Место солифенацина (Везикар®) в лечении гиперактивного мочевого пузыря

М.В.Пчелинцев
Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% – женщины, 44% – мужчины [1]. Сходные данные приводятся и в работах отечественных авторов [2, 3]. Впервые термин «гиперактивный мочевой пузырь» предложил P.Abrams в 1997 г. [4]. Современное определение ГМП было предложено Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society). ГМП определяется как «ургентность мочеиспускания (внезапные, безотлагательные, императивные позывы к мочеиспусканию) с ургентным недержанием мочи (инконтиненцией) или без такового, обычно сопровождающиеся учащенным мочеиспусканием (поллакиурия) и возникающие как в дневное, так и ночное (ноктурия) время [5]. Возникая в любой период времени и зачастую в неудобном месте, указанные симптомы приносят серьезное беспокойство больным и значительно ухудшают качество их жизни. Недержание мочи не является обязательным условием для постановки диагноза ГМП, так как у 1/2 пациентов отмечаются только сенсорные симптомы: частые дневные и ночные мочеиспускания, императивные позывы. Такой вариант течения называется «сухой ГМП» и регистрируется у 42% женщин старше 65 лет [6]. В случае присоединения императивного недержания мочи диагностируется «влажный ГМП» [7]. С возрастом отмечается значительное увеличение доли ГМП, сопровождающегося недержанием мочи. У пожилых людей 75 лет и старше ургентным недержанием мочи страдают 42% женщин и 35% мужчин.

Патогенез ГМП

Согласно существующей физиологической концепции, функция мочевого пузыря (МП) и других отделов нижних мочевыводящих путей обеспечивается тесным взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы с вовлечением в процесс центральных и периферических центров мочеиспускания. При накоплении в МП около 200–250 мл мочи формируется импульс, который приходит сначала в спинной, а затем в головной мозг. В головном мозге формируется сознательное решение, совершать акт мочеиспускания или нет. Симпатический отдел ответствен за расслабление детрузора и сокращение уретрального сфинктера, парасимпатический – за сокращение детрузора и расслабление сфинктера. При положительном решении о мочеиспускании парасимпатические нервы высвобождают ацетилхолин, который связывается с холинорецепторами детрузора. Холинергические рецепторы, через которые опосредуется парасимпатическая регуляция детрузора, относятся к мускариновым холинорецепторам (М-холинорецепторам). Они равномерно расположены в мышечной стенке МП и почти не встречаются в области его основания и уретры. В настоящее время известно о пяти подтипах М-холинорецепторов. В тканях головного мозга представлены все 5 подтипов. Из них наиболее многочисленны мускариновые рецепторы 1-го типа, локализующиеся в области гиппокампа и коры, которые играют важную роль в процессах памяти и мышления. Гладкая мускулатура МП человека преимущественно содержит популяции M_2 и M_3-подтипов холинорецепторов. Основное количество в МП приходится на M_2-подтип (80%) рецепторов. Функциональная роль M_2-рецепторов может значительно возрастать у пожилых людей. M_2-холинорецепторы тормозят расслабление МП, вызываемое симпатической нервной системой. Воздействие на M_2-рецепторы приводит к ингибированию фермента аденилатциклазы. Это косвенно содействует сокращению МП. Воздействие ацетилхолина на M_3-рецепторы вызывает выраженное сокращение детрузора, приводящее к мочеиспусканию. При связывании ацетилхолина M_3-холинорецептором происходит гидролиз фосфоинозитола, повышение концентрации внутриклеточного кальция, что определяет сокращение гладкой мускулатуры МП.

При отрицательном решении человека о мочеиспускании симпатические нервы выделяют норадреналин, который воздействует на α- и β-адренорецепторы мочеиспускательного канала и МП. Стимуляция β_3-адренорецепторов вызывает торможение активности детрузора, его расслабление, что способствует накоплению поступающей в МП мочи. Также стимуляция α-адренорецепторов приводит к увеличению уретрального сопротивления. При патологии система физиологического равновесия нарушается. В частности, при повышенной активности холинергических структур, расположенных в теле детрузора, начинают происходить его нескоординированные сокращения.

Помимо симпатических и парасимпатических нейроструктур в нижних мочевыводящих путях имеется много рецепторов для разных биологически активных веществ (трансмиттеров). Например, субстанция P, GABA, NPY и ряд других нейромодуляторов наряду с ацетилхолином оказывают стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру МП и могут способствовать его гиперактивности.

Патогенез ГМП до конца не представляется ясным. Возможно, детрузорная гиперактивность обусловлена возрастными изменениями в мочевых путях и центральной нервной системе. При этом могут происходить качественные изменения гладкой мускулатуры. С учетом данных, полученных при электронной микроскопии у пациентов с ГМП, была предложена его «размыкательная» модель, в рамках которой отмечались умеренное расширение межклеточных пространств, наличие редких промежуточных связей между клетками, но констатировались избыточное содержание особых выступающих сочленений и тесное прилегание клеточных опор. Возможно, эти выступающие сочленения и клеточные границы-опоры осуществляют связывание между отдельными гладкомышечными клетками и способствуют генерации мышечного сокращения у

пациентов с ГМП во время мочеиспускания. В нестабильном (гиперактивном) МП это приводит к возникновению волны диффузного возбуждения, императивному позыву и неконтролируемым сокращениям детрузора.

У пожилых мужчин развитие симптомов ГМП часто сопровождается инфравезикальной обструкцией (ИВО) в результате заболеваний простаты. Около 60% мужчин с ИВО отмечают симптомы ГМП. Точного объяснения взаимосвязи между ИВО и ГМП пока нет. По данным A.Wein [7], ГМП встречается у 52–80% мужчин с ИВО вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), но у 38% мужчин он продолжает иметь место и после хирургического устранения обструкции. Существующие исследования указывают на ряд неврологических изменений детрузора в результате его гипертрофии и, как следствие – развитие ишемии на фоне ИВО. При гипертрофии детрузора, возникшей в результате обструкции, увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока крови, что приводит к гибели нейронов. Имеются данные о том, что плотность холинергических нервных волокон в детрузоре на 60% меньше в группе больных с ДГПЖ и ИВО по сравнению с группой больных того же возраста и отсутствием ИВО. Это снижение плотности нервных волокон в ответ на ИВО вследствие ДГПЖ может привести к нарушению нейромышечного контроля МП. Развитие гипоксии детрузора и метаболических нарушений в его структуре приводит к апоптозу гладкомышечных клеток, кроме того, к нарушению нервной проводимости. Нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем гладкая мускулатура, и некоторые из этих повреждений практически необратимы. Ишемия может вызывать повреждения интрамуральных нейронов и приводить к изменению функции гладкой мускулатуры МП у пациентов с гиперактивностью детрузора. Нервная дегенерация является общим признаком развития нестабильного МП.

Большую роль в развитии императивных нарушений мочеиспускания у женщин в период климакса играют дефицит эстрогенов и связанные с ним атрофические изменения в уротелии, мышце МП [8]. Появление симптомов ГМП (поллакиурии, ноктурии, императивного позыва к мочеиспусканию) 70% женщин связывают с наступлением климактерия [9]. Исследования показали, что отдельные нейроны в спинном мозге содержат эстрогеновые рецепторы и являются мишенями для эстрогенов. Также имеются эстрогеновые рецепторы в нейронах головного мозга, что может приводить к воздействию эндокринных возрастных изменений на контроль мочеиспускания. Роль наследственных факторов изучается, а ряд современных исследований свидетельствует о возможности генетических изменений при наличии ГМП.

Принципы терапии

В терапии ГМП используются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. В рамках модификации образа жизни необходим отказ пациента от напитков, содержащих кофеин, таких как кофе, чай, ограничение потребления алкоголя, цитрусовых и соков из них, острой пищи, искусственных заменителей сахара, шоколада. Целесообразно потреблять большое количество клетчатки, контролировать массу тела, отказаться от курения. Если в ночное время суток происходит частое пробуждение и подъем для совершения мочеиспускания, то необходимо воздержаться от приема жидкости перед сном. При посещении туалета нужно максимально освобождать свой МП от скопившейся в нем мочи, затем, расслабившись на пару секунд, повторить попытку мочеиспускания. В случае если пациент не успевает добираться до туалета ночью, целесообразно разместить рядом с его кроватью переносной туалет. Также больным предлагается осуществлять мочеиспускание по четко установленному графику. Можно посоветовать больному совершать мочеиспускания каждые 2 ч в течение дневного времени суток даже в том случае, если он не испытывает необходимость в совершении мочеиспускания. В то же время при появлении позыва пациент должен попытаться сдержать его до наступления запланированного для очередного мочеиспускания времени посредством сильного сокращения мышц тазового дна. Такая процедура, являющаяся тренировкой МП, может помочь в восстановлении утраченного над ним контроля. На укрепление мышц тазового дна направлены упражнения Кегеля. Мышцы тазового дна осуществляют управление потоком мочи, их укрепление предотвращает проникновение мочи в уретру, которое рефлекторно вызывает сокращение детрузора. Упражнения для мышц тазового дна также способствуют повышению максимального уретрального давления и тем самым снижают недержание, даже на фоне сокращений детрузора. Пациент должен вести дневник мочеиспусканий с последующей оценкой результатов. Все это приводит к уменьшению эпизодов недержания мочи и улучшению качества жизни.

Несмотря на имеющиеся успехи немедикаментозных способов, фармакотерапия является основным методом лечения ГМП, при котором возможны длительное применение лекарств, индивидуальный подбор препарата и его дозы. Наличие доказанной связи гиперактивности детрузора с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы определяет эффективное применение препаратов из группы блокаторов периферических М-холинорецепторов и делает их ведущими лекарственными средствами для фармакотерапии ГМП сегодня. На их фоне влияние парасимпатического звена регуляции детрузора ослабевает, а симпатического – возрастает, тем самым снижается внутрипузырное давление, ослабевают или подавляются нескоординированные сокращения детрузора, увеличивается эффективная емкость МП, и улучшается адаптационная функция детрузора.

В настоящее время при ГМП применяется несколько препаратов группы блокаторов М-холинорецепторов: оксибутинин, толтеродин, троспия хлорид, солифенацин.

Важным показателем, часто определяющим выбор антихолинергических препаратов, является селективность их действия в отношении подтипов холинорецепторов, в частности M_3-холинорецепторов детрузора МП при ГМП. М-холиноблокаторы можно разделить на селективно и неселективно воздействующие на M_3-подтип рецепторов (M_3-неселективные и M_3-селективные). Характерной чертой неселективных препаратов является воздействие на другие подтипы М-холинорецепторов, которые располагаются в разных системах и органах человека. Неселективное действие способствует развитию большего числа побочных эффектов при использовании М-холиноблокаторов. Сухость во рту, запоры, головная боль и нарушения зрения – наиболее частые нежелательные эффекты от применения М-холиноблокаторов. Преимущество селективных препаратов при ГМП заключается в их избирательном взаимодействии с M_3-холинорецепторами волокон детрузора, что обусловливает выраженный клинический эффект и низкую частоту побочных действий. Среди указанных ранее наиболее широко используемых в настоящее время антихолинергических препаратов троспия хлорид, толтеродин, оксибутинин являются менее селективными, чем солифенацин (Везикар®), который имеет высокое сродство к M_3-холинорецепторам МП. При этом его воздействие на M_3-холинорецепторы других органов

(в частности слюнных желез) и M_2-рецепторы значительно меньше. Это определяет селективность действия солифенацина (Везикара) именно в отношении МП, высокую клиническую эффективность и лучшую переносимость.

Результаты исследований

На сегодняшний день имеется большая доказательная база эффективности солифенацина (Везикара) при ГМП [10]. Препарат изучен в плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 3 тыс. пациентов, страдавших ГМП. Солифенацин (Везикар®) назначался в дозах 5 и 10 мг в течение 12 нед [11]. Препарат достоверно превосходил плацебо в отношении эпизодов мочеиспускания за 24 ч. Достоверно уменьшились эпизоды недержания мочи, ургентности и ноктурии к моменту окончания терапии. После лечения препаратом 50% пациентов, отмечавших недержание мочи до приема солифенацина (Везикара), констатировали исчезновение данного симптома.

В многоцентровом рандомизированном исследовании STAR было проведено сравнение эффективности и переносимости солифенацина и пролонгированной энтеральной формы толтеродина в лечении ГМП. В рамках исследования было продемонстрировано статистически достоверное преимущество в показателях ургентности, ургентного недержания мочи и всех эпизодов недержания при применении солифенацина (Везикара) в дозах 5 и 10 мг по сравнению с толтеродином в дозе 4 мг. Из пациентов, исходно отмечавших недержание мочи, 59% больных, принимавших солифенацин (Везикар®), стали удерживать мочу к концу исследования. При применении толтеродина этот показатель составил 49%. Через 4 нед после начала лечения 21,5% пациентов, получавших солифенацин (Везикар®) в дозе 5 мг, и 29,2% пациентов, получавших толтеродин в дозе 4 мг, сочли лечение недостаточно эффективным. При увеличении дозы солифенацина (Везикара) до 10 мг/сут число таких пациентов уменьшилось до 12,8% [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании VENUS, в котором приняло участие 62 центра в США, оценивали эффективность солифенацина (Везикара) в дозах 5 и 10 мг при лечении ургентности, ассоциированной с ГМП [13]. Эффективность препарата сравнивалась с плацебо. В начале исследования все пациенты получали солифенацин (Везикар®) в дозе 5 мг, на 4-й неделе доза могла быть увеличена до 10 мг. Через 4 нед увеличить дозу попросили 44% пациентов. Спустя 2 мес лечения число эпизодов ургентности у пациентов, принимавших солифенацин (Везикар®), снизилось на 3,91, что достоверно отличалось от плацебо. Достоверно увеличилось и «время отсрочки», т.е. период от императивного позыва до акта мочеиспускания. По результатам исследования был сделан вывод, что применение солифенацина (Везикара) уменьшает тяжесть течения ГМП и увеличивает «время отсрочки» для пациента. Второе масштабное исследование VERSUS [14] также было проведено в США. В него были включены пациенты с ГМП, которые не отмечали облегчения симптомов при приеме толтеродина в дозе 4 мг. После прекращения приема толтеродина им назначали солифенацин в дозе 5 мг в течение 4 нед. Через 4 нед лечения доза препарата могла быть увеличена до 10 мг. Об увеличении дозы солифенацина спустя 4 нед попросили 44,1% пациентов. В то же время в группе плацебо доля таких пациентов составила 58,9%. После 8 нед лечения 9,6% пациентов, получавших солифенацин в дозе 10 мг, снизили дозировку до 5 мг. В ходе исследования показана достаточно высокая эффективность солифенацина у пациентов, не ответивших до того на терапию толтеродином. Этим было продемонстрировано, что замена толтеродина при его недостаточной клинической эффективности на солифенацин в дозах 5 или 10 мг является возможной и оправданной.

Еще одно исследование солифенацина в дозах 5 и 10 мг, получившее название VOLT, было проведено в 207 клиниках США [15]. По его результатам был сделан вывод, что лечение солифенацином снижает степень обеспокоенности пациентов симптомами ГМП и значительно улучшает качество жизни больных. Аналогичные данные об улучшении качества жизни пациентов, принимавших солифенацин в дозах 5 и 10 мг, были получены в рамках исследования, проведенного в Европе, и представлены на XXIV конгрессе Европейской ассоциации урологов в марте 2009 г. [16]. К концу 12-недельного исследования эффективность лечения, удовлетворенность результатом, повышение качества жизни, оцененного с помощью разных шкал опросника оценки выраженности гиперактивности МП (Overactive Bladder Questionnaire), отметили достоверно большее число пациентов, принимавших солифенацин, по сравнению с принимавшими плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями у принимавших солифенацин были сухость во рту (13%), запоры (8%) и ощущение сухости в глазах (2,0%).

Таким образом, результаты всех приведенных исследований демонстрируют доказанную эффективность и достаточно высокий уровень переносимости и безопасности препарата, прием которого достоверно снижает выраженность проявлений ГМП и ведет к улучшению качества жизни пациентов.

Преимуществом солифенацина является возможность использования разных доз (5 и 10 мг/сут) в зависимости от тяжести проявлений ГМП и степени ответа пациента на лечение. Повышению эффективности солифенацина способствует простота применения (1 раз в сутки), что повышает уровень комплаентности. Наряду с высокой эффективностью препарат обладает хорошей переносимостью, связанной с высоким уровнем селективности в отношении M_3-холинорецепторов детрузора. Все эти качества делают солифенацин (Везикар®) предпочтительным М-холиноблокатором для лечения ГМП.

Из не зарегистрированных пока в России М-холиноблокаторов необходимо отметить дарифенацин и фезотеродин. Дарифенацин является селективным блокатором M_3-рецепторов. Фезотеродин – новый антагонист М-рецепторов, также применяемый в качестве лекарственного препарата для лечения синдрома ГМП. Эффективность фезотеродина была показана в слепых рандомизированных контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо и толтеродином. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) в апреле 2007 г. одобрило использование фезотеродина в клинической практике. Появление подобных современных лекарственных средств дает надежду на еще более эффективное, безопасное и удобное лечение больных с синдромом ГМП в будущем.

Имеет существенные перспективы также адренергический препарат мирабегрон – селективный агонист β_3-адренорецепторов, активизация которых приводит к расслаблению детрузора. Использование адренергических препаратов позволяет избежать большинства побочных эффектов, ассоциированных с холинолитиками (сухость во рту, запоры, расстройства зрения), и может обеспечить эффективную терапию у тех пациентов, которые имеют противопоказания к приему М-холиноблокаторов.

Имеются также сообщения о применении лекарственных средств из других фармакологических групп у больных с ГМП. В частности, сообщают об использовании трициклических антидепрессантов, антагонистов ионов

кальция, блокаторов α_1-адренорецепторов, аналогов вазопрессина, препаратов, открывающих калиевые каналы, и ряда других средств [17]. Однако вследствие недостаточной доказательной базы значение их эффективности и целесообразности применения в лечении ГМП еще предстоит оценить. Обычно эти препараты используют в сочетании с антихолинергическими препаратами. Несомненно, что комплексные подходы в терапии ГМП, включающие как методы немедикаментозного лечения, так и комбинированную медикаментозную терапию с применением препаратов, имеющих разные механизмы действия, в первую очередь селективных блокаторов M_3-холинорецепторов, помогут повысить эффективность лечения этого заболевания.

Литература
1. Abrams P, Wein AJ. Introduction: Overactive bladder and its treatmens. Urology 2000; 55 (Suppl. 5A): 1–2.
2. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003.
3. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
4. Abrams P, Wein AJ. The overactive bladder: from basic science to clinical management. Urology 1997; 50 (Suppl. 6A): 1–144.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Neurol Urodyn 2002; 21: 167–78.
6. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87: 760.
7. Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. Urology 2003; 62: 20–7.
8. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания. Под ред. Ю.Г.Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Andersson KE. The overactive bladder: Pharmacological basis of drag treatments. Urology 1997; 50 (Suppl. 6A): 74–84.
10. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Везикар (солифенацин) в лечении гиперактивного мочевого пузыря. Фарматека. 2009; 9: 24–31.
11. Brunton S, Kuritzky L. Recent developments in the management of overactive bladder. Curr Med Res Opin 2005; 21: 71–80.
12. Chapple CR, Martinez-Garsia R, Selvaggi L et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended – release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR Trial. Eur Urol 2005; 48: 464–70.
13. Toglia M, Andoh M, Hussain I. Solifenacin improves urgency symptoms as assessed by voiding diaries and patient-reported outcomes (PRO) in patients with overactive bladder. ICS annual meeting, 2006; (Abstr. 155).
14. Chancellor M, Zinner N, Whitmore K et al. Efficacy of Solifenacin in patient previously treated with tolterodine extended release 4 mg: result of 12 – week, multicenter, open-label, flexible-dose study. Clin Ther 2008; 30: 1766–81.
15. Garely AD, Kaufman JM, Sand PK et al. Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: the Vesicare Open Label Trial (VOLT). Clin Ther 2006; 28: 1935–46.
16. Samuels TA, Mitcheson HD, Vardy MD et al. Solifenacin significantly improves overactive bladder symptoms, symptom-associated bother and other patient-related outcomes: Results from VIBRANT, a double-blind, placebo-controlled trial. EAU annual meeting, 2009; (Abstr. 190).
17. Sellers DJ, McKay N. Фармакотерапия гиперактивности мочевого пузыря. Урология. 2009; 1.