3 мес.

Результаты двух вариантов медикаментозной терапии в течение 3 мес. представлены в табл. 1 и 2, где 1-я группа представляет собой когорту пациентов, которые получали терапию М-холинолитиков, а 2-я группа – пациентов, которым проводилась терапия альфа-1-адреноблокатором. В табл. 1 отражены основные

Таблица 2. Динамика основных показателей и дневник мочеиспусканий больных через 3 месяца после терапии

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
Число мочеиспусканий в сутки	7,4 ± 0,4	9,1 ± 0,4	< 0,05
Число ночных мочеиспусканий	1,3 ± 0,1	2,2 ± 0,2	< 0,05
Количество urgentных позывов	0,9 ± 0,1	2,6 ± 0,3	< 0,05
Количество эпизодов инконтиненции	0,1 ± 0,02	1,8 ± 0,2	< 0,05
Объем мочеиспускания при urgentных позывах, до терапии	147 ± 13,8	129 ± 11,9	< 0,05
Объем мочеиспускания при нормальных позывах, мл	203 ± 17,6	178 ± 15,9	< 0,05
IPSS, балл	14,2 ± 1,3	16,3 ± 1,9	< 0,05
Индекс качества жизни, балл	2,3 ± 0,08	2,7 ± 0,1	< 0,05
Q _{max} , мл/с	15,4 ± 1,4	16,5 ± 2,1	> 0,05
Объем остаточной мочи, мл	56 ± 11,6	32 ± 7,9	> 0,05
ПСА, нг/мл	2,61 ± 0,2	2,54 ± 0,2	> 0,05
Максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря, мл, до терапии	245 ± 22,4	215 ± 19,4	< 0,05
Детрузорное давление при Q _{max} , см вод. ст.	26 ± 1,9	38,4 ± 2,7	< 0,05

показатели и дневник мочеиспусканий больных до проведения терапии через месяц после ТУРП.

В табл. 2 включены изменения основных показателей и дневник мочеиспусканий больных через 3 мес. после проведения терапии. При терапии с помощью М-холинолитиков улучшение всех параметров было выражено значительно больше, чем при назначении этим пациентам альфа-1-адреноблокаторов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании полученных данных можно утверждать, что по основным критериям лечения достоверно лучшие результаты были достигнуты при использовании М-холинолитиков. При этом применение М-холинолитиков не приводило к значимому увеличению объема остаточной мочи и снижению скорости потока мочи. Кроме того, в наших наблюдениях ни одного случая острой задержки мочеиспускания при терапии М-холинолитиками не отмечено. Также по частоте всех побочных эффектов использование М-холинолитиков статистически значимого

различия от терапии альфа-1-адреноблокаторов не имело.

По мнению многих специалистов, причиной расстройств мочеиспускания после операции, в том числе и недержания мочи (ургентного), является гиперактивность детрузора [15–18]. Проведение этим больным медикаментозного лечения дало выраженный положительный эффект и способствовало значительному уменьшению степени выраженности данного симптома. Например, Р.Э. Амдий [21] сообщил, что при лечении солифенацином больных по поводу сохранения дизурии вследствие ГМП после оперативного лечения ДГПЖ наблюдалось значительное улучшение состояния в виде исчезновения эпизодов ургентного недержания мочи, снижения суммарного балла симптоматики по шкале IPSS и повышения качества жизни.

Таким образом, можно считать, что монотерапия М-холинолитиками у больных ДГПЖ после ТУРП с сохранением преимущественно ирритативной симптоматики является достаточно безопасным и эффективным методом лечения.

ВЫВОДЫ

Причиной дизурии у больных ДГПЖ после ТУРП в большинстве случаев может быть гиперактивность детрузора, которая диагностируется при цистометрии. Установление генеза нарушений мочеиспускания позволяет выработать правильную тактику ведения пациентов этой категории, так как последующее проведение патогенетической терапии способствует существенному улучшению результатов лечения данных больных. Таковым лечением является терапия М-холинолитиками. Применение в подобной ситуации препаратов антихолинергического действия является более эффективным методом, чем использование альфа-1-адреноблокаторов. При этом лечение М-холинолитиками не сопровождается ростом числа побочных эффектов.

Список литературы

1. *Chapple C.R.* Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician // *BJU Int.* 2004. Vol. 94 № 5. P. 738–744.
2. *Speakman M.J.* Efficacy and safety of tamsulosin OCAS // *BJU Int.* 2006. Vol. 98, Suppl. 2. P. 13–17.
3. *Аполухин О.И., Сивков А.В., Ромих В.В., Положенцева М.О.* Аденома предстательной железы и гиперактивный мочевого пузыря: оценка симптомов и выбор терапии // *Урология.* 2009. № 2. С. 78–84.
4. *Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К., Петровский Н.В.* Гиперактивный мочевого пузыря у пациентов с инфравезикальной обструкцией, обусловленной аденомой предстательной железы // *Урология.* 2010. № 6. С. 10–15.
5. *Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К.* Расстройства мочеиспускания. М.: Литтера, 2006. 208 с.
6. *Захматов Ю.М., Варенцов Г.И., Матушевский И.А.* Оценка анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей у больных недержанием мочи после аденомэктомии предстательной железы // *Урология и нефрология.* 1987. № 1. С. 29–31.
7. *Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н.* Опухоли мочеполовых органов: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000. 320 с.
8. *Tanaka Y., Masumori N., Itoh N. et al.* Symptomatic and urodynamic improvement by oral distigmine bromide in poor voiders after transurethral resection of the prostate // *Urology.* 2001. Vol. 57. № 2. P. 270–274.
9. *Varkarakis J., Bartsch G., Hominger W.* Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up // *Prostate.* 2004. Vol. 58. № 3. P. 248–251.
10. *Hill B., Belville W., Bruskevitz R.* Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign / 344 prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 6. Pt. 1. P. 2336–2340.
11. *Халимов З.М.* Клинико-уродинамическая характеристика расстройств мочеиспускания у больных, перенесших оперативное лечение аденомы предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 26 с.
12. *Seaman E.K., Jacobs B.Z., Blaivas J.G., Kaplan S.A.* Persistence or recurrence of symptoms after transurethral resection of the prostate: a urodynamic assessment // *J. Urol.* 1994. Vol. 152. № 3. P. 935–937.
13. *Nitti V.W., Kim Y., Combs A.J.* Voiding dysfunction following transurethral resection of the prostate: symptoms and urodynamic findings // *J. Urol.* 1997. Vol. 157. № 2. P. 600–603.
14. *Zhang P., Gao J., Wu Z.* Urodynamic analysis of non-improvement after prostatectomy // *Chin. Med. J.* 2002. Vol. 115. № 7. P. 1093–1095.
15. *Гаджиева З.К.* Нарушения мочеиспускания: Руководство / Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
16. *Гаджиева З. К.* Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
17. *Leach G.E., Yun S K.* Post-prostatectomy incontinence. Pt. 1. The urodynamic findings in 107 men // *Neurourol. Urodyn.* 1992. Vol. 11. № 1. P. 91–97.
18. *Blanchard K., Hananel A., Rutchik S., Sullivan J.* Transurethral resection of prostate: failure patterns and surgical outcomes in patients with symptoms refractory to alpha-antagonists // *South Med. J.* 2000. Vol. 93. № 12. P. 1192–1196.
19. *Ignjatovic I.* Symptoms and urodynamics after unsuccessful transurethral prostatectomy // *Int. Urol. Nephrol.* 2001. Vol. 32. № 4. P. 665–668.
20. *Gomha M.A., Boone T.B.* Voiding patterns in patients with post-prostatectomy incontinence: urodynamic and demographic analysis // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. № 5. P. 1766–1769.
21. *Амдий Р.Э.* Диагностическое и прогностическое значение уродинамических исследований нижних мочевых путей у больных с инфравезикальной обструкцией и нарушением сократимости детрузора: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 360 с.