Дискуссионный клуб уролога и гинеколога (Ходырева Л. А., Касян В. Н., Касян Г. Р.)

Гиперактивный мочевой пузырь как междисциплинарная проблема (Ходырева Л. А.)

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – симптомокомплекс, сопровождающийся ургентностью, ноктурией с недержанием мочи или без такового и учащенным мочеиспусканием при отсутствии доказанной инфекции мочевых путей или другой очевидной патологии нижнего отдела мочевых путей.

Статистика

• ГМП наблюдается у 17% взрослого населения Европы.
• В США ГМП входит в топ-10 самых частых заболеваний, опережая СД и язвенную болезнь желудка и ДПК.
• В России нет точных данных по распространенности ГМП (принято считать, что она аналогична таковой в Европе и составляет ~11 млн. человек).

Объем мочевого пузыря и ориентировочное количество мочеиспусканий в сутки в зависимости от возраста

Возраст	V мочевого пузыря	Кол-во мочеиспусканий в сутки
7-25 лет	150-300 мл	10
25-40 лет	300 мл	5-6
40-70 лет	150-200 мл	6-8

Норма потребления жидкости: 1,5-2,0 л/сут → диурез 1200-1500 мл (до 6-8 мочеиспусканий в дневные часы).

Только 1,5-2% пациентов с ГМП обращаются за помощью к врачу; большинство пытаются самостоятельно справиться с симптомами.

Кодирование по МКБ-10

N39.3 Непроизвольное мочеиспускание (при необходимости для указания ГМП – доп. код N32.8)
N32.8 Другие уточненные поражения мочевого пузыря (Мочевой пузырь: Гиперактивный)
N39.4 Другие уточненные виды недержания мочи (Рефлекторное недержание мочи)
N31.1 Рефлекторный мочевой пузырь, не классифицированный в других рубриках
N31.0 Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря
N39.9 Расстройство мочевыводящей системы неуточненное
R32 Недержание мочи неуточненное
R39.1 Другие трудности, связанные с мочеиспусканием

В **МКБ-11 (**планируется к внедрению в РФ с 2021 г.**)** ГМП выделен отдельный код – **GC50.0**, а также **GC40.60** – гиперактивный мочевой пузырь, связанный с пролапсом тазовых органов.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" → Приложение №43. Система для исследования уродинамики: профилометрия и цистометрия (предполагаются к проведению в медицинских организациях гинекологического профиля 3-го уровня).

В настоящее время действующим приказом №572Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» врачам гинекологам предписано назначение медикаментозной терапии пациенткам с опущением и выпадением внутренних половых органов в сочетании с недержанием мочи и без.

На данный момент для лечения ГМП используются 2 основные группы препаратов:
• м-холиноблокаторы – солифенацин (Везикар®) → входит в список ЖНВЛП;
• агонисты β3-адренорецепторов – мирабегрон (Бетмига®).

Уролог + Гинеколог = Совместное решение проблемы ГМП и недержания мочи

Ведение пациента с ГМП с позиции гинеколога (Касян В. Н.)

Актуальность

• Средний возраст наступления менопаузы в РФ – 49-51 год.
• Длительность постменопаузального периода составляет ~33% от общей продолжительности жизни.
• На данный момент в РФ более 21 млн женщин в пери- и постменопаузе.

С 2014 года замена термина «вульвовагинальная атрофия» на «генитоуринарный синдром менопаузы» (генитоуринарный, а не урогенитальный – т.к. во главе угла все же стоит дефицит эстрогенов).

Генитоуринарный синдром менопаузы (ГУМС)

• учащенное мочеиспускание • уретральный дискомфорт • цисталгия	• опущение стенок влагалища	• сухость слизистых вульвы и влагалища • трещины вульвы	• рецидивирующие циститы, вагиниты	• снижение либидо • боли при половых контактах • посткоитальные кровянистые выделения из влагалища или вульвы	• недержание мочи

К 55-60 годам ГУМС встречается у половины женщин, к 70 годам – у 90%.

Симптомы ГУМС существенно снижают качество жизни пациенток, но часто недооцениваются гинекологами и урологами.
Частые позывы, недержание мочи и опущение/выпадение половых органов делают практически невозможными спонтанные сексуальные влечения и эмоциональную близость с партнером.

В структуре нарушений мочеиспускания у пациенток в менопаузе превалирует смешанный тип (49,1%) и средняя степень тяжести симптомов (46,4%).
Elisabeth A Erekson, Xiangyu Cong Ten-Year et al. Prevalence and Incidence of Urinary Incontinence in Older Women: A Longitudinal Analysis of the Health and Retirement Study. J Am Geriatr Soc. 2016 Jun;64(6):1274-80

На приеме пациентка с недержанием мочи

1. Как узнать о проблеме гиперактивности мочевого пузыря? - Задать вопрос, не ожидая самостоятельной жалобы пациентки.
2. Сбор анамнеза: конкретизировать условия возникновения симптомов
Что провоцирует недержание:
• *кашель, смех, физическая нагрузка → стрессовое, смешанное недержание;*
• *сильный позыв на мочеиспускание → ургентное, смешанное недержание.*
3. Осмотр (аномалии развития, свищи, гипоэстрогенный статус)
4. Проба Вальсальвы и кашлевой тест
5. Назначение анализа мочи, ведения дневника мочеиспускания в течение 3 дней, заполнения стандартизированных опросников
6. Назначение УЗИ мочевого пузыря (исключение камней, опухолей, V остаточной мочи)

Рутинное лечение бессимптомной бактериурии у пожилых пациенток с недержанием мочи не рекомендовано, т.к. не влияет на выраженность недержания.

Недержание мочи может быть симптомом ИМП.
ОАМ с (-) результатом на нитриты и лейкоцитарную эстеразу позволяет достоверно исключить ИМП.

Дифференциальная диагностика гиперактивности мочевого пузыря и цистита

Гиперактивность	**Цистит**

Ургентность:
• внезапно возникающий, непреодолимый позыв

Учащенное мочеиспускание:
• 8 и более р/сут
• ноктурия 2 и более раза

Императивное недержание:
• внезапное непроизвольное недержание, сопровождающееся позывом

Лейкоцитурия, бактериурия

отрицательный положительный

Неосложненные ИМП (ARESC): в 96,2% случаев – моноинфекция, в 76,7% - E. coli.

Принципы лечения рецидивирующего цистита

1. АБ-терапия:
• лечение обострений ИМП полными курсовыми дозами АБ;
• длительный прием субингибирующих доз АБП → селекция резистентных штаммов, биопленки, аллергические реакции;
• после окончания поддерживающей АБТ в течение 3-4-х месяцев у 60% рецидив.

2. Альтернативные виды терапии (иммуноактивная профилактика – Уро-Ваксом®).

Уро-Ваксом® - лиофилизированный лизат 18 штаммов бактерий E. coli

Форма: капсулы (6 мг)
Схема: по 1 капс. утром натощак в течение 3-х мес.
Клиническая эффективность: ↓ риска дизурии на 51,9%, лейкоцитурии на 46,6%, бактериурии на 33,2%. Сокращение количества рецидивов на 93% в течение 6 месяцев после лечения.

Клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых», 2019
Пациенткам с частыми рецидивами бактериального цистита рекомендуется иммунопрофилактика лиофилизированным лизатом бактерий Escherichia Coli (уровень убедительности – А, уровень достоверности – 1).

У 80% пациенток с ИМП микрофлора интроитуса и дистального отдела уретры идентична → основной путь инфицирования МВП у женщин – восходящий.

Алгоритм лечения ГМП
(F.C. Burkhard (Chair) et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence, 2020)

Поведенческая терапия:
• изменение образа жизни (↓ и удержание нормального веса, ↓ потребления кофеина, коррекция V потребляемой жидкости, отказ от курения)
• тренировка мышц тазового дна
• тренировка мочевого пузыря

↓
нет эффекта
↓
Медикаментозная терапия:
• м-холинолитики (солифенацин, толтеродин, троспий, дарифенацин, оксибутинин)
• β3-адреномиметики (мирабегрон)
↓
нет эффекта

↓

Комбинация м-холинолитика и β3-адреномиметика (мирабегрона)

↓

нет эффекта
↓
• нейромодуляция
• ботулинотерапия
• отведение мочи
(лазерные технологии на данный момент на уровне доказательности D)

М-холинолитики в терапии ГМП

Механизм: блокирование мускариновых рецепторов, предотвращение связывания ацетилхолина с рецепторами, блокирование сокращения мочевого пузыря.

Солифенацин (Везикар®) – снижает повышенную активность мочевого пузыря у пациенток с сухим и мокрым ГМП

Форма: таб. по 5, 10 мг
Схема: 1 р/д независимо от приема пищи (эффект на 3-й день приема)
Селективность по отношению к мочевому пузырю – 6,5, что выше таковой у толтеродина, оксибутинина и дарифенацина, что обеспечивает значимо меньшее количество побочных эффектов.

У пациенток с выраженными симптомами и наличием ургентного недержания мочи целесообразнее начинать лечение сразу с дозировки 10 мг.

β3-адреномиметик мирабегрон (Бетмига®) в терапии ГМП

Форма: таб. по 50 мг
Схема: 1 р/д независимо от приема пищи

Эффект сопоставим с антимускариновыми препаратами, но профиль безопасности как у плацебо – отсутствуют сухость во рту и запоры, присущие м-холинолитикам, меньший риск лекарственных взаимодействий. Оптимальный баланс эффективности и переносимости обеспечивает большую приверженность пациенток к терапии мирабегроном – в среднем, в2

раза выше, чем к холинолитикам.

Терапия ГУМС

Гипоэстрогения: изменения влагалищного биотопа с вытеснением лактобактерий и уменьшением количества молочной кислоты → колонизация влагалища и нижних мочевых путей условно-патогенной флорой.

Профилактика рецидивов ИМП у пациенток в постменопаузе: Уро-Ваксом® + локальные эстрогены.

Профилактика рецидивов бессимптомных ИМП у пациенток в постменопаузе: Уро-Ваксом® + локальные эстрогены в течение 6 месяцев.

Профилактика рецидивов бессимптомных ИМП у пациенток в пременопаузе: Уро-Ваксом® в течение 6 месяцев.

Лечение симптомов ГУМС

Симптомы	вагинальной атрофии	цистоуретральной атрофии (мочевые)
Лечение	эстрогены	м-холинолитики β3-адреномиметики
	В 65-100% случаев симптомы сочетаются, препараты применяются вместе.	

Ведение пациента с ГМП с позиции уролога (Касян Г. Р.)

Дифференциальная диагностика ургентного и стрессового недержания мочи
(Abrams P. Wein AJ. The Overactive Bladder. A Widespread and Treatable Condition. 1998)

Симптомы	Ургентное недержание	Стрессовое недержание
Ургентные позывы	Да	Нет
Учащенное мочеиспускание (>8р/сут)	Да	Нет
Недержание при физ. усилии (кашель, чихание, физ. напряжение)	Нет	Да
Кол-во потерянной мочи	Значительное (если есть)	Небольшое

Возможность дойти до туалета при повелительных позывах	Часто нет	Да
Ноктурия	Как правило	Редко

Обследование:
• осмотр + кашлевой тест
• ОАМ + посев мочи
• дневник мочеиспускания (3 дня; отмечаются приемы жидкости, позывы, недержание, мочеиспускания)
• УЗИ с определением V остаточной мочи

Недержание мочи при половом сношении:
• при оргазме – ГМП (ургентное недержание);
• при пенетрации – стрессовое недержание.

Электростимуляция используется в тех ситуациях, когда тазовое дно первоначально не может сокращаться самостоятельно, далее → БОС-терапия и упражнения Кегеля.

СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

Медикаментозное лечение стрессового недержания

Дулоксетин – антидепрессант (ингибитор обратного захвата серотонина):
• ↑ тонус наружного сфинктера;
• включен в российские и европейские рекомендации.
Проблемы: переносимость (серотониновые побочные эффекты), возвращение недержания после отмены препарата.

Хирургическое лечение стрессового недержания

Петлевые операции:
• ↓ дискомфорта при интимных отношениях и физических нагрузках;
• лучше подходит для молодых активных пациентов;

Варианты:
1. TVT (позадилонная петля): есть риск повреждения мочевого пузыря из-за особенностей доступа → обязательна цистоскопия для контроля за возможными осложнениями операции.
2. TVT-O (установка петли через запирательные отверстия): более безопасна.

Причины повторных обращений после оперативного лечения недержания

1. Сохранение недержания при физических усилиях
2. Усиление ургентных позывов
3. Затруднение мочеиспускания
4. Ургентность de novo

Повторные операции – для исключения проблем с ранее установленной петлей, выполняются

только при условии возможности проведения цистоскопии и уродинамического исследования.

Стресс-индуцированная гиперактивность детрузора – кашель провоцирует сокращение детрузора. Успех петлевой операции в данном случае сомнителен.

Никакие самодельные устройства (петли, эндоваскулярные протезы и т.д.) недопустимы для коррекции функциональных нарушений мочеиспускания!

Если после операции впервые невозможно самостоятельно опорожнить мочевой пузырь или для опорожнения необходимо принять типичное положение тела «полустоя» → **обструкция (петля перетягивает уретру).**
Тактика: реже выжидательная, чаще – рассечение петли (обструкция устраняется, но недержание мочи возвращается в 1/3 случаев).

При боковом рассечении петли (только при трансобтураторном доступе) с сохранением субуретральной части вероятность сохранения удержания мочи выше. Метод непригоден при наличии болевого синдрома.

При возникновении «ургентности de novo» возможно проведение медикаментозной терапии антимускариновыми препаратами (солифенацин) или агонистами β3-адренорецепторов (мирабегрон).

УРГЕНТНОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

Лечение ГМП (POY/EAU/AUA)
1. Ограничение кофеина + тренировка мочевого пузыря
2. М-Холинолитики
3. β3-Адреномиметики
4. Локальные эстрогены
5. Ботулинический токсин
6. Нейромодуляция
7. Аугментация мочевого пузыря

Медикаментозная терапия

Антихолинергическая нагрузка – кумулятивный эффект при приеме препаратов с антихолинергической активностью.

• Снижение количества ацетилхолина ухудшает память.
• Другие НЯ: сухость во рту, запоры, ухудшение зрения, галлюцинации, падения и переломы, СС-нарушения.

Препараты, имеющие антихолинергическую активность

Нервная система	ЖКТ	Антигистаминные	СС-заболевания	Прочие

Флуоксетин Амитриптилин Рисперидон Диазепам Карбидопа Карбамазепин	Атропин Фамотидин Домперидон Метоклопрамид Лоперамид	Цетиризин Лоратадин	Фуросемид Атенолол Метопролол Дигоксин Дилтиазем Нифедипин Каптоприл	Теофиллин Трамадол Циклоспорин Варфарин Метформин Дексаметазон Ампициллин Гентамицин

Длительное применение холинолитиков должно проводиться с осторожностью у пожилых пациентов, в особенности, у тех, кто имеет риск когнитивной дисфункции ***(EAU 2020).***

Клинические рекомендации «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста», 2018
Антихолинергическую нагрузку по шкале АСВ следует оценивать до назначения лекарственных препаратов и при анализе проводимой фармакотерапии, и подбирать препараты с наименее выраженными холинергическими побочными эффектами, где это возможно. При отмене препаратов с антихолинергическими эффектами следует постепенно снижать их дозу во избежание синдрома отмены.

Безопасность мирабегрона (Бетмига®) подтверждена у пожилых пациентов в возрасте ≥65 лет с ГМП: препарат не оказывает влияния на когнитивную функцию и является подходящим вариантом для лечения ГМП у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями.

Комбинированная терапия мирабегрон + солифенацин – стандарт терапии рефрактерного мочевого пузыря, который невозможно контролировать с помощью монотерапии.

Хирургическое лечение

• Ботулинотерапия (инъекции в стенку мочевого пузыря): идиопатический ГМП – 100 ед, нейрогенный ГМП – не менее 200 ед.
• Сакральная нейромодуляция: эффективна при идиопатической дисфункции нижних МП.
• Аугментационная илеоцистопластика – увеличение емкости мочевого пузыря с помощью сегмента тонкой кишки. Применяется при сморщивании мочевого пузыря.

Заключение

1. Стрессовое недержание – чаще всего хирургическое лечение (но ургентные симптомы часто не проходят).
2. Многие виды недержания мочи сочетаются с ГМП.
3. Лечение ГМП:
• холинолитики и мирабегрон – препараты 1-й линии;
• у пожилых лучше мирабегрон, т.к. холинолитики могут вызвать когнитивные расстройства и другие НЯ;
• при рефрактерных формах: мирабегрон (Бетмига®) + солифенацин (Везикар®);
• операция только если не помогают медикаменты.