

ФГБВОУ ВО «ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ИМЕНИ С.М. КИРОВА» МО РФ

На правах рукописи

Гордеев  
Виктор Викторович

ВЫБОР КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ НИЖНИХ  
МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

14.01.23 – урология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
доцент В.В. ПРОТОЩАК

Санкт-Петербург -2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НОКТУРИИ У БОЛЬНЫХ С СИМПТОМАМИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСОМНИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	13
1.1. Современные представления о доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомах нижних мочевых путей .....	13
1.2. Ноктурия – этиопатогенез, диагностика и лечение .....	18
1.3. Актуальная терминология, классификация и распространённость инсомнии .....	27
1.4. Взаимосвязь учащённого ночного мочеиспускания и инсомнии .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1. Организация (дизайн) исследования .....	40
2.2. Методы обследования и наблюдения больных, комплексная оценка дизурии .....	44
2.3. Характеристика медикаментозной терапии больных с симптомами нижних мочевых путей .....	55
2.4. Критерии эффективности и безопасности антиинсомнической фармакотерапии .....	56
2.5. Статистический анализ результатов исследования .....	57
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НОКТУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	59
3.1. Результаты альфа-адренолитической терапии ДГПЖ/СНМП .....	60
3.2. Оценка результатов применения солифенацина у лиц с СНМП/ДГПЖ..	64
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСОМНИИ У ЛИЦ С РЕФРАКТЕРНОЙ НОКТУРИЕЙ.....	69
4.1. Оценка качества сна у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием .....	70
4.2. Результаты определения ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина у лиц с ноктурией и инсомнией .....	76
4.3. Результаты корреляционного анализа .....	81

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИИНСОМНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НОКТУРИИ И ИНСОМНИИ .....	83
5.1. Результаты лечения nocturnity альфа-адреноблокатором и снотворным препаратом .....	83
5.2. Результаты лечения nocturnity М-холиноблокатором и снотворным препаратом .....	96
5.3. Побочные эффекты и нежелательные явления при использовании антиинсомнического препарата.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	111
ВЫВОДЫ .....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ	– антидиуретический гормон
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ИВО	– инфравезикальная обструкция
НП	– ночная полиурия
МКБ-10	– международная классификация болезней 10-го пересмотра
МОПУМ	– международное общество по проблемам удержания мочи
НСД	– несахарный диабет
ОДС	– острая депривация сна
ПСА	– простат-специфический антиген
СД	– сахарный диабет
СНМП	– симптомы нижних мочевых путей
СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
СХТБ	– синдром хронической тазовой боли
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
6- оксиMT	– 6-сульфатоксимелатонин
AIS	– афинская шкала бессонницы
ICSD	– международная классификация нарушений сна
DSM-5	– диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра
I-PSS	– международная система оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы
N-QoL	– опросник качества жизни пациентов с ноктурией
NP <sub>i</sub>	– индекс ночной полиурии
N <sub>i</sub>	– индекс ноктурии
N <sub>п</sub>	– предполагаемое число ночных мочеиспусканий
NBC <sub>i</sub>	– индекс ночного объема мочевого пузыря

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Расстройства мочеиспускания сопровождали человечество на протяжении всей истории его развития. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) в своей жизни испытывает практически каждый второй мужчина в возрасте от 40-50 лет, а к 80 годам частота встречаемости дизурии достигает 70-80% [Аляев Ю.Г. и др., 2014; Даренков С.П. и др., 2013; Jung H.B., 2015; Lee T.Y. et al., 2012].

Важнейшей и наиболее частой причиной развития нарушений мочеиспускания у мужчин в вышеуказанном возрастном диапазоне является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [Головко С.В. и др., 2014; McVary K.T., 2014; Pannill I., 2015; Rausch S., Sievert K., 2014]. Ноктурия (учащённое ночное мочеиспускание), являясь основным клиническим проявлением СНПМ, предопределяет качество жизни у этой категории пациентов. Кроме того, вышеуказанное расстройство мочеиспускания не всегда поддается лечению при помощи современных лекарственных препаратов. Причиной такой резистентности является, как правило, полиэтиологичность ноктурии [Jenkins M.M. et al., 2015; Madhu C. et al., 2015; Oelke M. et al., 2014].

Современная тактика медикаментозной терапии СНМП/ДГПЖ предусматривает использование антиадренергических и антихолинергических препаратов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и фосфодиэстеразы 5-го типа. Эти лекарственные средства влияют на динамический и статический компонент обструкции. Однако, 30-35% мужчин отмечают неэффективность медикаментозной терапии в отношении количества ночных мочеиспусканий [Gorbachinsky I., Akpinar H., 2010; Parthasarathy S. et al., 2012; Rodriguez J.C. et al., 2015].

Вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности совершенствования методов лечения СМП на основании применения патогенетически обоснованных схем медикаментозной терапии.

#### Степень разработанности темы исследования

Современные подходы к фармакологической и хирургической коррекции СНМП не всегда характеризуются клинической эффективностью в отношении снижения количества ночных мочеиспусканий. В частности, назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов пациентам с признаками инфравезикальной обструкции и ноктурией часто не оказывает терапевтического эффекта [Bae W.J., Kim S.W., 2013; Johnson T.M. et al., 2003]. Становится очевидным, что лечение ноктурии не должно ограничиваться устранением ее этиологических факторов. Терапия должна быть комплексной и влиять не только на урологические, но и на иные причины развития СНМП [Alessi C., Vitiello M., 2015; Bosch J.L., Weiss J.P., 2013; Fujimura T. et al., 2015].

В последнее время активно осуществляется поиск причинно-следственных связей ноктурии и бессонницы. Результаты проведенных исследований позволяют предположить мультифакториальный генез ноктурии [Chung K.F., Yeung W., 2015; Chang S.C. et al., 2006; Pillai V. et al., 2014]. Доказано, что кроме патологии мочеполовых органов, существенный вклад в ее развитие вносят заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения, возрастные особенности организма [Bliwise D.L., Rosen R.C., 2014; Miyazato M. et al., 2014].

Ряд авторов предлагают рекомендации по коррекции этиологических факторов, способствующих ноктурии. В комплекс фармакотерапии ноктурии предлагают включать антидиуретический компонент, антимускариновую терапию, лекарственные средства, улучшающие качество и продолжительность сна [Berges R., Höfner K., 2014; Cornu J.N. et al., 2012; Graham J.N. et al., 2014; Kim S.O. et al., 2016].

В то же время сообщения о применении подобного подхода к лечению СНМП единичны и несистематизированы, отсутствуют данные о сравнительной клинической эффективности и безопасности использования различных схем терапии. Основанием для выполнения настоящего исследования является недостаточная эффективность используемых методов фармакологической коррекции расстройств мочеиспускания и инсомнии на фоне ДГПЖ.

Цель исследования – повышение клинической эффективности лечения больных с симптомами нижних мочевых путей и бессонницей путем совершенствования программ комбинированной фармакотерапии.

#### Задачи исследования

1. Определить частоту и значимость обструктивных и ирритативных симптомов нижних мочевых путей у мужчин, страдающих бессонницей.
2. Установить причины развития учащенного ночного мочеиспускания.
3. Провести клинико-патогенетическую оценку нарушений сна у больных с устойчивым к медикаментозной терапии ночным мочеиспусканием.
4. Разработать алгоритм выбора схемы патогенетически обоснованной консервативной терапии симптомов нижних мочевых путей.
5. Оценить клиническую эффективность и безопасность предложенных вариантов комбинированного лечения с включением антиинсомнической терапии.

### Научная новизна

Впервые произведена клинико-патогенетическая оценка нарушений сна у больных с СНМП/ДГПЖ. Определены степени тяжести бессонницы у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием. Доказано наличие взаимосвязи между количественным показателем экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче и проявлениями инсомнии у пациентов с ноктурией. Произведена оценка показателей качества жизни у пациентов с устойчивым ночным мочеиспусканием и бессонницей до и после стандартной терапии.

Показано, что рекомендованная схема лечения обструктивных и ирритативных проявлений ДГПЖ является неэффективной и предусматривает верификацию сопутствующих нарушений сна, которые обуславливают медикаментозную рефрактерность учащённого ночного мочеиспускания. Доказана необходимость обязательного использования опросника качества сна у больных СНМП, которые ранее «не отвечали» на проводимую консервативную терапию.

Продемонстрирована высокая клиническая эффективность и безопасность комбинированной антиинсомнической терапии рефрактерной ноктурии.

### Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказано, что ноктурия является полиэтиологичным и мультифакториальным состоянием у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Обоснована необходимость дифференциальной диагностики причин развития учащённого ночного мочеиспускания больных с ДГПЖ/СНМП и бессонницей.

Результаты работы подтвердили, что дополнительное назначение антиинсомнического препарата к стандартной монотерапии больных с симптомами нижних мочевых путей приводит к существенному снижению



количества эпизодов ноктурии и увеличению длительности сна до первого пробуждения, тем самым приводя к устранению инсомнии.

Подтверждено, что безопасность рекомендованной антиинсомнической терапии сопоставима с таковой при использовании стандартных лекарственных средств у пациентов с больными с ДГПЖ/СНМП, о чем свидетельствуют результаты сравнительной оценки частоты и выраженности нежелательных явлений при проведении медикаментозного лечения.

Определены показания и противопоказания, разработаны оптимальные способы комбинированной терапии больных с СНМП/ ДГПЖ и бессоннице.

Использование в клинической практике апробированных в работе усовершенствованных схем медикаментозного лечения этой категории пациентов обеспечивает увеличение продолжительности и качества сна, что в свою очередь способствует нормализации социального и профессионального функционирования и улучшению качества их жизни.

#### Методология и методы исследования

Работа выполнена с использованием современных общепринятых клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе объективных методов обследования больных с СНМП/ДГПЖ, клинических и биохимических анализов крови и мочи. Проведено уродинамическое, ультразвуковое, рентгеновское, радиоизотопное и эндоскопические исследования, анкетирование больных, включенных в исследование, по шкалам I-PSS, AIS. Осуществлена сравнительная оценка клинической эффективности различных схем консервативной фармакотерапии СНМП антиинсомническим препаратом, М-холиноблокатором и альфа-адреноблокатором.

## Основные положения, выносимые на защиту

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ноктурия и инсомния представляют собой изолированные и при этом взаимосвязанные, прогрессирующие с возрастом патологические состояния, вносящие значительный вклад в ухудшение социального и профессионального функционирования пациентов, приводящие к существенному снижению их качества жизни.

2. Использование альфа-адреноблокаторов и М-холинолитиков с целью лечения аденомы простаты более чем в половине случаев является неэффективным в отношении частоты эпизодов ночного мочеиспускания и, как следствие - инсомнии, что является основанием для поиска новых направлений фармакотерапии.

3. Включение антиинсомнического препарата в комплекс стандартной терапии больных ДГПЖ/СНМП способствует существенному снижению частоты эпизодов ноктурии и улучшению продолжительности и качества сна.

4. Назначение антиинсомнической терапии у больных с учащённым ночным мочеиспусканием на фоне ДГПЖ является патогенетически обоснованным, клинически эффективным и безопасным способом комбинированной терапии по сравнению со стандартными схемами лечения этой патологии.

## Апробация работы

Материалы работы доложены на XIV Конгрессе Российского общества урологов «Интеграция в урологии» (Саратов, 2014), Невском урологическом форуме (Санкт-Петербург, 2014), Научно-практической конференции

«Междисциплинарные вопросы урологии и гинекологии» (Новосибирск, 2015), Первом медицинском конгрессе прикаспийских государств «УРОЛОГИЯ 2015» (Астрахань, 2015), 2-м Российско-Азиатском конгрессе (Сочи, 2015), 8-ой Междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия» (Санкт-Петербург, 2015).

### Внедрение результатов в практику

Результаты работы используются в практике специалистов клиники и отделения урологии Центральной клинико-диагностической поликлиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова при диагностических и лечебных мероприятиях, направленных на устранение учащённого ночного мочеиспускания и инсомнии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Данные, полученные в работе, применяются в учебных программах при преподавании урологии студентам и курсантам, а также при подготовке врачей-урологов, проходящих программу факультета дополнительного и последиplomного образования на кафедре урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

### Публикации

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### Личный вклад соискателя

Автором работы самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, выполнено обследование и лечение больных с симптомами нижних мочевых путей, проведен статистический анализ и описание результатов клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту, подготовлены печатные работы к публикации в журналах и сборниках научных конференций.

### Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 37 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 216 библиографических источников, в том числе 41 отечественную и 175 иностранных публикаций.

## ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НОКТУРИИ У БОЛЬНЫХ С СИМПТОМАМИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСОМНИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Современные представления о доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомах нижних мочевых путей

В силу всеобщего старения мировой популяции и увеличения продолжительности жизни значительно возрос показатель численности людей, страдающих от возрастных заболеваний [Choi E.P. et al., 2015; Collerton J. et al., 2009; Ezech A.C. et al., 2012; Jeong S.J. et al., 2012]. Известно, что определённые виды дисфункции нижних мочевых путей, такие как недержание мочи, детрузорная гиперактивность и доброкачественная гиперплазия предстательной железы имеют тенденцию к распространённости у мужчин после 50 лет. Данные патологические состояния встречаются либо изолированно, либо в сочетании, обуславливая значительное негативное влияние на повседневную активность, приводя к существенному снижению качества жизни пациентов [Barry M.J. et al., 2013; Choi E.P. et al., 2016; Gacci M. et al., 2015; Zhang L. et al., 2011].

На сегодняшний день ДГПЖ – это одно из наиболее распространённых урологических заболеваний у мужчин старшей возрастной группы [Arslantas D. et al., 2017; Marshall S.D. et al., 2015; Nazir J. et al., 2015]. Увеличение возраста достоверно коррелирует с частотой встречаемости ДГПЖ, что в значительной степени обусловлено старением мужского населения, а также увеличением его доли в общей популяции. До 65 лет данный диагноз устанавливается примерно у половины обследуемых, а у пациентов старше 80 лет ДГПЖ - определяется практически у каждого мужчины [Корнеев И.А. и др., 2016; Куренков А.В., 2013; Bae J.H. et al., 2011; De la Rosette et

al., 2006; El-Husseiny T., Buchholz N., 2011]. Распространённость ДГПЖ у мужчин в возрасте 40-49 лет составляет 11,9%, в 50-59 лет – 39%, 60-69 лет – 44,7%, 70-79 лет – 58,1% и 80 лет и старше составляет 69,2% [Wang Y. et al., 2015]. Аденома предстательной железы наблюдается у 210 миллионов мужчин (6% мировой популяции) [Vos T. et al., 2012]. По другим данным, в возрасте 40-49 лет ДГПЖ встречается в 6% случаев, в 70-79 лет данный показатель равен 69% [Корнеев И.А. и др., 2016; Chukwunonso E. et al., 2015; De Nunzio C., Tubaro A., 2015; Gill K. et al., 2015].

Ряд авторов утверждают, что время удвоения роста ДГПЖ составляет 4,5 лет в возрасте 31 – 50 лет и до 10 лет в возрасте 51-70 лет [Mathias S.D. et al., 2014; Song J. et al., 2014; Vuichoud C. et al., 2015]. В исследовании Lee T. Y. et al. (2012) была выполнена оценка распространённости ДГПЖ у лиц средней и старшей возрастной группы, при этом были обследованы 682 пациента. Было установлено, что в возрасте 40-49 лет показатель частоты выявления этой патологии равен 4,4%, в 50-59 лет – 10,8%, в 60-69 лет – 22,2% и в 30,7% случаев у лиц 70 лет и старше.

Таким образом, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что именно ДГПЖ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний мужской части населения. ДГПЖ является возраст-ассоциированным заболеванием, существенно снижающим качество жизни мужчин всех возрастных групп [Ковалишин И.М., 2016; Choi E.P. et al., 2016].

В основе этиопатогенеза этой патологии – увеличение объёма органа за счёт гиперплазии стромальных и эпителиальных тканевых структур в транзиторной (переходной) зоне, приводящее к затруднению пассажа мочи и развитию дизурических явлений [Иващенко В.А., 2013; Кривобородов Г.Г. и др., 2013; Локшин К.Л., 2013]. В течение долгого времени расстройства мочеиспускания большинство исследователей связывало только с наличием гиперплазированной ткани предстательной железы, однако в последние годы

была выявлена ассоциация с дизурией целого ряда других соматических заболеваний: сахарного диабета, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности [Greenstein A. et al., 2014; Peyronnet B. et al., 2016].

Термином симптомы нижних мочевых путей (СНМП) описывают состояние, характеризующееся клиническими проявлениями нарушений мочеиспускания при различных заболеваниях мочевого пузыря, предстательной железы и уретры [Пранович А.А., 2012; Malde S. et al., 2017; Oelke M. et al., 2013]. Классификация СНМП подразумевает выделение патологических состояний фаз накопления и эвакуации мочи. К первой группе симптомов относят учащённое мочеиспускание небольшими порциями (поллакиурия), ноктурию, императивные позывы и ургентное недержание (неудержание) мочи. Симптомы опорожнения включают вялую струю, затруднённое и прерывистое мочеиспускание, а также задержку мочи. Чувством неполного опорожнения и подкапыванием мочи (дриблинг) характеризуют симптомы, проявляющиеся после мочеиспускания [Головко С.В. и др., 2014; Gilfrich C. et al., 2016; Kim M. et al., 2014]. В основе развития данного симптомокомплекса лежат как органические и функциональные нарушения урогенитального тракта, так и ряд системных факторов, которые включают в себя различные соматические нозологические единицы [Jung H.V. et al., 2015; Oelke M. et al., 2014].

Показатель распространённости СНМП увеличивается с возрастом, частота их обнаружения составляет 14% в возрасте 40-49 лет и более 40% в возрастной группе 60-69 лет, при этом общая распространённость СНМП составляет 30% [Gorbachinsky I. et al., 2010]. Следует отметить, что если ДГПЖ встречается у 40% у мужчин в возрасте 50-60 лет, а в возрасте 90-95 лет показатель заболеваемости достигает 90%, то СНМП определяется у четверти мужчин в возрасте 50 лет [Kaplan S.A. et al., 2015; McVary K.T. et al., 2014]. При оценке эпидемиологического показателя ноктурии у мужчин с

ДГПЖ было установлено, что учащённое ночное мочеиспускание 1 раз за ночь наблюдается в 96,7% случаев [Singam P. et al., 2015]. Существует мнение о том, что тяжесть проявления СНМП ассоциирована со значительной недооценкой больным своего состояния, так как подавляющее большинство мужчин старшего возраста расценивают данное заболевание как физиологическое проявление нормального процесса старения организма [Tyagi S. et al., 2014].

СНМП является полиэтиологическим патологическим состоянием, важнейшим из его этиологических факторов являются гормонально-метаболические нарушения, обуславливающие инициацию и прогрессирование расстройств мочеиспускания в условиях отсутствия органических заболеваний мочевого пузыря, предстательной железы и уретры [Говоров А.В. и др., 2014; Жуков О.Б., 2010]. Урогенитальный тракт является гормонозависимой системой организма, в связи с этим возраст-ассоциированные СНМП рядом авторов рассматриваются в качестве урологического проявления андрогенного дефицита [Вишневский Е.Л. и др., 2013; Тюзиков И.А. и др., 2012; Washino S. et al., 2016].

Установлено, что тестостерон и его метаболиты обладают способностью модулировать функции нейрорецепторного аппарата мочевого пузыря у мужчин [Калинченко С.Ю. и др., 2012; Mangera A. et al., 2014; Shigehara K., Namiki M., 2011]. Нарушения микроциркуляции и вегетативной иннервации обуславливают хроническую ишемию мочевого пузыря путём развития каскада патологических метаболических реакций, приводящих к дисфункции детрузора [Кирпатовский В.И. и др., 2014].

Показано, что выраженность нарушений мочеиспускания у мужчин связана с возрастом и уровнем общего тестостерона крови, в частности, концентрация общего тестостерона крови достоверно ниже у пациентов с четырьмя и более эпизодами ноктурии [Калинченко С.Ю. и др., 2013; Diokno A.C. et al., 2014; Kim M.K. et al., 2012; Marshall S.D et al., 2015].



Существенный вклад в развитие СНМП вносят различные ишемические процессы в органах малого таза, которые, как правило, ассоциированы с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Так, в исследовании Коган М.И. (2011) приняли участие 53 пациента с системным атеросклерозом и различными нарушениями венозного оттока. Показано, что наличие ишемических процессов наряду с нарушением венозной гемодинамики у этих больных в большинстве случаев сопровождаются проявлениями СНМП и СХТБ. Тяжелая ноктурия и усиленные болевые ощущения чаще наблюдаются при патологических явлениях артериального русла. Отмечена корреляция между выраженностью вышеуказанных симптомов и уровнем редукции кровотока в предстательной железе, что является доказательством ишемической этиологии формирования СНМП и СХТБ [Коган М.И., 2011; Brock G. et al., 2013; Lee S.H. et al., 2014].

Существует значимая взаимосвязь увеличением риска развития ДГПЖ и проявлений метаболического синдрома [Калинченко С.Ю. и др., 2011; Kupelian V. et al., 2013]. Установлено, что у мужчин с артериальной гипертензией, дислипидемией и сахарным диабетом (СД) II типа повышена частота выявления ДГПЖ. Моновариационный анализ показал, что большая выраженность СНМП также отмечается при наличии признаков артериальной гипертензии и СД II типа. По итогам ретроспективного исследования было установлено, что частота выявления артериальной гипертензии непосредственно связана с наличием проявлений СНМП/ДГПЖ и отрицательно коррелирует с показателем максимальной объёмной скорости потока мочи [Aoki Y. et al., 2012; Liao C.H., Kuo H.C., 2015].

Таким образом, в популяции современных мужчин наблюдается выраженный рост частоты проявлений СНМП, сочетающихся с рядом других соматических состояний. При этом наиболее значимым проявлением СНМП/ДГПЖ, которое существенно влияет на качество жизни мужчины,

является именно ночное мочеиспускание – ноктурия [Даренков С.П. и др., 2013; Калинин С.Ю. и др., 2012; Пушкарь Д.Ю. и др., 2016].

## 1.2. Ноктурия – этиопатогенез, диагностика и лечение

Международное общество по проблемам удержания мочи (МОПУМ) определяет ноктурию как необходимость пробуждения ночью с целью опорожнения мочевого пузыря один и более раз за ночь [Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю., 2016; Lee S.H. et al., 2011; Van Kerrebroeck, P. et al., 2002]. Согласно этому термину утреннее мочеиспускание после пробуждения не входит в указанное понятие. Также следует отличать ноктурию от ночной поллакиурии, которая обусловлена мочеиспусканием, не связанным с пробуждением.

В настоящее время возможность количественной оценки учащённого ночного мочеиспускания активно дискутируется. Некоторые авторы не признают определение МОПУМ и утверждают, что ноктурия определяется как два и более мочеиспускания за ночь [Bosch J. et al., 2013; Wen L. et al., 2015]. По этой причине существует различие в показателях распространённости ноктурии в современной литературе.

Учащённое ночное мочеиспускание является одним из самых часто встречающихся дизурических явлений [Протощак В.В. и др., 2013; Ahyai S.A. et al., 2010; Varilla V. et al., 2011]. В недавнем мета-анализе распространённости ноктурии, которая была определена как два и более эпизодов за ночь, было показано, что учащённое ночное мочеиспускание отмечается у 2-18% обследуемых в возрасте 20-40 лет, значение этого показателя увеличивается до 62% к возрасту 70 лет [Bosch J. et al., 2010]. В целом распространённость ноктурии у мужчин в зависимости от возраста

колеблется в пределах от 20-60 % [Hunnskaar S. et al., 2005; Schatzl G. et al., 2000; Tikkinen K. et al., 2010].

Ранее считалось, что ночные микции являются следствием заболеваний мочевыделительной системы, однако исследования последних лет указывают на то, что данное патологическое состояние нередко возникает при определенных соматических заболеваниях, играя при этом значимую роль в снижении качества жизни пациентов [Жуков О.Б., 2011; Graham J. et al., 2014; Miyazato M. et al., 2014; Wang Y. et al., 2015]. В последние годы появилось большое количество сообщений, доказывающих прямую взаимосвязь между учащённым ночным мочеиспусканием и депрессией, а также когнитивной дисфункцией и травмоопасностью [Breyer B. et al., 2013; Koh J.S. et al., 2015; Madhu C. et al., 2015; Pietrzyk B. et al., 2015].

Выделяют несколько этиологических факторов развития ноктурии, которые включают в себя: ночную и суточную полиурию, снижение ночной ёмкости мочевого пузыря, а также нарушения сна [Albisinni S. et al., 2016; Bosch L. et al., 2010; Zachoval R. et al., 2013]. Различные заболевания также могут способствовать развитию учащённого ночного мочеиспускания. К ним относят: хроническую сердечную недостаточность (ХСН), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный и несахарный диабет (НСД), тревожные расстройства, депрессию, бессонницу и другие заболевания [Choi E.P. et al., 2015; Fujimura T. et al., 2015; Miyazaki T. et al., 2015; Redeker N. et al., 2012].

Безусловно, полиэтиологичность затрудняет оценку, диагностику и лечение ноктурии. Таким пациентам необходимо проведение углублённого обследования и динамическое наблюдение у врачей смежных специальностей [Altintas S. et al., 2014; Chang S.C et al., 2006].

Madhu C. et al. (2015) оценивали наличие ассоциированных с ноктурией заболеваний у 30000 мужчин и женщин  $\geq 40$  лет. Исследование проводилось методом интернет-опроса. Было установлено, что ноктурия

один раз в течение ночи наблюдалась у 69% мужчин и 76% женщин. У одной трети мужчин и 34% женщин отмечалась ноктурия  $\geq 2$  раз за ночь. Наличие признаков метаболического синдрома, артериальной гипертензии, сахарного диабета и депрессии было ассоциировано с учащённым ночным мочеиспусканием - более раз двух раз за ночь. У женщин с ноктурией наиболее распространёнными патологическими состояниями были артрит, бронхиальная астма, болезни сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, инфекции мочевого пузыря, пролапс тазовых органов и менопауза. Хронический простатит и рак предстательной железы наиболее часто встречались у мужчин с ноктурией более двух раз за ночь.

В настоящее время показано, что ночные микции ассоциированы с различными соматическими заболеваниями, вследствие чего необходим комплексный подход к диагностике и лечению, включающий в себя коррекцию сопутствующих заболеваний. Выявлено, что значительный вклад в развитие учащённого ночного мочеиспускания вносит пониженная температура воздуха в жилом помещении, где находится пациент, что обусловлено холод-индуцированной гиперактивностью детрузора. Этот факт должен учитываться при проведении комплекса мероприятий, направленных на выявление этиологического фактора развития ноктурии [Saeki K. et al., 2015].

Ночная полиурия (НП) является наиболее частой причиной учащённого ночного мочеиспускания и определяется как мочеобразование в ночное время в объеме более чем 20% от суточного диуреза для молодых и людей средней возрастной группы, а также более чем 33% для пациентов старшего возраста [Van Kerrebroeck P. et al., 2002]. У 80% пациентов с ноктурией наблюдается увеличение ночного образования мочи, которое может инициироваться вследствие избыточного приёма жидкости либо являться частью суточной полиурии [Братчиков О.И. и др., 2015]. ХСН, СОАС и ХБП приводят к нарушению электролитного баланса и, как следствие, также

усиливают свой вклад в развитие ночной полиурии [Амдий Р.Э., Гиоргобиани Т.Г., 2015].

Суточная полиурия, определяемая как суточный объем мочи более чем 40 мл/кг, наблюдается у пациентов с СД и НСД, а также при чрезмерном потреблении жидкости (полидипсии), гиперкальциемии и приёме ряда лекарственных средств (ЛС).

Снижение ночной ёмкости мочевого пузыря, гиперактивность детрузора и инфравезикальная обструкция (ИВО) также приводят к развитию ноктурии.

Установлено, что снижение ночной ёмкости мочевого пузыря характерно для молодой возрастной группы, в то время как ночная полиурия является более распространённым явлением у пожилых людей [Oelke M. et al., 2014]. Также следует отметить, что ноктурия может быть следствием наличия сразу нескольких заболеваний. По этой причине наряду с оценкой ночных микций необходимо проводить диагностические мероприятия, направленные на выявление системных патологий у данной категории пациентов.

Ночное мочеиспускание может быть как следствием, так и причиной развития психоэмоциональных расстройств. Распространённость депрессии и когнитивной дисфункции у пациентов с ночными микциями достаточно высока [Oelke M. et al., 2014; Vaughan C. et al., 2010].

Основным способом оценки ноктурии является дневник мочеиспускания. С помощью данного метода можно рассчитать индекс ночной полиурии, индекс ноктурии, предполагаемое число ночных мочеиспусканий, снижение ёмкости мочевого пузыря. Оценка этих показателей позволяет выявить смешанный генез патологии, что является неотъемлемой частью диагностических мероприятий и основой выбора методов коррекции учащённого ночного мочеиспускания [Weiss J. et al., 2012].

Лечебные мероприятия, направленные на устранение ноктурии, которая развивается на фоне ДГПЖ, должны включать:

коррекцию образа жизни;

приём

альфа-адреноблокаторов;

ингибиторов 5-альфа-редуктазы;

антимускариновых ЛС;

ингибиторов обратного захвата серотонина;

десмопрессина;

диуретиков;

комбинаций вышеперечисленных компонентов [Аляев Ю.Г. и др., 2014; Камалов А.А. и др., 2013; Касян Г.Р., Коновалов И.В., 2016; Athanasopoulos A. et al., 2011; Weiss J. et al., 2011].

Известно, учащённое ночное мочеиспускание является одним из самых распространённых проявлений СНМП при ДГПЖ, тем не менее существует ограниченное количество исследований, целью которых явилась оценка эффекта лечения ноктурии [Кириленко Е.А., Онопко В.Ф., 2016].

Альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы и фитотерапевтические препараты были использованы в исследовании Weiss J. et al. (2013), целью которого явилась оценка эффективности лечения ноктурии. Авторы сообщили, что почти у половины пациентов наблюдалось снижение частоты эпизодов ночных микций в 2 раза.

Raick J. et al. (2006) отметили, что применение тамсулозина у мужчин не всегда является эффективным методом лечения при использовании этого ЛС в качестве препарата первой линии, поскольку он не влияет на ночную полиурию.

Эффективность применения финастерида и terazолина в отношении учащённого ночного мочеиспускания также не была значимо выше по сравнению с монотерапией terazолином [Johnson T. et al., 2007].

Некоторые авторы указывают, что назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов пожилым мужчинам с симптомами инфравезикальной обструкции и ноктурией не оказывает должного терапевтического эффекта [Johnson T. et al., 2003; Zhu L.L. et al., 2015]. В исследовании Johnson T.M. et al. (2007) была оценена эффективность стандартной терапии доксазозином больных ДГПЖ с учащённым ночным мочеиспусканием. Авторы пришли к выводу, что монотерапия альфа-адреноблокатором в отношении ноктурии является низкоэффективной.

Показано, что в 76% случаев у мужчин с ДГПЖ/СНМП и учащённым ночным мочеиспусканием 2 и более раз за ночь тамсулозин является низкоэффективным ЛС [Romancik M. et al., 2014; Yoong H.F. et al., 2005]. В то же время было продемонстрировано, что у пациентов с инфравезикальной обструкцией использование альфа-адреноблокаторов приводит к незначительному снижению частоты эпизодов ноктурии [Вишневский А.Е. и др., 2013; Kaplan S.A., 2015; Roehrborn C.G. et al., 2003].

Общепризнано, что учащённое ночное мочеиспускание возникает у мужчин только вследствие инфравезикальной обструкции, причиной которой, в свою очередь является ДГПЖ [Тюзиков И.А. и др., 2016]. Однако, в настоящее время большинство авторов считают, что это утверждение неверно, т.к. ноктурия – это полиэтиологичное состояние, соответственно назначение таким пациентам монотерапии альфа-адреноблокатором не является патогенетически обоснованным. В подтверждение авторы приводят результаты анализа эффективности монотерапии тамсулозином, при этом показано, что альфа-адреноблокатор снижает количество эпизодов ноктурии только в 17,9% случаев [Yoshimura K. et al., 2003].

Следует отметить, что самая частая причина развития учащённого ночного мочеиспускания – ночная полиурия. В связи с этим в 85% у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы, ноктурия сохраняется [Hakenberg O.W. et al., 1997].

Антидиуретическая терапия может быть эффективна в отношении ноктурии, причиной которой является ночная полиурия. Проведён ряд клинических исследований, в ходе которых определялась эффективность лечения пациентов с ноктурией десмопрессинном. При этом было показано, что назначение низких доз десмопрессина лицам с учащённым ночным мочеиспусканием сопровождается клиническим улучшением [Протоцак В.В. и др., 2014; Wang C.J. et al., 2011]. В краткосрочном исследовании (3 недели) у 33% мужчин и у 46% женщин частота ночных мочеиспусканий снизилась в 2 раза. 88% пациентов, прошедших краткосрочный курс лечения, продолжили приём десмопрессина в течение года. Доля пациентов, которые отметили снижение количества эпизодов ночного мочеиспускания, среди мужчин увеличилась с 33 до 67%, у женщин - с 46 до 67%. Побочным эффектом приема данного ЛС явилась клинически незначимая гипонатриемия, отмечавшаяся в 7,6 % случаев [Weatherall M. et al., 2004].

В работе Berges R. et al. (2014) оценивалось влияние десмопрессина на учащённое ночное мочеиспускание у мужчин с СНМП/ДГПЖ, обусловленное ночной полиурией. 137 мужчин принимали синтетический аналог антидиуретического гормона в течение 3 месяцев. В исследовании приняли участие пациенты (средний возраст  $62,7 \pm 13,0$  лет) с ноктурией, возникшей вследствие никтурии. Средняя продолжительность проявления симптомов составила  $42,2 \pm 39,7$  месяцев. Больные принимали десмопрессин 0,2 мг в течение 12 недель. В результате происходило снижение количества эпизодов ноктурии  $3,49 \pm 1,83$  до  $2,03 \pm 1,35$ , отмечено снижение количества ночных мочеиспусканий на 53%, увеличение показателя IPSS-QoL на 43%, увеличение продолжительности сна на 71%. При этом гипонатриемия не



наблюдалась ни у одного пациента. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что десмопрессин является хорошо переносимым безопасным и эффективным ЛС для коррекции ноктурии, обусловленной ночной полиурией. Исследователи заключили, что препарат эффективен в отношении ноктурии на фоне ночной полиурии [Kim S.O. et al., 2016].

В работе Вае W.J. et al. (2013) больным с рефрактерной ноктурией назначалась терапия аналогом антидиуретического гормона (АДГ) в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Было выявлено снижение значения показателя опросника I-PSS и повышение качества жизни у обследованных пациентов.

Эффективность антидиуретической терапии также оценивалась у лиц со смешанным типом ноктурии. Доля пациентов, у которых наблюдалось двукратное снижение ночного диуреза, составила 72%. Среднее число пробуждений сократилось с 3,2 до 1,3 раз за ночь, а средняя продолжительность сна увеличилась с  $118,4 \pm 44,1$  до  $220,3 \pm 90,7$  минут ( $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что десмопрессин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения ноктурии смешанного генеза [Lee H. et al., 2010].

Отмечено, что терапия диуретиками имеет парадоксальный эффект, поскольку применение этих препаратов может способствовать как увеличению, так снижению количества эпизодов ноктурии. Временной интервал приёма таких ЛС является основным предиктором развития этого явления. В основе эффективного лечения частого ночного мочеиспускания диуретиками - увеличение мочеобразования перед сном, а также сдвиг фазы полиурии в сторону повышения дневного диуреза, в связи с чем эти препараты следует назначать в середине дня. Доказано, что при приеме 40 мг фуросемида за 6 часов до сна достоверно снижается частота ночных микций [Reynard J. et al., 1998].

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов также приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, - к уменьшению ночной полиурии [Clement K.D. et al., 2015; Collins C.W., Winters J.C., 2014]. В исследовании Kaye M. et al. (2008) приняли участие 26 пациентов, которые получали диклофенак. У этих больных было выявлено снижение выраженности ноктурии на 20%.

Многие авторы считают, что пациентам с ноктурией необходимо ограничить потребление кофеина и алкоголя, а также рекомендуют снизить приём жидкости перед сном [van Doorn et al., 2012; Varilla V. et al., 2011]. Griffiths D. et al. (1993) обследовали 128 пожилых мужчин и пришли к выводу, что ограничение потребления жидкости перед сном значительно снижает количество мочеиспусканий в ночное время суток. Однако, данный метод не всегда является эффективным. Так, Asplund A. et al. (2006) доказали, что половина пациентов, которым было необходимо опорожнять мочевой пузырь более трёх раз за ночь, уже имели ограничение потребления жидкости в вечернее время.

Существует мнение о том, что пациентам с периферическими отёками необходимо применение компрессионных чулок на нижние конечности, хотя клиническая эффективность данного метода остаётся под вопросом.

Как было указано выше, ноктурия может являться как проявлением патологии урогенитального тракта, так и следствием ряда общесоматических заболеваний организма. Главным критерием данного симптома являются пробуждения ночью с целью опорожнения мочевого пузыря. Учащённое ночное мочеиспускание приводит к значительному снижению качества жизни пациентов вследствие возникновения дневной дисфункции, которая проявляется нарушением социального и профессионального функционирования [Волков А.А и др., 2014; Гаджиева З.К., Казиров А.Б., 2016; Сивков А.В. и др., 2013].

Общепризнанно, что диагностические мероприятия помимо оценки урологического статуса должны включать в себя заполнение дневника мочеиспускания, на основании которого производится оценка этиологического фактора путём расчета индексов расстройств мочеиспускания. Если причиной развития ноктурии выступает ночная полиурия или совокупность ночной полиурии и снижения ночного объёма мочевого пузыря, то таким пациентам помимо назначения антидиуретической терапии необходима консультация смежных специалистов, т.к. преобладание ночного диуреза над дневным более 33% зачастую обусловлено наличием у больного соматической патологии. Однако, в настоящее время многие специалисты не уделяют должного внимания такой проблеме как ноктурия. Достаточно частым заблуждением является мнение о том, что ноктурия – это изолированное проявление патологии урогенитального тракта, приводящее к необоснованному назначению различных групп препаратов [Мартов А.Г., Ергаков Д.В., 2016; Сивков А.В. и др., 2011; Cornu J.N. et al., 2012]. Дальнейшие исследования этой проблемы должны быть посвящены разработке и оптимизации алгоритма диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на коррекцию ноктурии.

### 1.3. Актуальная терминология, классификация и распространённость инсомнии

Все больше внимание исследователей привлекает поиск взаимосвязи ноктурии и нарушений сна. В настоящее время существует две точки зрения на эту проблему. Первая – «урологическая теория», которая указывает на то, что причиной инсомнии являются позывы к мочеиспусканию. Вторая точка

зрения принадлежит специалистам, занимающимся нарушениями сна. Последние утверждают, что расстройство сна обуславливает ноктурию.

Известно, что процесс сна начинается стадией медленного сна (Non-REM-сон), длительность которой - 5-10 минут. Далее наступает вторая стадия, которая продолжается около 20 минут. На период 3-4 стадий приходится 30-45 минут. Затем происходит возвращение во 2-ю стадию медленного сна, после которой возникает первый эпизод быстрого сна короткой продолжительности - около 5 минут. Вся эта последовательность называется циклом. Первый цикл имеет длительность 90-100 минут. Затем циклы повторяются, при этом уменьшается доля медленного сна, постепенно нарастает доля быстрого сна (REM-сон), последний эпизод которого в отдельных случаях может достигать длительности 1 ч. В среднем при полноценном здоровом сне отмечается пять полных циклов. Структуры, обеспечивающие сон, находятся в гипоталамусе, мосту, продолговатом мозге, голубом пятне, отдельных участках коры мозга.

На сегодняшний день бессонница является часто наблюдающимся нарушением сна, определение которого до сих пор является предметом дискуссии специалистов. Ряд международных организаций по изучению инсомнии предложили своё определение данного расстройства. Одним из главных следствий бессонницы является неспособность индивида получать удовлетворение от сна, как в период засыпания, так и на стадиях поддержания сна и пробуждения. Принято считать, что инсомния является расстройством, которое ухудшает дневное самочувствие и когнитивные функции человека, поэтому может по праву считаться «суточной» патологией [Pillai V. et al., 2014; Wilson S. et al., 2010].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют 2 формы инсомнии: органическую и неорганическую (психогенную). В то же время в рекомендациях международной классификации нарушений сна 1-го и 2-го выпуска (ICSD-1, ICSD-2), а также

в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 4-го пересмотра (DSM-4) описываются первичная и вторичная (коморбидная) формы бессонницы [Shimizu N., 2015].

В 2005 г. специалисты Национального института здоровья высказали мнение о том, что не существует единой концепции патогенеза, описывающей развитие коморбидной инсомнии. Кроме того, постановка диагноза «вторичная бессонница» влечёт проведение терапии, затрагивающей не все звенья патогенеза и направленной лишь на лечение заболеваний, приводящих к нарушению сна.

В настоящее время подходы к лечению инсомнии независимо от типа сопутствующей патологии практически не различаются. Разграничения определений бессонницы также были оспорены на основании результатов ряда исследований [Buysse D. et al., 1989; Edinger J. et al., 2011; Soldatos C.R. et al., 2000].

В новом издании ICSD-3 отсутствует разделение на первичную и вторичную формы. Инсомния определяется как «повторяющиеся» проблемы с засыпанием, поддержанием, продолжительностью и качеством сна, несмотря на адекватные обстоятельства. В этом документе также введены новые определения: краткосрочная и хроническая бессонница. Обязательными критериями для постановки хронической формы являются наличие нарушений сна в течение 3 месяцев или не менее 3 раз в неделю.

Выделяют следующие типы хронической инсомнии:

- 1) психофизиологическая;
- 2) идиопатическая;
- 3) парадоксальная;
- 4) связанная с нарушением гигиены сна;
- 5) связанная с психическими расстройствами;
- 6) связанная с соматической патологией;
- 7) связанная с приёмом лекарственных препаратов.

Среди множества критериев инсомнии целесообразно упомянуть рекомендации диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-5), где указано, что для постановки диагноза «бессонница» необходимо наличие следующих критериев:

преобладающая жалоба на неудовлетворенность объёмом или качеством сна в связи с одним (или более) из следующих симптомов:

- 1) Сложность с засыпанием.
  - 2) Сложность поддержания сна, характеризующаяся частыми пробуждениями или проблемами с засыпанием после пробуждения.
  - 3) Ранние утренние пробуждения с невозможностью вернуться ко сну.
- Кроме того,
- 4) Нарушение сна вызывает клинически существенное ухудшение в социальной, профессиональной, образовательной, академической, поведенческой или других важных сферах деятельности.
  - 5) Сложности со сном возникают не менее 3 ночей в неделю.
  - 6) Сложности со сном присутствуют в течение месяца.
  - 7) Сложности со сном возникают несмотря на наличие адекватных обстоятельств для него.
  - 8) Бессонница не возникает исключительно во время другого расстройства сна-бодрствования (например, нарколепсии, сонного расстройства, связанного с дыханием, нарушений циркадного ритма сон-бодрствование, парасомнии).
  - 9) Бессонница не относится к эффектам каких-либо препаратов.
  - 10) Сопутствующие психические расстройства и заболевания не объясняют адекватно преобладающую жалобу на бессонницу [Drake M.J. et al., 2015].

Инсомния является распространённым патологическим состоянием и имеет тенденции к увеличению с возрастом [Ohayon M., 2002]. Так, Morin С.

et al. (2011) провели исследование, целью которого явилась оценка распространённости инсомнии. В работе приняли участие 2000 человек в возрасте от 18 до 64 лет. Было выявлено, что у 40% обследуемых отмечались нарушения сна, которые наблюдались не менее трёх ночей в неделю в течение 3 месяцев. Также стало известно, что 19,8% больных были не удовлетворены сном, а у 13,4% обследуемых были выявлены последствия бессонницы – дневная усталость и снижение качества жизни. При этом было установлено, что только 10% опрошенных использовали снотворные препараты.

Позже Hou C. et al. (2015) опубликовали результаты исследования, которое показало, что в выборке из 623 респондентов пожилого возраста расстройство инициации сна отмечали 20,5% обследуемых, проблемы поддержания сна – 19,6%, раннее пробуждение – 17,7%. Следует отметить, что только половина из этих пациентов получали антиинсомническую терапию. Kang H. et al. (2015) в течение двух лет исследовали распространённость инсомнии у пожилых людей. Авторы обследовали 1200 человек в возрасте 55-78 лет. В результате было установлено, что в 38% случаях пациенты старшей возрастной группы страдают бессонницей. Alessi C. et al. (2015) утверждают, что распространённость инсомнии увеличивается с возрастом, более 40% пожилых людей страдают бессонницей.

При оценке распространённости бессонницы в соответствии с четырьмя критериями нарушения структуры сна (нарушение засыпания, патология поддержания сна, раннее пробуждение и наличие дневной дисфункции) нарушение засыпания встречается у одной трети

общей популяции населения. Патология поддержания сна встречается в 15% случаев, частота раннего пробуждения составляет 8% от общей численности населения, дневная дисфункция наблюдается в 6% случаев. На сегодняшний день существует тенденция к увеличению распространённости бессонницы с возрастом, при этом постановка диагноза и подбор методов

коррекции затруднены, как у молодых людей, так и у лиц старшей возрастной группы в равной степени [Chung K.F., Yeung W., 2015; Jenkins M.M., Colvonen P., 2015; Morphy H., 2007].

Иницирует бессонницу и способствует ее поддержанию целый ряд факторов. Наиболее распространёнными из них являются психические расстройства и органические заболевания центральной нервной системы. Следовательно, планируемые исследования должны быть направлены на изучение факторов развития инсомнии, а также оптимизацию алгоритма диагностики и лечения пациентов с бессонницей [Trauer J.M. et al., 2015].

Rodriguez J. et al. (2015) провели исследование, целью которого явилась оценка распространённости бессонницы у людей старшей возрастной группы. В исследовании приняли участие 72 человека в возрасте 43-57 лет, у которых оценивалось наличие инсомнии. Показано, что около половины респондентов страдало бессонницей.

В аналогичном исследовании Jenkins M. et al. (2015) наличие нарушений сна оценивалась у 917 пожилых людей. В результате стало известно, что у 60,8% людей старшей возрастной группы наблюдается нарушение сна не реже трёх ночей в неделю в течение трёх последних месяцев. В другом исследовании, выполненном An F. et al. (2015), значение этого показателя составило 69,7%.

Chung K. et al. (2015) провели эпидемиологическое исследование бессонницы, в котором были проанализированы данные 2011 пациентов. По итогам проведённой работы был сделан вывод, что у 14,0% опрошенных наблюдалось нарушение засыпания, у 28,3% встречались проблемы поддержания сна, а у 32,1% отмечалось раннее пробуждение. В эпидемиологическом исследовании, направленном на определение распространённости инсомнии, приняли участие 2363 пациента мужского и женского пола. Было показано, что у 37% обследованных лиц наблюдалась бессонница [Morphy H. et al., 2007]. Авторы утверждают, что частота



встречаемости бессонницы составляет 48%, инсомнии в совокупности с дневной дисфункцией – 15%, тогда как частота диагностированной инсомнии (на основе классификации DSM-4) составляет лишь 6% [Artiach G. et al., 2010].

Таким образом, бессонница представляет собой распространённое полиэтиологичное патологическое состояние, способствующее развитию дневной дисфункции и снижению качества жизни, преимущественно у лиц старшей возрастной группы. С учётом эпидемиологических показателей единого алгоритма диагностических, лечебных и профилактических мероприятий в отношении инсомнии не существует.

В работе Benca R. et al. (2005) произведён анализ публикаций по теме «бессонница», целью которого явилась оценка качества оказанной медицинской помощи больным с инсомнией. Авторы показали, что нередко специалисты не оценивают субъективные жалобы пациентов на различные нарушения процесса сна, вследствие чего не принимают меры, направленные на коррекцию этих нарушений. В то же время, по мнению исследователей, нередко отмечается необоснованное назначение снотворных препаратов, достаточно часто приводящее к развитию побочных эффектов, психической зависимости и даже к феномену «рикошета».

#### 1.4. Взаимосвязь учащённого ночного мочеиспускания и инсомнии

В ряде сообщений было выявлено наличие взаимосвязи учащенного ночного мочеиспускания и бессонницы [Marklund H. et al., 2014; Zeitzer J. et al., 2013]. Так, Zeitzer J. et al. (2013) провели исследование связи ноктурии и ночного бодрствования у пациентов старшей возрастной группы с бессонницей. Авторы оценивали влияние учащённого ночного

мочеиспускания на объективные параметры сна у больных с инсомнией. В работу было включено 147 человек (средний возраст  $64,3 \pm 7,5$  лет), оценка проводилась на основе данных дневников сна и результатов применения метода актиграфии. Было установлено, что более половины (54,2%) всех зарегистрированных ночных пробуждений были связаны с учащённым мочеиспусканием. Авторы пришли к выводу, что ноктурия, являясь широко распространённым явлением у лиц старших возрастных групп, более чем в половине случаев выступает в качестве причины ночных пробуждений, приводящей к снижению субъективной оценки эффективности сна.

Parthasarathy S. et al. (2012) опубликовали данные исследования, в котором было проведено обследование 6342 пожилых пациентов. В рамках выполненной работы было проведено изучение влияния учащённого ночного мочеиспускания на структуру и качество сна с использованием метода полисомнографии. У пациентов с ноктурией наблюдалось значительное снижение качества и эффективности сна, причем эти нарушения в абсолютном большинстве случаев отмечались в фазу быстрого сна.

Furtado D. et al. (2012) показали, что единственный эпизод ноктурии не влечёт за собой снижение качества жизни пожилых пациентов, в то время как два и более пробуждения ночью с целью опорожнения мочевого пузыря негативно влияют на сон, хотя это влияние авторы охарактеризовали как «умеренно негативное». В то же время было установлено, что тяжёлая ноктурия – от 4 раз за ночь - вносит более значительный вклад в развитие инсомнии и, как следствие, является причиной дневной усталости у данной группы пациентов. Авторы отмечают, что с увеличением показателя ноктурии возрастает вероятность получения травмы у пожилых пациентов, в том числе с летальным исходом.

Bliwise D. et al. (2014) опубликовали работу, в которой констатировали, что более чем в половине случаев учащённое ночное мочеиспускание является вторичным по отношению к бессоннице и

обусловленным различными причинами, например, синдромом беспокойных ног и др.

В исследовании, направленном на определение эффективности поведенческой психотерапии бессонницы с целью снижения эпизодов ноктурии, было выявлено, что у пожилых людей, страдающих бессонницей и ночными микциями, поведенческая психотерапия действует исключительно на устранение инсомнии, но, как следствие, имеет положительное влияние на количество ночных мочеиспусканий. Этот факт ряд исследователей рассматривают в качестве подтверждения того, что бессонница является первичной по отношению к ноктурии [Morin C.M. et al., 2009; Tyagi S. et al., 2014].

По мнению других авторов, учащенное ночное мочеиспускание является основной причиной пробуждения у пациентов всех возрастных групп: в 39,9% случаях у лиц в возрасте в 18-44 лет, у 77,1% пациентов в возрасте 65 лет и старше. Данные «United States' National Sleep Foundation» (2003) подтверждают эти выводы. Так, в исследовании Foley D. et al. (2004) были обследованы 1424 пациента в возрасте 55-84 года, при этом было показано, что у 53% отмечалась ноктурия более 1 раза за ночь [Foley D. et al., 2004]. Пациенты с вторичной бессонницей, возникшей вследствие ноктурии, как правило, отмечают более значимые нарушения их жизнедеятельности в дневное время по сравнению с лицами с первичной инсомнией. Учащённое ночное мочеиспускание является в 50% случаев причиной бессонницы у пожилых обследуемых, что существенно влияет на качество их жизни [Yu H. et al., 2006].

В связи с вышеизложенным предпринимаются попытки проведения патогенетически обоснованной медикаментозной терапии описанных состояний. В работе Song Y. et al. (2007) было выполнено сравнение эффективности комбинированного лечения тамсулозином в сочетании с золпидемом (первая группа) и монотерапии тамсулозином (вторая группа) у

пациентов с ноктурией. Авторы пришли к выводу, что дополнительное назначение золпидема является более эффективным методом коррекции количества эпизодов ночных мочеиспусканий. Было показано, что пациенты с учащённым ночным мочеиспусканием, которые систематически придерживаются умеренных физических нагрузок, отмечают положительную динамику снижения выраженности ноктурии за счёт увеличения продолжительности и непрерывности сна [Sugaya K. et al., 2007].

Osamu Y. et al. (2010) в экспериментах изучали влияние золпидема на учащённое ночное мочеиспускание, при этом производилась окклюзия средней мозговой артерии у крыс, после чего оценивалось воздействие на функцию мочевого пузыря данного препарата. Антидиуретический эффект золпидема был исследован методом жидкостной перегрузки у генетически вазопрессин-дефицитных крыс. Образцы крови были собраны для определения уровня альдостерона через 1 и 6 ч после введения золпидема. У этих животных была также выполнена цистометрия мочевого пузыря. Было установлено, что золпидем увеличивал ёмкость мочевого пузыря в зависимости от дозы, но существенного не влиял на сокращение мочевого пузыря. Также было показано, что препарат дозозависимо снижал объём мочи у генетически вазопрессин-дефицитных крыс. По сравнению с контрольной группой было выявлено значительное увеличение концентрации альдостерона в плазме у крыс с водной нагрузкой в течение 1 ч после введения. Исследователями был сделан вывод о том, что золпидем увеличивает ёмкость мочевого пузыря экспериментальных животных опосредованно через механизм стимуляции ГАМК-ергических рецепторов. Эти результаты показывают, что золпидем может улучшить эффективность лечения ноктурии за счёт увеличения ёмкости мочевого пузыря и снижения экскреции мочи.

Kousei M et al. (2011) оценивали эффективность комбинированного применения тамсулозина и золпидема у пациентов с проявлениями

бессонницы и ноктурии. В данном исследовании приняли участие 35 пациентов с ДГПЖ и ноктурией. После 4-недельного курса приёма тамсулозина 16 больным с рефрактерной ноктурией и бессонницей был назначен золпидем на 2 недели. Оценка производилась по шкалам IPSS, QoL, AIS. После приема альфа-адреноблокатора у больных наблюдалось снижение уровней показателей IPSS (с  $18,9 \pm 3,8$  до  $9,9 \pm 3,0$  баллов), QoL (с  $4,5 \pm 0,9$  до  $3,2 \pm 0,9$  баллов), количества эпизодов ноктурии (с  $3,4 \pm 0,7$  до  $2,6 \pm 1,0$ ). В группе больных, которые получали комбинированную терапию, число ночных микций снизилось с  $3,3 \pm 0,8$  до  $1,9 \pm 0,7$ , а значение показателя AIS - с  $10,6 \pm 2,9$  до  $6,8 \pm 2,5$ . Авторы пришли к выводу, что результаты комбинированной терапии превосходят таковые при проведении монотерапии, и рекомендовали этот вариант лечения рефрактерной ноктурии как эффективный и безопасный метод.

Было показано, что уменьшение количества ночных мочеиспусканий на фоне приёма десмопрессина ассоциировано как с уменьшением времени начального периода сна, так и с увеличением его продолжительности [Mattiasson A. et al., 2002]. По результатам долгосрочного исследования Lose G. et al. (2004) пришли к выводу что, длительность сна до первого пробуждения с целью опорожнения мочевого пузыря была значительно увеличена с 157 до 288 мин. Кроме того, терапия десмопрессином оказала положительный эффект на качество повседневной активности пациентов в дневное время суток [Van Kerrebroeck P. et al., 2007].

Особого внимания заслуживает «мелатониновая» теория генеза ноктурии. Известно, что мелатонин вырабатывается во время сна в условиях отсутствия освещённости и является основным биологически активным веществом, которое участвует в регуляции циркадных ритмов (сон–бодрствование). Снижение его концентрации с возрастом приводит к нарушению сна, а также к повышению риска развития ночных мочеиспусканий [Dahm P. et al., 2016].

В исследование Obayashi K. et al. (2014) было включено 600 пациентов (I группа), страдающих ноктурией 2 и более раз за ночь, и 260 человек без ноктурии (II группа). Авторы производили определение количества мочевого 6-сульфатоксимелатонина у обследуемых, при этом было отмечено, что уровень продукта метаболизма мелатонина был достоверно ниже у лиц с частым ночным мочеиспусканием. Исследователям был сделан вывод о том, что секреция «гормона сна» достоверно коррелирует с количеством эпизодов ночного мочеиспускания.

В другой работе Kamperis K. et al. (2010) оценивали взаимосвязь острой депривации сна (ОДС) и количественной характеристики диуреза. Были обследованы 20 мужчин, которые были подвержены лишению сна. Производилась оценка диуреза, а также анализ уровней электролитов, ренина, ангиотензина-II, альдостерона, вазопрессина и предсердного натрийуретического пептида в плазме крови. Кроме того, в моче обследуемых определяли концентрацию простагландина E2 и мелатонина. В результате ОДС происходило значительное увеличение ночного диуреза на фоне повышенной почечной экскреции натрия. При этом наблюдалось отсутствие изменений концентрации антидиуретического гормона. Содержание мелатонина и простагландина E2 в моче до и после эксперимента достоверно различались. Гемодинамические изменения характеризовались у обследуемых пациентов отсутствием ночного снижения артериального давления, увеличением скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, увеличением клиренса креатинина. Авторы пришли к выводу, что полное лишение сна приводит к нарушению физиологических механизмов поддержания водного баланса, которое проявляется повышенной ночной мочепродукцией и ноктурией.

Было также доказано, что у больных с учащённым ночным мочеиспусканием на фоне пониженной концентрации мелатонина происходит увеличение следующих показателей в ночное время суток:

уровней катехоламинов, артериального натрийуретического полипептида, артериального давления и объёма мочи. Эти результаты подтверждают, что ноктурия является полиэтиологичным состоянием, которое возникает, в том числе из-за расстройства сна, вызванным дефицитом мелатонина.

\* \* \*

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений, что диагностика и лечение СНМП являются междисциплинарной проблемой. Большинство специалистов в качестве основных задач ведения данной категории больных указывают на необходимость улучшения качества их жизни, облегчение симптоматики и профилактику осложнений данной патологии. Результаты работ по изучению и идентификации наиболее важных факторов риска прогрессирования СНМП, проведенных в последние годы, не дали окончательного ответа на вопрос – какие факторы риска прогрессирования болезни являются предикторами выбора того или иного способа лечения. В то же время по данным ряда клинических исследований показано, что комбинированная терапия этой патологии обладает высокой эффективностью, хотя окончательного подхода к обоснованию и выбору алгоритма лечения больных СНМП до настоящего времени не выработано. Все это определяет необходимость проведения тщательного анализа результатов сравнительной оценки применения комбинированной терапии в лечении данной категории больных, а по его результатам - модификации используемых схем лечения. Решению этих задач и посвящено наше исследование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация (дизайн) исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клиники урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В рамках проведенного исследования было выполнено обследование больных СНМП/ДГПЖ, при этом проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, регламентированных Министерством здравоохранения Российской Федерации и представленных в рекомендациях различных отечественных и зарубежных урологических ассоциаций.

В работе отражены результаты обследования и лечения 389 мужчин, которые с 2013 по 2016 гг. получали специализированную помощь в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с диагнозом ДГПЖ.

Критерии включения в исследование:

- наличие обструктивной симптоматики;
- значение суммы баллов I-PSS более 8;
- объем предстательной железы менее 40 см<sup>3</sup>.

Критерии невключения в исследование:

- ДГПЖ II-III стадии;
- онкологические и воспалительные заболевания предстательной железы, мочевого пузыря, верхних мочевых путей;
- другие заболевания мочеполовой системы, вызывающие расстройства мочеиспускания, в том числе нейрогенная дисфункция мочевых путей, инконтиненция, камни мочевого пузыря;
- ХБП;
- СД-I и II типа в фазе суб- и декомпенсации;



- ХСН II-III стадии;
- органические и функциональные заболевания ЦНС, приводящие к бессоннице, на момент обращения.

Целью первого этапа настоящей работы явилась оценка клинических, инструментальных и лабораторных исследований 171 больного СНМП/ДГПЖ, получавших ранее лечение по поводу основного диагноза, после которого не было отмечено выраженного положительного эффекта в отношении эпизодов ночного мочеиспускания. При этом были сформированы две группы участников в зависимости от ведущей дизурической симптоматики – обструктивной или ирритативной.

Помимо изучения соматического статуса мужчин, на первом этапе исследования выполнялась комплексная оценка причин рефрактерного ночного мочеиспускания, при этом осуществляли расчет индексов расстройств мочеиспускания.

Полученные данные сопоставляли с сопутствующим диагнозом пациентов страдающих СНМП/ДГПЖ, после чего врачом-урологом были даны рекомендации о необходимости наблюдения у специалистов других областей медицины – кардиолога, нефролога, оториноларинголога, невролога.

На втором этапе было проведено лечение и наблюдение в течение 6 месяцев 218 пациентов с рефрактерной ноктурией, которые удовлетворяли требованиям критериев включения-невключения в исследование. При этом была произведена сравнительная оценка стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ и комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением альфа-адренолитиков с залеплоном у 103 больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией.

Также осуществляли сравнительную оценку стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с использованием М-

холиноблокатора и комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением М-холиноблокатора с залеплоном у 115 больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией.

103 пациента, получавших альфа-адренолитики, были разделены на 2 группы:

группа 1 (сравнения) - 45 пациентов группы сравнения, которые получали только альфа-адренолитики;

группа 2 (основная) - 58 больных, которые получали альфа-адренолитическую терапию в сочетании со снотворным средством.

В течение 6 месяцев была произведена сравнительная оценка стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с использованием М-холиноблокатора и комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением М-холиноблокатора с залеплоном у 115 больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией, которые были разделены на 2 группы:

группа 1 (сравнения) - 47 пациентов группы сравнения, которые получали только М-холиноблокаторы;

группа 2 (основная) - 68 больных, которые получали М-холиноблокаторы в сочетании со снотворным средством.

Все медицинские вмешательства осуществлялись после подписания каждым пациентом информированного согласия на участие в исследовании, утвержденного комитетом по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 139 от 16.07.2013 г.).

Этапы исследования представлены на рисунке 2.1.

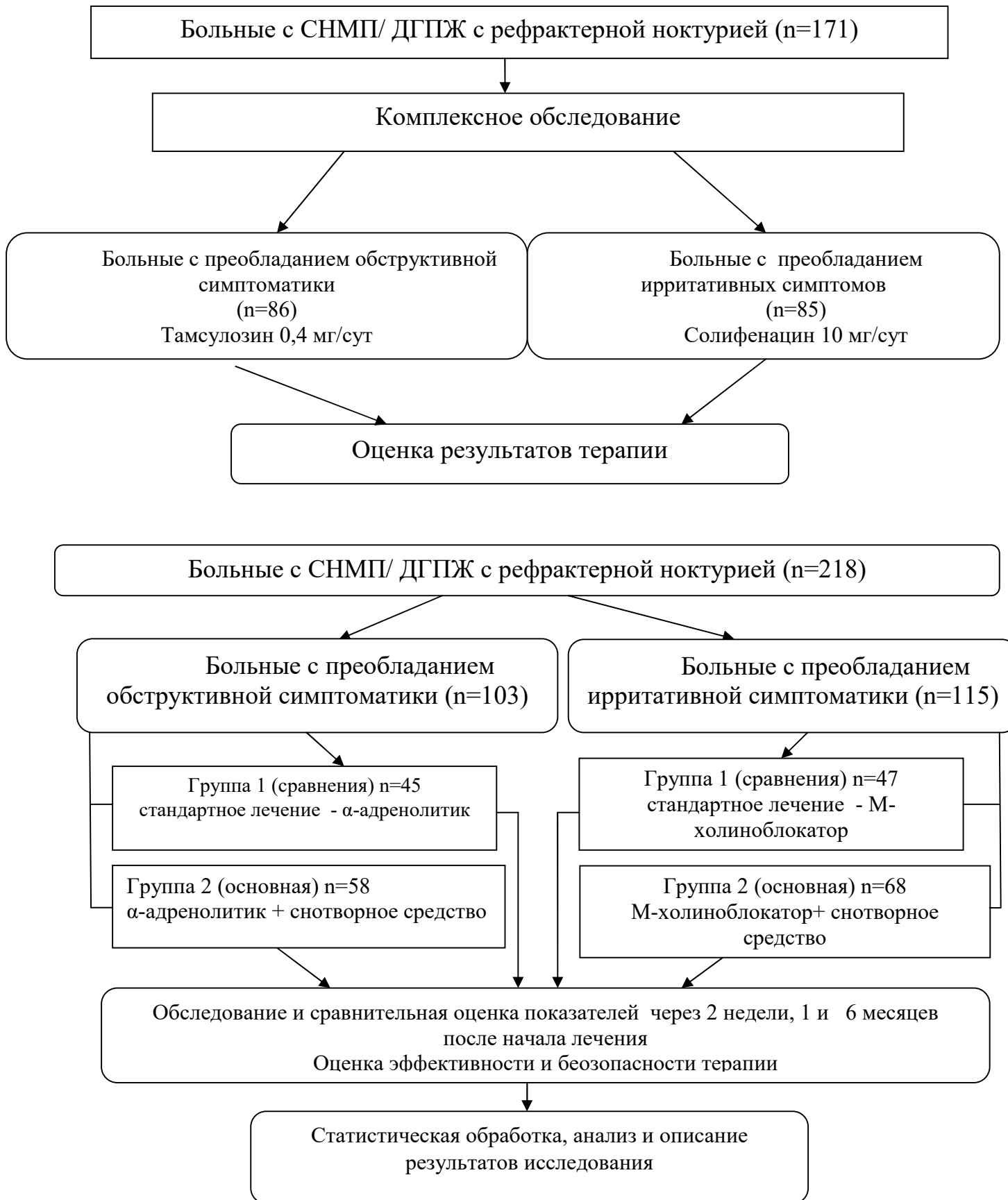


Рисунок 2.1 Дизайн исследования

## 2.2. Методы обследования и наблюдения больных, комплексная оценка дизурии

Диагностические мероприятия проводили согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2013) и Международного комитета по вопросам удержания мочи (ICS, 2002). Степень тяжести СНМП оценивали при помощи международной системы оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (I-PSS) (рисунок 2.2) и опросника оценки качества жизни больных с ноктурией (N-QoL) (рисунок 2.3).

Шкала IPSS	никогда	реже, чем 1 раз в неделю	реже, чем в половине случаев	примерно в половине случаев	чаще, чем в половине случаев	почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
Суммарный балл по IPSS						
Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	прекрасно	0	неудовлетворительно		4	
	хорошо	1	плохо		5	
	удовлетворительно	2	очень плохо		6	
	смешанное чувство	3				

Рисунок 2.2 Опросник «Международная система оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы»

	прекрасно	хорошо	удовлетворительно	смешанные чувства	неудовлетворительно	плохо	очень плохо
Если частые ночные мочеиспускания остались бы с Вами до конца жизни, как вы это оцениваете?	0	1	2	3	4	5	6

Рисунок 2.3. Анкета «Международная суммарная оценка симптомов заболеваний предстательной железы (I-PSS) и качество жизни вследствие ноктурии (N-QoL)»

В течение 3-5 суток все участники заполняли дневник мочеиспускания (рисунок 2.4).

#### ДНЕВНИК МОЧЕИСПУСКАНИЙ.

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
 Пол: \_\_\_\_\_ Дата заполнения: \_\_\_\_\_ Страница дневника за данные сутки: \_\_\_\_\_

Время в 24 часовом формате	Объем выпущенной мочи (мл)	Был ли у вас эпизод непроизвольного выделения мочи (да, нет)	Сколько мочи выделилось во время этого эпизода (немного, среднее, много)	Смена прокладки (да, нет)	Активность при подтекании (кашель, бег и т.д. или в покое)	Нестерпимый позыв и его степень по шкале от 1 до 3*	Выпито жидкости (мл)
Всего:							

Рисунок 2.4. Дневник мочеиспускания

При помощи данного опросника производили оценку количества эпизодов мочеиспускания и выраженности недержания мочи. Также анализировали показатели водного баланса по количеству выпитой и выделенной жидкости за сутки.

Суточная полиурия определялась как объём выделенной мочи из расчета  $>40$  мл/кг/сут. Ночную полиурию оценивали по отношению дневного мочеобразования к суточному  $>33\%$ . Ноктурия расценивалась как необходимость прерывания сна с целью опорожнения мочевого пузыря 1 и более раз за ночь.

Полученные в ходе работы результаты заполнения дневника мочеиспускания, а также расчёт индексов расстройств мочеиспускания позволили объективно оценить физиологическую ёмкость мочевого пузыря, суточное и ночное мочеобразование, степень тяжести ночной полиурии и учащённого мочеиспускания как в ночное время, так и за сутки. Кроме того, при помощи вышеуказанных показателей осуществляли дифференциальную диагностику этиологических факторов ноктурии.

Индекс ночной полиурии (Nocturnal polyuria index,  $NP_i$ ) рассчитывали при помощи формулы:

$$NP_i = V_1/V_2, \quad (2.1)$$

где  $V_1$  – объём мочи выделенный ночью;

$V_2$  – суточный диурез.

Если значение показателя  $NP_i$  было больше 33%, то данное состояние расценивали как ночную полиурию. При пограничных значениях (колебания  $\pm 5\%$ ) в работе были использованы дополнительные критерии: ночной объём мочи более 6,4 мл/кг за весь период сна.

Расчёт индекса ноктурии (Nocturia index -  $N_i$ ) производили по формуле:

$$N_i = V_1/ V_2, \quad (2.2.)$$

где  $V_1$  – объём мочи выделенный ночью;

$V_2$  – максимальный объём мочеиспускания за сутки.

При величине  $N_i$  более 1 количество мочи, выделенной больным за ночь, превосходило максимально выделенный объём мочи за одно мочеиспускание в течение суток. При данном значении показателя ноктурия может быть обусловлена повышенным ночным мочеобразованием, снижением ночной ёмкости мочевого пузыря, а также сочетанием вышеописанных патологических состояний. Таким образом, одновременное повышение значения ИНП (более 35%) и ИН (более 1) позволяло предполагать, что учащённое ночное мочеиспускание у пациента связано с ночной гиперпродукцией мочи.

Предполагаемое число ночных мочеиспусканий ( $N_{\pi}$ ) рассчитывали по формуле:

$$N_{\pi} = N_i - 1 \quad (2.3)$$

Индекс ночного объёма мочевого пузыря (Nocturnal bladder capacity index -  $NBC_i$ ) рассчитывали следующим образом:

$$NBC_i = N_p - N_{\pi} \quad (2.4)$$

где  $N_p$  – реальное число ночных мочеиспусканий, рассчитанное по дневнику мочеиспускания.

При  $NBC_i \geq 0$  ночная ёмкость мочевого пузыря не соответствовала максимально выделенному количеству мочи. Данное значение интерпретировали как снижение физиологической ёмкости мочевого пузыря в ночное время суток.

Смешанная форма ноктурии верифицировалась при одновременном повышении показателей  $NBC_i$ ,  $N_i$ , а также  $NP_i$ .

Проводили анализ крови на определение уровня ПСА, при этом значение от 0 до 4 нг/мл являлось показателем нормы. Для успешного выполнения данного анализа необходимо обеспечить ряд условий с целью исключения ложноположительного результата. Суть в том, что исследование уровня ПСА проводится либо через 5 суток после выполнения ТРУЗИ, массажа предстательной железы и пальцевого ректального исследования, либо до осуществления вышеуказанных манипуляций. Вторым условием является тот факт, что существует ряд вмешательств, выполнению которых, должно предшествовать определение уровня ПСА. К данным манипуляциям относятся: биопсия и трансуретральная резекция предстательной железы, уретроцистоскопия и уродинамическое исследование, а также магнитно-резонансная томография с использованием эндоректальной катушки.

Повышение уровня ПСА более 4,0 нг/мл, а также неоднозначные изменения ультразвуковой картины и пальпаторная трансформация предстательной железы вне зависимости от показателя ПСА являются показанием к биопсии.

Оценку качества сна производили при помощи Афинского опросника бессонницы (Athens Insomnia Scale - AIS), представленного на рисунке 2.5.



**1. Испытываете ли вы трудности засыпания (от момента нахождения в кровати при выключение света)?**

- |                     |                             |
|---------------------|-----------------------------|
| 0 - Нет.            | 2 – Значительные трудности. |
| 1 – Незначительные. | 3 – Не могу уснуть совсем.  |

**2. Пробуждения в течение сна.**

- |                     |                             |
|---------------------|-----------------------------|
| 0 - Нет.            | 2 – Значительные трудности. |
| 1 – Незначительные. | 3 – Не могу уснуть совсем.  |

**3. Пробуждения ранее планируемого времени.**

- |            |   |
|------------|---|
| 0 – Нет.   | 2 – Часто.                              |
| 1 – Редко. | 3 – Очень часто, не могу уснуть совсем. |

**4. Удовлетворены ли Вы продолжительностью сна.**

- |                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| 0 – да, полностью.      | 2 – Смешанные чувства.    |
| 1 – Скорее да, чем нет. | 3 – Нет, не удовлетворён. |

**5. Общее качество сна (вне зависимость от продолжительности)**

- |               |                         |
|---------------|-------------------------|
| 0 – Отличное. | 2 – Удовлетворительное. |
| 1 – Хорошее.  | 3 – Плохое              |

**6. Ощущение благополучия в течение дня.**

- |                   |                  |
|-------------------|------------------|
| 0 – Всегда.       | 2 – Иногда.      |
| 1 – Почти всегда. | 3 – Отсутствует. |

**7. Удовлетворены ли Вы своей повседневной активностью?**

- |                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| 0 – да, полностью.      | 2 – Смешанные чувства.    |
| 1 – Скорее да, чем нет. | 3 – Нет, не удовлетворён. |

**8. Сонливость в течение дня**

- |                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| 0 – Всегда.         | 2 – Умеренная.  |
| 1 – Незначительная. | 3 – Выраженная. |

**Рисунок 2.5. Афинский опросник бессонницы**

Сумма баллов 5-11 интерпретировалась как легкая форма, 12-16 баллов – умеренная и 17-24 определялась как тяжелая форма бессонницы.

Основным принципом проведения трансректальной мультифокальной пункционной биопсии являлась её системность. Полученные гистологические материалы обозначали согласно стороне забора и локализации в пределах доли простаты. Вмешательство проводили под ультразвуковым контролем с использованием УЗ-аппаратов с ректальными датчиками (частота 7,5 МГц), биопсийной иглы «Bard Magnum» 18G и биопсийных пистолетов фирм «Bard» и «Magnum-2,5».

При проведении трансуретральной резекции предстательной железы было выполнено морфологическое исследование ткани предстательной

железы в патологоанатомическом отделении с целью исключения злокачественного процесса. Данное оперативное вмешательство осуществлялось при использовании резектоскопа «Karl Storz» с применением миорелаксантов под спинальной анестезией.

При пальцевом ректальном исследовании пальпировалась задняя поверхность предстательной железы с целью оценки формы, консистенции, размера, плотности, симметричности, однородности тканей, наличия срединной борозды, мобильности стенки прямой кишки над железой и болезненности. Пальпируемые узелки, уплотнения, асимметрии, рельефность и неоднородность тканей расценивались как подозрение на злокачественные изменения предстательной железы.

УЗ-исследование верхних мочевых путей, мочевого пузыря и предстательной железы было выполнено с использованием ультразвуковых аппаратов «TOSHIBA-220 А» (Япония) и «Siemens Sienna» (Германия). В ходе исследования были получены данные об объёме мочевого пузыря, остаточной мочи и простаты (см<sup>3</sup>).

Целью магнитно-резонансной томографии с применением эндоректальной катушки являлась оценка зонального строения простаты, выявление наличия злокачественных и/или иных патологических изменений, оценка состояния регионарных лимфатических узлов. Данное исследование проводили на магнитно-резонансном томографе Siemens («Magnetom Sonata», Германия).

При выполнении цистоскопии осуществляли оценку проходимости уретры, ёмкости мочевого пузыря и наличия остаточной мочи. Исключали патологические изменения простатического отдела мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Особое внимание уделяли оценке окраски слизистой, состояния мочепузырного треугольника, сосудистого рисунка, наличию различных патологических изменений.

При наличии показаний выполняли биопсию стенки мочевого пузыря под внутривенным наркозом. Вышеуказанные манипуляции проводили с использованием смотровых и операционных цистоскопов «Karl Storz» и «Richard Wolf» (Германия).

Больным с нейрогенными нарушениями нижних мочевых путей выполнялось комплексное уродинамическое исследование с использованием системы «Delphis IP» Laborie (Канада). Накануне вечером либо за 2 часа перед манипуляцией пациенты принимали антибактериальный препарат. При наличии обстипации выполнялась очистительная клизма. После подготовительных мероприятий больного помещали в урогинекологическое кресло, где в мочевой пузырь был введён двухпросветный пузырьный катетер 6 Ch, при этом в прямую кишку помещали ректальный двухпросветный баллон-катетер. Далее проводили цистометрию наполнения при скорости вливания 25 мл/мин. При возникновении первого и нормального позыва к опорожнению мочевого пузыря производили регистрацию объёма, вызвавшего данный позыв. Также осуществляли запись детрузорной кривой при наполнении и проведении провокационных проб.

Оценку максимальной скорости и времени мочеиспускания, а также тип урофлоуметрической кривой и объём выделенной мочи осуществляли на аппарате «Uroclin 1000» Medtronic (США).

Выделительную и концентрационную (суммарная и отдельная) функции почек оценивали на основании показателей скорости клубочковой фильтрации, концентрации содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови, данных пробы Зимницкого, оценки относительной плотности мочи, результатов экскреторной урографии и нефросцинтиграфии.

По формуле Cockcroft-Gault проводили расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

$$\text{СКФ} = 1,228 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)} \quad (2.6)$$

Уровень СКФ 90 мл/мин был принят за нижнюю границу нормы. При этом снижение СКФ до 60-89 мл/мин расценивали как лёгкое, 30-59 мл/мин – как умеренное, 15-29 мл/мин – как значительное снижение концентрационной способности почек. Возрастной нормой для пожилых лиц (60 лет и старше) без предрасположенности к развитию хронической болезни почек является показатель СКФ в пределах 60–89 мл/мин.

При выполнении пробы Зимницкого пациент осуществлял сбор 8 порций мочи в отдельные ёмкости через каждые 3 часа в течение суток. При этом в каждой собранной порции проводилась оценка количества и удельного веса мочи, расчёт суточного диуреза на основе суммирования всех порций мочи и сравнение его с количеством выпитой жидкости. Удельный вес послужил основой для определения диапазона колебаний плотности мочи.

В день проведения пробы пациент принимал не менее 1,5 л жидкости. В качестве уровней нормы рассматривали: выделение с мочой 70-80% от выпитой за сутки жидкости; соотношение дневного диуреза к ночному 1/3 – 2/3; плотность мочи, в том числе в одной из порций, не менее 1,020 - 1,022; колебания объёма мочи в отдельных порциях от 50 до 400 мл и удельного веса мочи от 1,005 до 1,028.

При наличии таких признаков как:

равное соотношение либо преобладание ночного диуреза над дневным, одинаковое количество мочи в отдельных порциях,

отсутствие разброса показателей удельного веса мочи в течение суток судили о нарушении выделительной и концентрационной функции почек и возможном наличии почечной недостаточности.

Подготовку к проведению экскреторной внутривенной урографии осуществляли путём опорожнения мочевого пузыря и постановки очистительной клизмы. С целью контрастирования верхних мочевых путей вводили ионное средство тразограф 76% 40-60 мл и неионные контрастные препараты омнипак-300 и ультравист-300 по 50 мл. Данное исследование проводили на рентгеноурологическом комплексе «UROSCOP» Access (Siemens, Германия). Снимки были выполнены в горизонтальном положении тела на 7, 15 и 25 минутах, отсроченные снимки выполняли через 1-2 ч. При оценке результатов исследования использовали степень и время контрастирования верхних мочевых путей. При достаточном и своевременном выведении контрастного препарата функция рассматривалась как сохранённая, при замедлении и уменьшении контрастирования – как сниженная. Выраженная почечная недостаточность являлась противопоказанием к проведению экскреторной урографии.

При помощи внутривенного введения радиоактивных изотопов осуществляли функциональную визуализацию почек путём получения изображения гамма-камерой. Данный метод исследования известен как динамическая нефросцинтиграфия. Для его проведения был использован однофотонный эмиссионный компьютерный томограф «E. cam Signature» (с двумя детекторами) производства Siemens (Германия). В качестве радиоактивного изотопа применяли радиофармпрепарат диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (ДТПА), меченный  $^{99m}\text{Tc}$ . Это динамическое исследование позволило оценить функциональное состояние почек, в том числе каждого органа в отдельности. В ходе выполнения исследования также определяли скорость и объём почечного кровотока, основываясь на визуализации почечной паренхимы, активно депонирующей радиоактивное вещество. Через 3-5 мин после введения вещества отмечалась визуализация депонирования радиофармпрепарата, спустя 6-7 мин контрастность паренхимы уменьшалась, вещество заполняло чашечно-

лоханочную систему, и на 11-15 мин контрастировался мочевой пузырь. В результате математической обработки динамика активности радиоиндикатора была представлена в виде ренограмм. Также производился расчёт показателей регионарных и отдельных почечных клиренсов. Длительность данного исследования составила не более 1 ч. Тотальное или регионарное уменьшение плотности накопления радиофармпрепарата паренхимой почки, замедление выведения, а также комбинация данных нарушений служили признаками снижения выделительной и накопительной функции почек.

В комплексе лабораторных методов выполняли клинический анализ крови (определение количества эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина, расчёт лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов по общепринятой методике), оценку уровней креатинина и мочевины плазмы крови. Проводили общий анализ мочи с микроскопией осадка, бактериологический анализ мочи с верификацией микроорганизмов, определение их титра и чувствительности к антибактериальным средствам. Оценивали наличие гематурии, протеинурии, лейкоцитурии, бактериурии и т.д. Бактериурия устанавливалась при концентрации патогенов более  $10^3$  КОЕ/мл. Микроскопию секрета простаты и трёхстаканную пробу выполняли только по показаниям.

Для количественного определения 6-сульфатоксимелатонина в моче методом иммуноферментного анализа использовали набор «BÜHLMANN ELISA» (Швейцария). 6-сульфаоксимелатонин – основной метаболит гормона шишковидной железы, являющийся сульфатированным производным мелатонина в моче. В печени происходит синтез активного метаболита в результате гидролиза мелатонина, после чего данное вещество экскретируется с мочой.

Чувствительность метода составила 1,6 нг/мл, при этом диапазон измерения был равен 1,6 - 100 нг/мл. Материалом для определения

активного метаболита мелатонина послужил первый утренний образец мочи пациента.

### 2.3. Характеристика медикаментозной терапии больных с симптомами нижних мочевых путей

В работе использовали лекарственные препараты, рекомендуемые как для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и для коррекции бессонницы, зарегистрированные на территории Российской Федерации.

Тамсулозин является препаратом, используемым для лечения уродинамических нарушений и проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Фармакологическое действие включает в себя селективное ингибирование постсинаптических  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов гладких мышц предстательной железы, простатической части уретры и шейки мочевого пузыря. В результате происходит расслабление гладких мышц данных анатомических образований, которое приводит к улучшению оттока мочи, тем самым устраняются обструктивные симптомы.

Лечебное действие проявляется через 14 дней от начала курса. Вследствие того, что тамсулозин менее выраженно блокирует  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторы гладких мышц сосудов, влияние препарата на системное артериальное давление является незначительным. В нашей работе использовали таблетки с модифицированным высвобождением по 0,4 мг 1 раз в сутки утром после еды.

Части пациентов, включенных в исследование, был назначен специфический конкурентный блокатор мускариновых холинорецепторов  $M_3$ -подтипа – солифенацин. Данный препарат является селективным и не действует на рецепторы других подтипов. Фармакологическое действие заключается в снижении тонуса гладких мышц мочевого пузыря и

мочевыводящих путей. При этом происходит коррекция поллакиурии и ургентной симптоматики нижних мочевых путей. Больные принимали препарат в таблетированной форме, покрытой пленочной оболочкой по 10 мг 1 раз в сутки.

Для устранения сопутствующей бессонницы использовали залеплон - снотворное средство небензодиазепиновой структуры (класс пиразолопиримидинов). Действие препарата заключается в селективном связывании с  $\omega_1$ -подтипом бензодиазепиновых рецепторов альфа-субъединицы макромолекулярного ГАМК<sub>A</sub>-комплекса. В результате происходит повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к медиатору и открытие ионнофорных хлорных каналов, в конечном итоге приводящее к гиперполяризации синаптической мембраны и увеличению торможения в ЦНС. Обладает снотворным и седативным действием. В работе данное лекарственное средство применялось в капсульной форме по 5 мг непосредственно перед сном через 2 часа после еды.

#### 2.4. Критерии эффективности и безопасности антиинсомнической фармакотерапии

Эффективность антиинсомнического препарата оценивали при помощи Афинского опросника бессонницы. Критериями эффективности залеплона послужила нормализация архитектуры сна, которая включала в себя: быстрое засыпание, отсутствие пробуждений в течение ночи, удовлетворительную продолжительность и высокую степень субъективной оценки сна.

Также производили оценку уровней метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина мочи, при этом критерием эффективности являлось



увеличение показателя экскреции 6-оксиМТ по сравнению со значениями до начала терапии.

Безопасность данного способа терапии основывалась на оценке самочувствия и удовлетворённости пациентов, при этом изучали частоту и структуру побочных эффектов применения препарата. Специфические побочные эффекты применения залеплона выявляли путем сбора жалоб, проведения осмотра, измерения пульса и артериального давления

## 2.5. Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США).

Исходя из основных задач работы в процессе медико-статистического исследования была произведена сравнительная оценка объективных показателей (результатов обследования), а также частот клинических проявлений (признаков). Для непрерывных величин рассчитывали среднеарифметические значения переменных ( $x_{cp}$ ). Оценку ошибок выборочных  $x_{cp}$  дополняли расчётами среднеквадратических ошибок средних арифметических значений переменных ( $m_{x_{cp}}$ ), а также расчетом 95%-ного доверительного интервала истинного значения среднеарифметических значений ( $x_{cp} \pm t \times m_{x_{cp}}$ ).

Распределение значений количественных показателей оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью метода Шапиро-Уилка. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок, предварительно оценивая равенство дисперсии с помощью

критерия Ливена. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения проводили сравнение групп по непараметрическому критерию Манна-Уитни, при оценке показателей связанных выборок применяли критерий Вилкоксона.

Для категоризованных данных рассчитывали частотные характеристики. С целью проверки статистической гипотезы о значимости различий категоризованных (качественных) переменных в группах использовали аппарат непараметрической статистики, а именно критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Различия, как для непрерывных, так и для категоризованных величин, считались достоверными, если рассчитанные критерии (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона,  $\chi^2$  Пирсона) были меньше табличных значений или равны им для уровня значимости  $\alpha \leq 0,05$ .

Для определения наличия количественной характеристики выраженности и значимости взаимосвязи между изменениями характеристик мочеиспускания, качества жизни больных с СНМП и инсомнии был выполнен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

### ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НОКТУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Оценка результатов стандартной консервативной фармакотерапии, рекомендуемой современными отечественными и зарубежными методическими указаниями, была выполнена на основании результатов обследования 171 больного с ДГПЖ и ноктурией. На основании выраженности проявлений ведущих симптомов расстройства мочеиспускания пациенты были распределены в 2 группы.

В первую группу были включены 86 пациентов, у которых клиническая картина характеризовалась преобладанием обструктивных симптомов, обусловленных гиперактивностью альфа-1-адренорецепторов, и, как следствие - сокращением гладкой мускулатуры простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря.

Критерием включения в исследования явились:

- наличие обструктивной симптоматики;
- значение суммы баллов I-PSS более 8;
- объем предстательной железы менее 40 см<sup>3</sup>.

Пациентам данной группы назначался тамсулозин 0,4 мг/сут с целью ингибирования стимуляции альфа-1-адренорецепторов нижних мочевых путей.

Для больных, включенных во вторую группу (n=85) было характерно преимущественное наличие ирритативной симптоматики, проявляющейся в виде учащённого мочеиспускания на фоне сниженной физиологической ёмкости мочевого пузыря. Ведущим звеном патогенеза заболевания у этого контингента пациентов явилась гиперстимуляция М-холинорецепторов мочевого пузыря вследствие различных типовых патологических процессов (ишемия и, как следствие, гипоксия органов малого таза, возрастной андрогенный дефицит и др.).

Критериями включения пациентов во вторую группу явились:

- ирритативный генез ноктурии по данным дневника мочеиспускания;
- сумма баллов I-PSS от 8 до 25.

Этим больным назначали солифенацин в дозе 10 мг/сут.

Результаты терапии были оценены до начала лечения, через 3 и 6 месяцев.

### 3.1. Результаты альфа-адренолитической терапии ДГПЖ/СНМП

Результаты оценки эффективности применения альфа-адренолитического препарата в лечении СНМП представлены в таблице 3.1. У больных с обструктивными симптомами наблюдалось уменьшение общего количества баллов I-PSS (с  $16,8 \pm 2,9$  до  $9,3 \pm 1,5$ ), общего числа дневных мочеиспусканий (с  $7,6 \pm 1,4$  до  $5,2 \pm 0,7$ ), объёма остаточной мочи (с  $66 \pm 13$  до  $21 \pm 15$  мл) и числа императивных позывов (с  $1,5 \pm 0,8$  до  $0,7 \pm 0,2$ ). Кроме этого, отмечено увеличение объёма максимального мочеиспускания за сутки (с  $357 \pm 14$  до  $441 \pm 10$  мл), максимальной скорости мочеиспускания (с  $12,7 \pm 0,6$  до  $18,1 \pm 1,2$  мл/с). Изменения всех вышеперечисленных показателей были значимыми ( $p < 0,05$ ) спустя 3 и 6 мес по сравнению с исходными уровнями.

Не было выявлено значимых различий после проведения 6-месячной терапии альфа-адреноблокаторами относительно уровней до лечения показателей объёма предстательной железы, а также шкалы N-QoL.

Таблица 3.1

Динамика показателей дизурии на фоне терапии альфа-адреноблокаторами (n=86)

Показатели	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
I-PSS, баллы	16,8±2,9	11,9±2,6*	9,3±1,5*
N-QoL, баллы	4,4±0,9	3,4±0,4	3,5±0,8
Число дневных мочеиспусканий	7,6±1,4	7,4±0,8	5,2±0,7*
Число ночных мочеиспусканий	3,4±1,4	2,4±0,6	2,5±0,4
Число императивных позывов	1,5±0,8	1,0±1,5	0,7±0,2
Объём максимального мочеиспускания за сутки, мл	357±14	412±12*	441±10*
Объём остаточной мочи, мл	66±13	30±14*	21±15*
Объём простаты, см <sup>3</sup>	43±7,5	42±7,7	42±6,5
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	12,7±0,6	16,5±0,8*	18,1±1,2*

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателем до лечения ( $p<0,05$ ) по критерию Вилкоксона

Отсутствие лечебного эффекта - рефрактерность - проявлялась незначительным снижением показателя частоты ночных мочеиспусканий (с 3,4±1,4 до 2,5±0,4 раз за ночь) и показателя шкалы N-QoL, что было отмечено у 69 (80%) пациентов (рисунок 3.1).

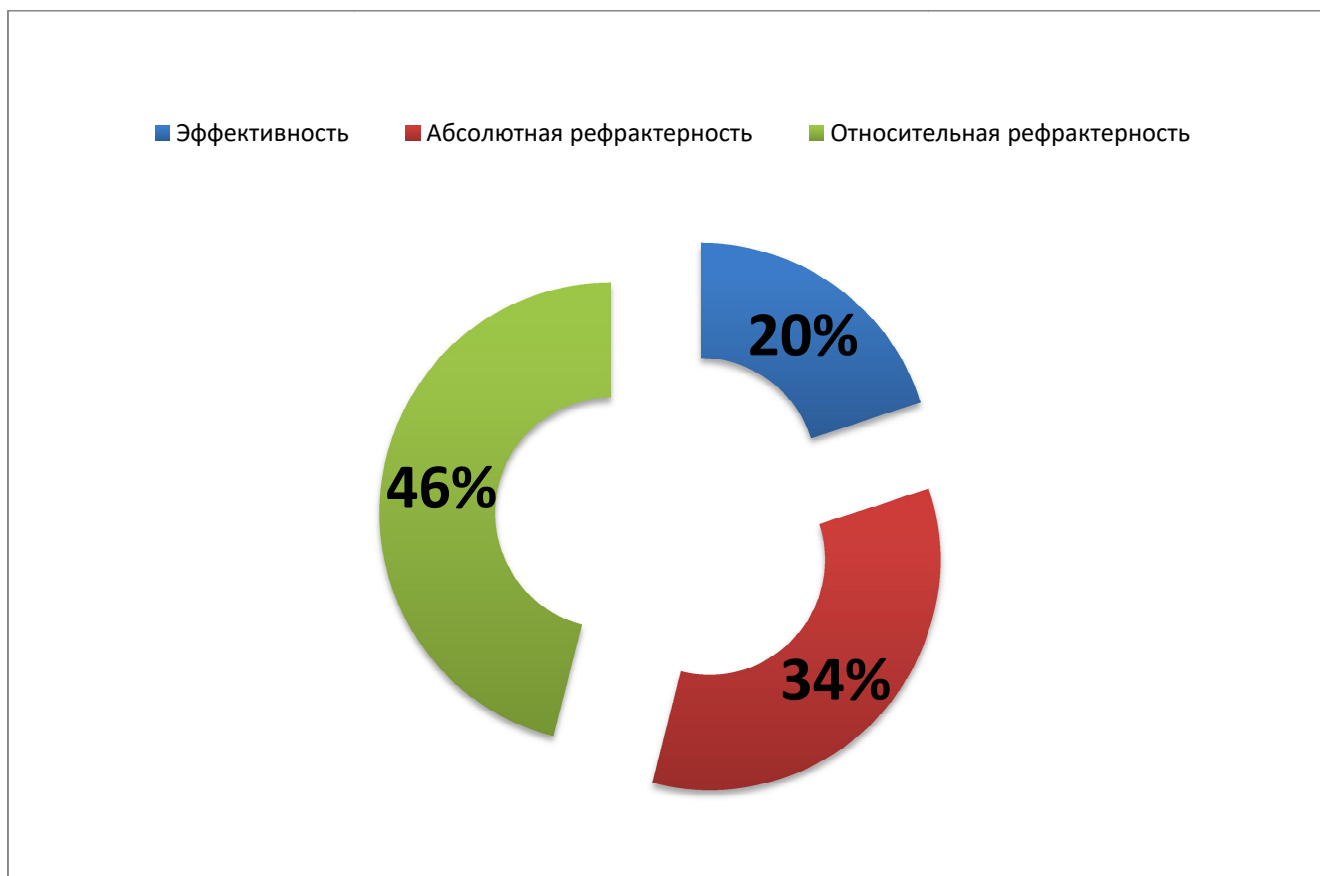


Рисунок 3.1 Распределение больных с СПМП/ДГПЖ по эффективности терапии noctурии альфа-адреноблокатором

Среди 69 пациентов, которые оказались устойчивыми к консервативной терапии noctурии, у 29 (34%) больных наблюдалась абсолютная рефрактерная форма учащённого ночного мочеиспускания, при этом значение показателя noctурии не изменялось относительно исходного уровня, в 40 (46%) случаев была отмечена лишь тенденция ( $p > 0,05$ ) к снижению эпизодов ночных микций.

Наличие рефрактерности к лечению, как правило, было ассоциировано с уровнем количества баллов 7-го домена опросника I-PSS («В течение последнего месяца сколько раз в среднем Вам приходилось вставать ночью, чтобы помочиться (начиная со времени, когда Вы ложились спать, и заканчивая временем, когда Вы вставали утром?»)»).

Подтверждением недостаточной эффективности тамсулозина является следующий клинический случай.

Больной П., 61 год.

Пациент был проконсультирован в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. На момент осмотра предъявлял жалобы на частое мочеиспускание в дневное и ночное время суток, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, а также наличие слабой струи мочи.

Считает себя больным около пяти лет, когда впервые появились данные симптомы. За медицинской помощью не обращался. По данным дневника мочеиспускания: объём выпитой жидкости достаточный, диурез в пределах физиологических норм. При этом наблюдается ноктурия (3 эпизода за ночь).

Сумма баллов шкалы I-PSS – 19, N-QoL – 4 балла.

Показатель ПСА сыворотки крови – 1,2 нг/мл.

По данным ПРИ: наружный сфинктер прямой кишки в норме, предстательная железа равномерно умеренно увеличена, эластичной консистенции, слизистая оболочка над железой подвижна, срединная борозда сглажена.

Заключение УЗИ: почки и мочевой пузырь без УЗ патологии, объём предстательной железы 31 см<sup>3</sup>. Qmax – 10,1 мл/сек. Показатель остаточной мочи равен 45 мл.

На основании физикальных, клинических, лабораторно-инструментальных данных сделан вывод, что у этого пациента симптомы нижних мочевых путей обусловлены гиперактивацией адренергической системы и, как следствие, возникновением обструкции. В связи с этим установлен диагноз доброкачественная гиперплазия предстательной железы I стадии и назначен тамсулозин 0,4 мг/сут в течение трёх месяцев.

По истечении вышеуказанного срока производилась оценка эффективности назначенной терапии, результатом которой явилась субъективная и объективная положительная динамика: улучшение потока мочи, уменьшение объёма остаточной мочи. Однако количество эпизодов ноктурии и показатель объёма простаты оставались без изменений. Продолжение терапии тамсулозином до 6 месяцев не позволило устранить имеющееся учащённое ночное мочеиспускание 2 и более раз за ночь. Побочных явлений терапии у данного пациента отмечено не было.

### 3.2. Оценка результатов применения солифенацина у лиц с СНМП/ДГПЖ

Вторую группу составили 85 мужчин, которые в течение полугода принимали лекарственные средства, влияющие преимущественно на ирритативный компонент дизурии. Результаты оценки эффективности лечения у данной группы пациентов представлены в таблице 3.2.

Установлено, что у этих больных наблюдалось достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) значений общего количества баллов I-PSS (с  $15,8 \pm 3,1$  до  $9,8 \pm 1,8$ ) и шкалы N-QoL (с  $5,2 \pm 0,8$  до  $4,1 \pm 0,7$ ). Отмечено также значимое снижение выраженности ирритативных проявлений ( $p < 0,05$ ), а именно числа дневных мочеиспусканий (с  $10,5 \pm 1,5$  до  $4,2 \pm 0,9$ ), количества ночных мочеиспусканий (с  $2,7 \pm 1,5$  до  $1,9 \pm 0,8$ ), числа императивных позывов (с  $3,4 \pm 1,8$  до  $1,2 \pm 0,7$ ). Выявлено увеличение объёма максимального мочеиспускания в течение суток с  $339 \pm 16$  мл до  $431 \pm 14$  мл. Объём остаточной мочи, объём предстательной железы и максимальная скорость мочеиспускания достоверно не изменились относительно исходных уровней.



Таблица 3.2

Динамика показателей дизурии на фоне терапии М-холиноблокатором (n=85)

Показатели	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
I-PSS, баллы	15,8±3,1	10,9±2,9*	9,8±1,8*
N-QoL, баллы	5,2±0,8	4,8±0,6	4,1±0,7
Число дневных мочеиспусканий	10,5±1,5	6,7±0,7*	4,2±0,9*
Число ночных мочеиспусканий	2,7±1,5	1,5±0,7	1,9±0,8
Число императивных позывов	3,4±1,8	2,6±1,4	1,2±0,7*
Объём максимального мочеиспускания за сутки, мл	339±16	402±12	431±14*
Объём остаточной мочи, мл	38±16	36±17	37±12
Объём простаты, см <sup>3</sup>	41±6,5	42±6,7	41±6,8
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	12,7±0,6	13,2±0,7	13,5±1,1

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателем до лечения ( $p<0,05$ ) по критерию Вилкоксона

У пациентов данной группы было также отмечено значимое снижение ( $p<0,05$ ) количества эпизодов ночного мочеиспускания (с  $2,7\pm1,5$  до  $1,0\pm0,8$  раз за ночь), но при этом у 67 (78%) мужчин ирритативная симптоматика оставалась без изменений. Среди них у 23 (27%) пациентов наблюдалась абсолютная устойчивость к приёму препарата, а у 42 (49%) была выявлена частичная резистентность к медикаментозной терапии (рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 Распределение больных с СПМП/ДГПЖ по эффективности М-холинолитической терапии учащенного ночного мочеиспускания

Рефрактерность к лечению сочеталась, как правило, с высоким уровнем показателя 7-го домена опросника I-PSS («В течение последнего месяца сколько раз в среднем Вам приходилось вставать ночью, чтобы помочиться (начиная со времени, когда Вы легли спать, и заканчивая временем, когда Вы вставали утром?»)).

Приводим следующий случай из практики для демонстрации недостаточной эффективности терапии М-холиноблокаторами СНМП/ДГПЖ.

Пациент В., 66 лет.

Наблюдался в клинике урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по поводу жалоб на частое мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и наличия слабой струи мочи. Вышеуказанные симптомы у данного больного имеются в течение 2 лет, по этому поводу за медицинской помощью не обращался.

Данные дневника мочеиспускания свидетельствуют о дневной поллакиурии (в среднем 10 раз) и учащённом ночном мочеиспускании (2-3 раза), а также об эпизодах императивных позывов.

Объём выпитой жидкости достаточный, диурез в пределах физиологических норм. Сумма баллов I-PSS – 18, N-QoL – 4 балла. Показатель ПСА сыворотки крови – 0,8 нг/мл.

По данным ПРИ: наружный сфинктер прямой кишки в норме, предстательная железа равномерно умеренно увеличена, эластичной консистенции, слизистая оболочка над железой подвижна, срединная борозда сглажена.

УЗ-картина: почки и мочевой пузырь без УЗ-патологии, объём предстательной железы 35 см<sup>3</sup>. Qmax – 15,1 мл/сек. Показатель остаточной мочи равен 40 мл.

На основании физикальных, клинических, лабораторно-инструментальных данных сделан вывод, что у данного пациента симптомы нижних мочевых путей вызваны гиперстимуляцией М-холинорецепторов мочевого пузыря, которые обуславливают ирритативную симптоматику за счет гиперактивности детрузора. В связи с этим установлен диагноз доброкачественная гиперплазия предстательной железы I стадии, ГАМП и назначен солифенацин 10 мг/сут в течение трёх месяцев. По истечении вышеуказанного срока производилась оценка эффективности назначенной терапии, результатом которой явилась субъективная и объективная положительная динамика в виде снижения частоты эпизодов дневного мочеиспускания, уменьшения объёма остаточной мочи. Количество эпизодов ноктурии и показатель объёма простаты оставались без изменений. Продление терапии М-холинолитиком до 6 месяцев не позволило устранить учащённое ночное мочеиспускание, величина показателя составила 2-3 раза. Побочных явлений терапии у данного пациента отмечено не было.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в результате проведения патогенетически обоснованной терапии в зависимости от преобладающих функциональных компонентов (обструктивный, ирритативный) 35 мужчин с СНМП отметили значительное улучшение состояния своего здоровья и повышение качества жизни.

136 пациентов после проведенной 6-месячной терапии не отмечали каких-либо существенных изменений количества эпизодов ночного мочеиспускания и, соответственно, качество жизни оставалось по-прежнему неудовлетворительным ( $N-QoI \geq 4$ ).

Выявленная клиническая эффективность использованного подхода к лечению СНМП, проявляющаяся устранением большей части этих симптомов у больных ДГПЖ, обусловлена дифференцированным подходом к назначению стандартной консервативной терапии. Безусловно, положительный исход лечения в значительной степени зависит от детального обследования больных с выявлением основных патофизиологических механизмов, приводящих к развитию расстройств мочеиспускания с обструктивным или ирритативным компонентом, на основе чего вырабатывается индивидуальная терапевтическая схема. Но при этом ноктурия, которая выступает в роли самого существенного беспокойства, способствующего развитию комплекса нарушений, в том числе инсомнии, сохраняется у 73% больных. Для этого проявления характерна резистентность к терапии. Данный факт послужил для нас основанием попытки определения этиологических факторов ноктурии у пациентов с ДГПЖ.

## ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСОМНИИ У ЛИЦ С РЕФРАКТЕРНОЙ НОКТУРИЕЙ

Широкая распространённость бессонницы среди лиц с ноктурией, относящихся к старшей возрастной группе, обуславливает необходимость проведения диагностических мероприятий, направленных на определение характеристик инсомнии. Общепринятые методы обследования включают оценку анамнестических данных и анкетирование. При этом использование лабораторных методов ограничено вследствие недостаточного на сегодняшний день объема информации о патофизиологических механизмах развития нарушений сна. Одним из немногих методов диагностики бессонницы является количественное определение 6-оксиМТ в образцах мочи. 6-оксиМТ - показатель циркадных профилей гормона шишковидной железы и маркер оценки суточных биоритмов. Общепринятый временной интервал ночной акрофазы (пик секреции) мелатонина приходится на 3:00 - 4:00 часа утра, однако у большинства людей максимальный показатель концентрации наблюдается от полуночи до 4:00 часов утра.

Секреция гормона эпифиза регулируется симпатической нервной системой. Время полураспада мелатонина составляет 45 мин. В связи с этим анализ крови проводится через короткие временные промежутки для установления периода продукции мелатонина. С учётом данного обстоятельства концентрацию гормона оценивают путём определения уровня его метаболита – 6-оксиМТ, поскольку до 90% мелатонина экскретируется в мочу в виде сульфата мелатонина. Концентрация 6-оксиМТ коррелирует с уровнем мелатонина в сыворотке крови в периоды сбора образцов.

#### 4.1. Оценка качества сна у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием

В обеих группах больных, которым была проведена стандартная фармакотерапия СНМП, было выполнено анкетирование при помощи опросника N-QoL, по результатам которого 36 мужчин были выведены из исследования, поскольку среднее значение показателя не превышало 3,0. Среди оставшихся 136 пациентов 10 человек не предъявляли жалоб на наличие нарушений сна и после выхода из исследования продолжили стандартную терапию СНМП/ДГПЖ. Таким образом, в процессе изучения жалоб, сбора анамнеза, а также по результатам анализа данных шкалы AIS инсомния различной степени выраженности была выявлена у оставшихся 126 больных с ноктурией.

Анализ проявлений инсомнии показал, что пробуждение в течение сна в структуре расстройств, характерных для бессонницы, было наиболее частым признаком при сравнительной оценке жалоб больных с устойчивым ночным мочеиспусканием (рисунок 4.1). Пробуждение в течение сна как наиболее существенную проблему отметили 85 (67%) пациентов. Снижение качества сна беспокоило 22 (17%) человек, 10 (9%) респондентов считали основной жалобой снижение продолжительности сна, 9 (7%) человек отметили сонливость в течение дня.

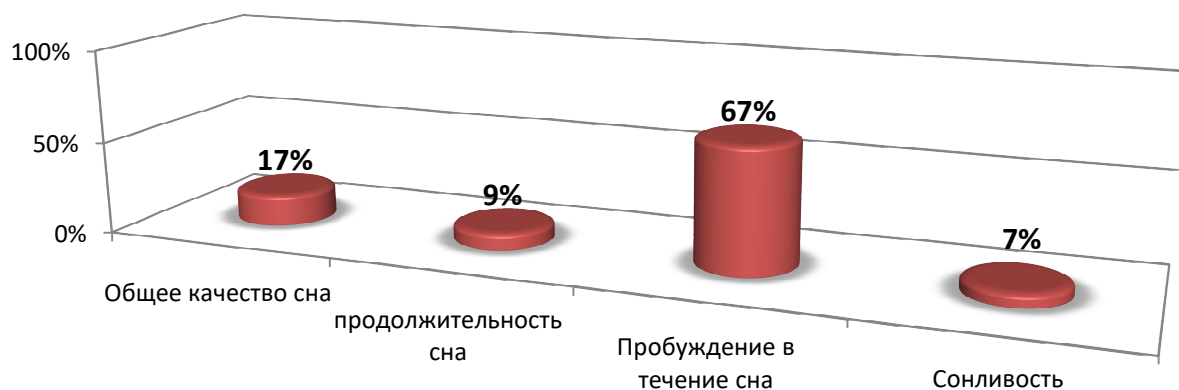


Рисунок 4.1. Структура проявлений инсомнии больных с рефрактерной ноктурией

Легкая форма инсомнии (5-11 баллов AIS) встречалась у 31 (24%) пациента, умеренная (12-16 баллов AIS) – у 51 (41%) пациента, тяжелая (17-24 баллов AIS) – у 44 (35%) больных. Таким образом, было отмечено преобладание умеренной и тяжелой формы бессонницы (рисунок 4.2).

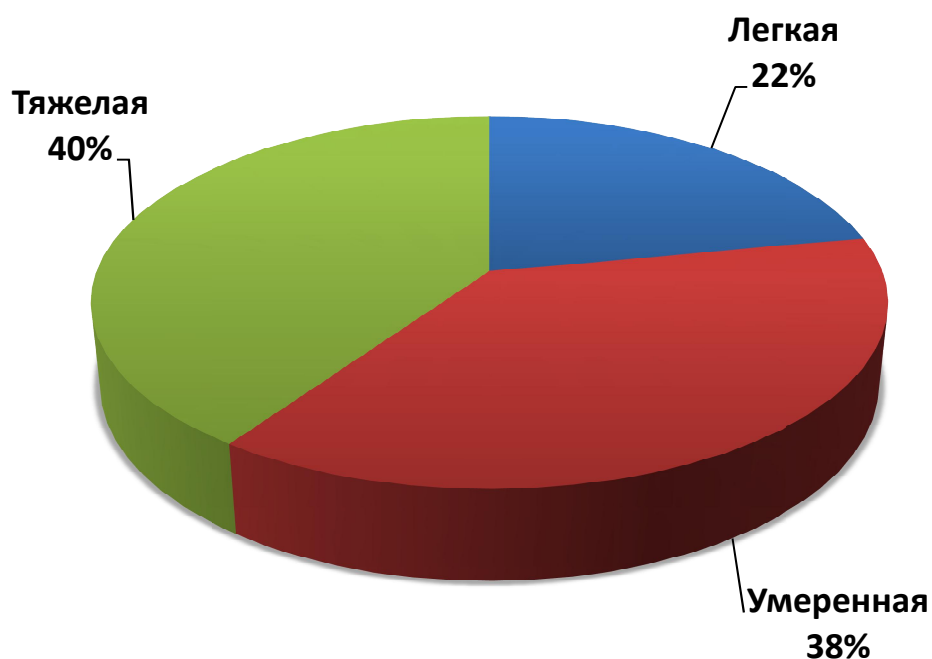


Рисунок 4.2 Распределение больных ДГПЖ и ноктурией в зависимости от степени выраженности инсомнии (n=126)

При этом ноктурия у больных являлась наиболее существенным беспокойством среди обструктивных и ирритативных расстройств мочеиспускания (рисунок 4.3). Как наиболее существенное беспокойство, ноктурию отмечали 120 (95%) пациентов с рефрактерной ноктурией и ДГПЖ. Учащённое дневное мочеиспускание беспокоило 34 (29%) мужчин. 14 (11%) человек предъявляли как основную жалобу эпизоды ургентности. Слабая струя мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, эпизоды натуживания были выявлены у 6 (5%), у 3 (4%) и у 2 (3%) мужчин соответственно.



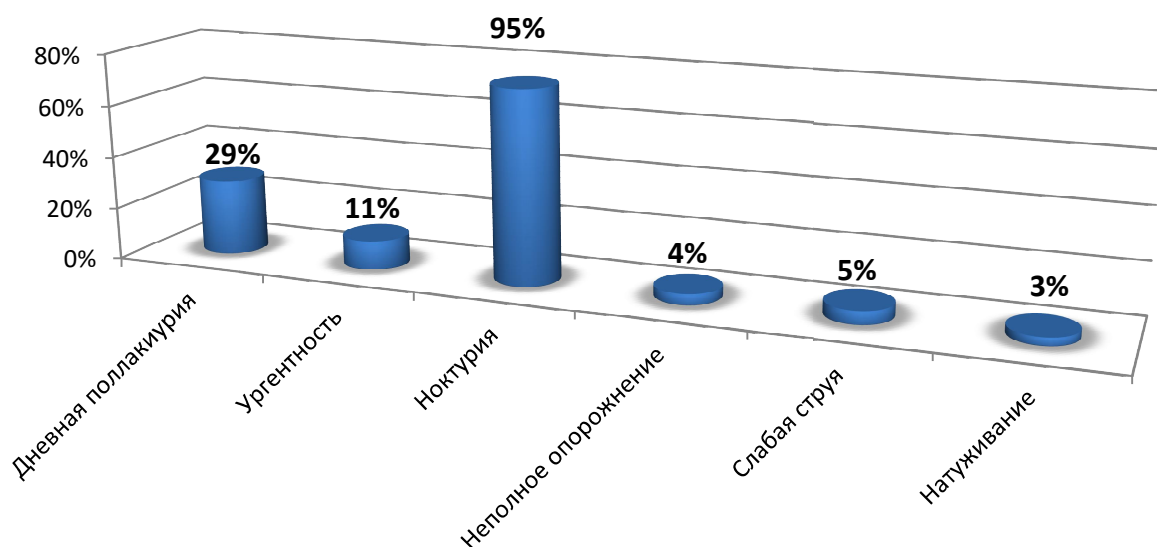


Рисунок 4.3 Частота жалоб при опросе больных с СНМП/ДГПЖ

Следует отметить, что пробуждение в течение сна как наиболее значимое беспокойство по данным шкалы AIS пациенты в первую очередь связывали с эпизодами учащённого ночного мочеиспускания (рисунок 4.4).

При подробном опросе больных выявлено, что этиологическим фактором пробуждения в ночное время у 54 (63%) явилась ноктурия. 16 (19%) пациентов отметили беспокойство во сне. Об ощущениях шума, холода или жары сообщили 8 (10%) и 7 (8%) мужчин соответственно.

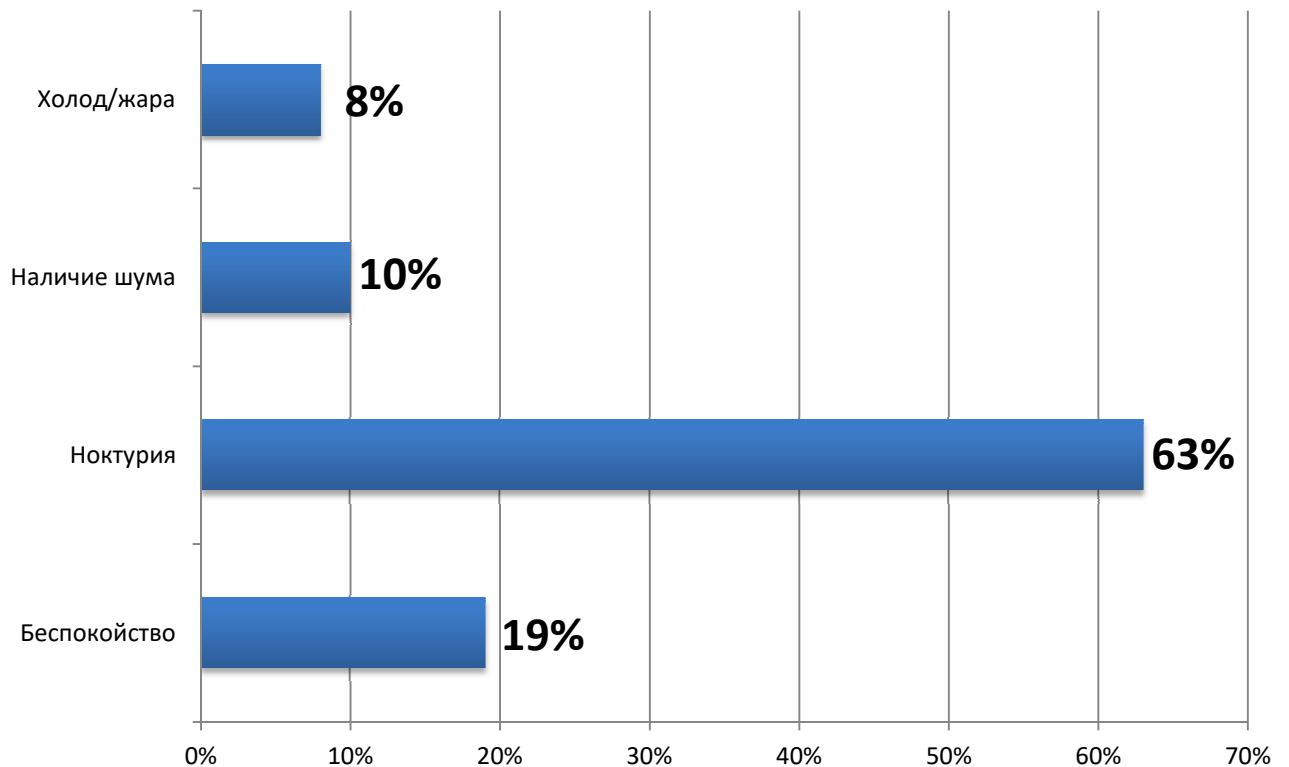


Рисунок 4.4 Структура причин пробуждений в течение сна

Данный факт является подтверждением того, что причиной развития инсомнии, которая проявляется как наиболее часто встречающаяся жалоба на пробуждение в течение сна более чем в половине случаев является учащённое ночное мочеиспускание. Это обуславливает клинико-патогенетическую взаимосвязь между двумя данными состояниями, т.е. формирование «порочного круга патогенеза». Следовательно, помимо назначения терапии, направленной на устранение ночной дизурии, возникает необходимость в проведении дополнительной коррекции нарушения сна, ассоциированного с ноктурией (рисунок 4.5).



Рисунок 4.5 Причинно-следственная связь ноктурии и бессонницы

Ниже представлено распределение показателей числа ночных мочеиспусканий, баллов шкалы I-PSS и AIS в зависимости от возраста пациентов (таблица 4.1).

Таблица 4.1  
Показатели расстройств мочеиспускания и сна у больных с ДГПЖ у больных разных возрастных групп

Показатели	Возрастные группы			
	I (40-50 лет)	II (51-60 лет)	III (61-70) лет	IV (71-80 лет)
Число ночных мочеиспусканий	1,3±0,5	1,9±1,2	2,1±0,6	3,2±1,7
N-QoL, баллы	3,1±0,4	5,1±0,2	5,6±0,2	5,5±0,3
I-PSS, баллы	13,9±1,8	17,4±1,3	21,9±1,7	24,7±1,6
AIS, баллы	8,1±0,4	11,1±0,3	18,6±0,4	23,5±0,5

У пациентов первой группы (40-50 лет) показатель ноктурии составил  $1,3 \pm 0,5$ , у пациентов следующей возрастной группы (51-60 лет) –  $1,9 \pm 1,2$ . В 3 (61-70 лет) и 4 (71-80 лет) группах количество ночных мочеиспусканий составило соответственно  $2,1 \pm 0,6$  и  $3,2 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ).

Показатель объективной оценки инсомнии был положительным у пациентов всех возрастных групп, при этом у больных в возрасте 40-50 лет и 51-60 лет преобладала легкая форма бессонницы, а у мужчин старших возрастных групп, как правило, наблюдалась тяжелая форма данного состояния.

Было отмечено и увеличение значения I-PSS с возрастом, уровень N-QoL также увеличивался, составив в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно  $3,1 \pm 0,4$ ;  $5,1 \pm 0,2$ ;  $5,6 \pm 0,2$  и  $5,5 \pm 0,3$  балла, что соответствовало оценкам уровня качества жизни как «неудовлетворительное», «плохое» и «очень плохое».

Таким образом, для показателей ноктурии и шкалы AIS у больных с СНМП/ДГПЖ характерна тенденция к повышению значений с увеличением возраста пациентов.

#### 4.2. Результаты определения ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина у лиц с ноктурией и инсомнией

Определение 6-сульфатоксимелатонина было выполнено у 126 пациентов с рефрактерной ноктурией ( $N-QoL \geq 4$ ) и бессонницей ( $AIS \geq 5$ ) после стандартной терапии. В зависимости от преобладающего компонента пациенты были распределены в 2 группы по аналогии с предыдущим этапом работы:

в первую группу ( $n=58$ ) были включены пациенты преимущественно с обструктивными симптомами;

во вторую ( $n=68$ ) - мужчины с преимущественно ирритативными жалобами.

Больным первой группы проводилось определение 6-сульфатоксимелатонина, при этом материалом для определения активного метаболита мелатонина послужил первый утренний образец мочи. В этой группе у 29 (49%) пациентов наблюдалась умеренная форма бессонницы, 19 (33%) человек имели тяжелую форму, легкая встречалась у 10 (18%) мужчин (рисунок 4.6).

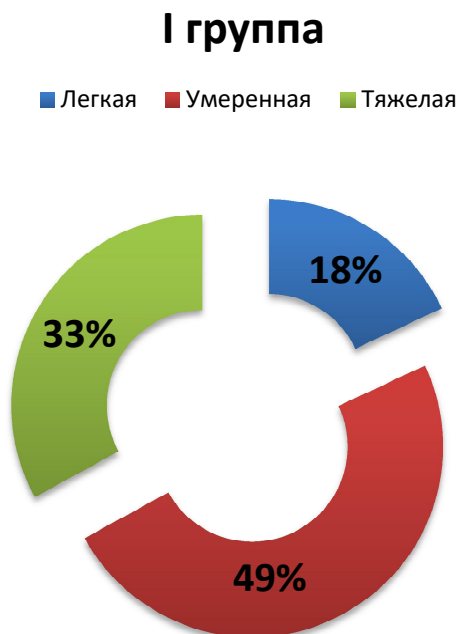


Рисунок 4.6. Распределение больных с обструктивными симптомами в зависимости от формы инсомнии

Результаты оценки показателя экскреции метаболита мелатонина и оценки расстройств мочеиспускания в зависимости от степени тяжести инсомнии представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Уровни показателей характеристик мочеиспускания и ночной экскреции 6-оксиМТ в зависимости от тяжести инсомнии у пациентов с обструктивной симптоматикой

Показатель	Степень тяжести инсомнии		
	Легкая (n=10)	Умеренная (n=29)	Тяжелая (n=19)
Число ночных мочеиспусканий	1,5±0,5	1,8±1,6	2,5±1,6
I-PSS, баллы	8,4±1,3	13,9±1,4*	16,7±1,7*#
N-QoI, баллы	3,1±0,3	4,6±0,5*	5,7±0,3*#
Значение экскреции 6-оксиМТ, нг/мл	28,1±1,3	19,6±0,8*	14,3±1,8*#

Примечание:

\* - различия достоверны ( $p<0,05$ ) при сравнении с группой с легкой тяжестью инсомнии

# - различия достоверны ( $p<0,05$ ) при сравнении с группой с умеренной тяжестью инсомнии

Установлено, что у пациентов с легкой формой нарушений сна значение экскреции 6-сульфатоксимелатонина составило 28,1±1,3 нг/мл; значения этого показателя у больных с умеренной степенью тяжести бессонницы составило 19,6±0,8 нг/мл, уровень 14,3±1,8 нг/мл был характерен для пациентов с тяжелой формой инсомнии. Значения этого параметра достоверно различались в группах больных ( $p<0,05$ ), межгрупповые различия уровней I-PSS и N-QoI также были достоверны ( $p<0,05$ ).

Анализ проявлений бессонницы у пациентов второй группы показал, что в 32 (47%) случаях наблюдалась ее умеренная форма, 22 (32%) пациента имели тяжелую форму, легкая степень инсомнии была выявлена у 14 (21%) мужчин (рисунок 4.7).

## II группа

■ Легкая ■ Умеренная ■ Тяжелая

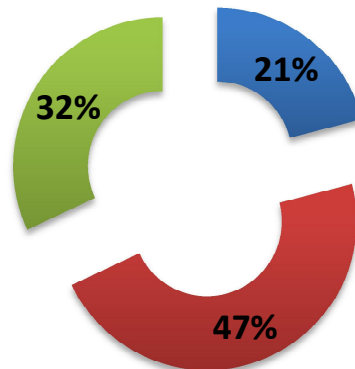


Рисунок 4.7. Распределение больных преимущественно с ирритативной симптоматикой в зависимости от формы инсомнии

Пациентам второй группы помимо определения числа эпизодов ночного мочеиспускания и суммы баллов опросника I-PSS и N-QoI также производилось количественное определение мочевого 6-оксиМТ, результаты представлены в таблице 4.3.

Было установлено, что с увеличением выраженности бессонницы наблюдалось значимое уменьшение ( $p < 0,05$ ) уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина. У пациентов с легкой формой нарушения сна значение этого показателя составило  $27,7 \pm 1,5$  нг/мл; у лиц с умеренной бессонницей -  $19,1 \pm 0,9$  нг/мл, уровень  $12,8 \pm 1,4$  нг/мл был характерен для больных с тяжелой формой инсомнии.

В ряде случаев также выявлены значимые отличия ( $p < 0,05$ ) показателей учащённого ночного мочеиспускания, IPSS и N-QoI в зависимости от тяжести инсомнии.

Таблица 4.3

Уровни показателей характеристик мочеиспускания и ночной экскреции 6-оксиМТ в зависимости от тяжести инсомнии у пациентов с ирритативной симптоматикой

Показатель	Форма инсомнии		
	Легкая (n=14)	Умеренная (n=32)	Тяжелая (n=22)
Число ночных мочеиспусканий	1,7±0,4	1,9±1,7	2,3±1,5
I-PSS, баллы	9,5±1,4	12,5±1,3*	15,7±1,4*#
N-QoI, баллы	3,3±0,6	4,3±0,7	5,7±0,9*
Значение экскреции 6-оксиМТ, нг/мл	27,7±1,5	19,1±0,9*	12,8±1,4*#

Примечание:

\* - различия достоверны ( $p<0,05$ ) при сравнении с группой с легкой тяжестью инсомнии

# - различия достоверны ( $p<0,05$ ) при сравнении с группой с умеренной тяжестью инсомнии

Показатель акрофазы ночной секреции 6-сульфатоксимелатонина приходится на 4-5 часов утра у людей с физиологической структурой сна и отсутствием каких-либо этиологических факторов развития бессонницы. Гормон шишковидной железы мелатонин является индуктором эндогенных биологических ритмов, что проявляется в регуляции и поддержании цикла «сон-бодрствование». Влияние этиологических факторов инсомнии на экскрецию 6-оксиМТ при разных формах бессонницы отражено на рисунке 4.8.



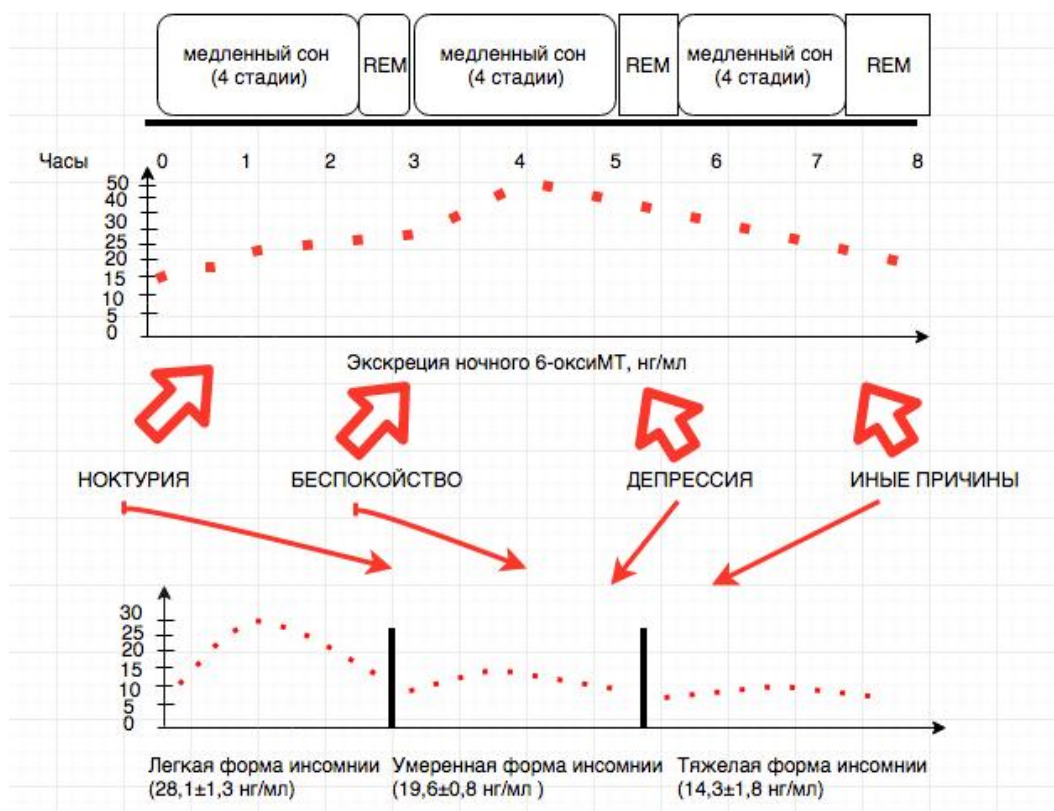


Рисунок 4.8. Влияния этиологических факторов инсомнии на экскрецию 6-оксиМТ при разных формах бессонницы

#### 4.3. Результаты корреляционного анализа

Представленные выше результаты, свидетельствовавшие о различиях характеристик мочеиспускания и экскреции 6-оксиМТ при различных формах бессонницы и в различных возрастных группах, были подтверждены данными корреляционного анализа (таблица 4.4). Установлено наличие значимых положительных корреляций умеренной силы возраста больных с СНМП с уровнями показателей «число ночных мочеиспусканий» ( $R=0,42$ ), I-PSS ( $R=0,38$ ), N-QoI ( $R=0,47$ ) и AIS ( $R=0,52$ ). Выраженность инсомнии – показатель AIS также был положительно связан с числом ночных мочеиспусканий ( $R=0,39$ ), параметрами I-PSS ( $R=0,43$ ), N-QoI ( $R=0,35$ ). В то же время уровень экскреции 6-оксиМТ отрицательно коррелировал со

значениями показателей «число ночных мочеиспусканий» ( $R=-0,35$ ), I-PSS ( $R=-0,49$ ), N-QoI ( $R=-0,50$ ) и AIS ( $R=-0,44$ ).

Таблица 4.4

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (R) характеристик инсомнии и мочеиспускания у больных с СНМП ( $p<0,05$ )

Показатели	Возраст	Уровень экскреции 6-оксиМТ	AIS
Число ночных мочеиспусканий	0,42	-0,35	0,39
I-PSS	0,38	-0,49	0,43
N-QoI	0,47	-0,50	0,35
AIS	0,52	-0,44	

Таким образом, представленные в данной главе результаты исследования позволяют охарактеризовать формы бессонницы у больных с симптомами нижних мочевых путей. Выявлена клинико-патогенетическая связь учащённого ночного мочеиспускания и бессонницы, которые являются взаимоотягощающими патологическими состояниями. Эти данные подтверждены результатами корреляционного анализа, на основании которых доказана взаимосвязь между количественным показателем экскреции 6-сульфатоксимелатонина и проявлениями инсомнии у пациентов с ноктурией.

Установлено, что более чем в половине случаев инсомния обусловлена ноктурией, полученные данные позволили установить частоту встречаемости ноктурии и бессонницы у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. На основании представленных результатов нами предложено оптимизировать алгоритм диагностических мероприятий, в рамках которого представляется целесообразным определение формы инсомнии у пациентов с ноктурией и ДГПЖ, что, в свою очередь позволяет использовать дифференцированный подход к назначению лечения данной категории больных.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИИНСОМНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НОКТУРИИ И ИНСОМНИИ

### 5.1. Результаты лечения noctурии альфа-адреноблокатором и снотворным препаратом

Известно, что стандартные подходы к лечению бессонницы включают в себя использование снотворного препарата небензодиазепиновой структуры (класс пиразолопиримидинов) – залеплона, фармакологическое действие которого заключается в селективном связывании с омега<sub>1</sub>-подтипом бензодиазепиновых рецепторов альфа-субъединицы макромолекулярного ГАМК<sub>A</sub>- комплекса. В результате происходит увеличение торможения в центральной нервной системе, приводящее к развитию снотворного и седативного эффекта.

На данном этапе исследования в течение 6 месяцев была произведена сравнительная оценка стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ и комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением альфа-адренолитиков с залеплоном у 103 больных с абсолютной и относительной рефрактерной noctурией.

Сравнение показателей, определяющих качество мочеиспускания и сна, было выполнено у пациентов 2 групп:

группа 1 (сравнения) - 45 пациентов группы сравнения, которые получали только альфа-адренолитики;

группа 2 (основная) - 58 больных, которые получали альфа-адренолитическую терапию в сочетании со снотворным средством – залеплоном в дозе 5 мг/сут.

Критериями оценки эффективности комбинированной терапии являлись клинические и лабораторно-инструментальные данные.

Оценка динамики показателя I-PSS, представленная на рисунке 5.1, показала, что до начала лечения его значения не различались в группах больных, составив 15,7-16,2 балла. Через 2 недели от начала терапии его уровень снизился в обеих группах до 12,5-12,9 баллов, а спустя 1 мес значение параметра I-PSS у пациентов группы сравнения составило  $9,5 \pm 1,1$  балла, в основной группе отмечалось более выраженное снижение этого показателя – до  $7,3 \pm 1,6$  балла. В этот срок наблюдения уровень данного показателя в обеих группах был значимо ниже ( $p < 0,05$ ) исходных уровней, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Спустя 3 мес значение I-PSS у пациентов группы сравнения практически не изменилось и составило  $9,7 \pm 0,9$  баллом, в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) -  $7,0 \pm 0,8$  балла.

Через полгода после начала лечения значения этого параметра несколько увеличились в обеих группах, но тем не менее были значимо меньше ( $p < 0,05$ ) исходных уровней, при этом в основной группе уровень I-PSS составил  $8,2 \pm 0,7$  балла и был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) такового в группе сравнения -  $10,2 \pm 1,1$  балла.

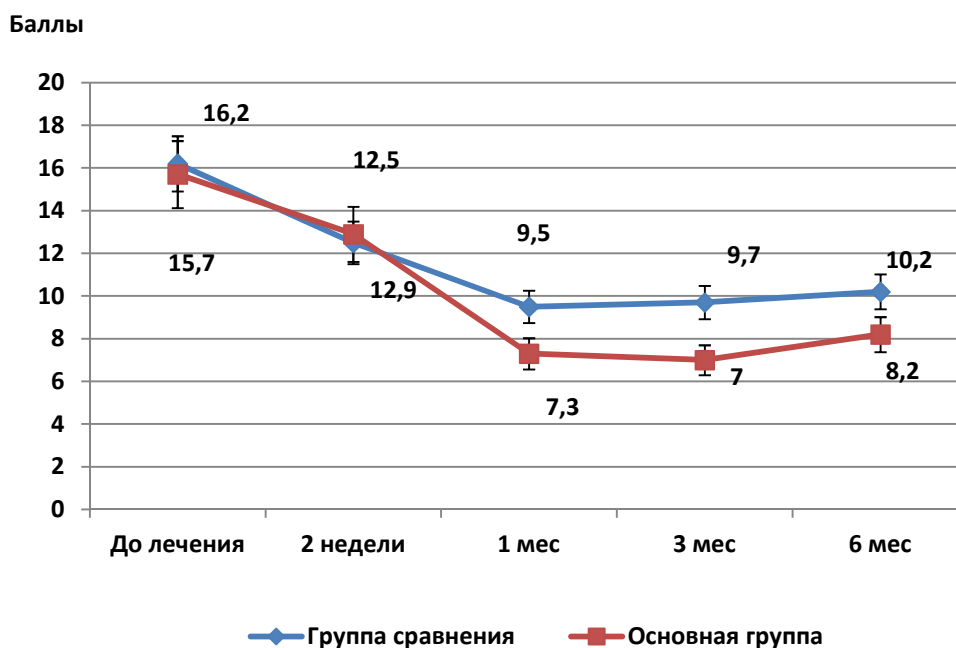


Рисунок 5.1 Динамика показателя I-PSS в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Анализ динамики параметра N-QoL свидетельствовал о том, что если до начала лечения его уровни не различались в группах больных, составив 4,5-4,6 балла, то спустя 2 недели он снизился в обеих группах до 3,1-3,5 балла (рисунок 5.2).

Через 1 мес от начала терапии значение параметра N-QoL у пациентов группы сравнения осталось фактически на прежнем уровне -  $3,6 \pm 0,4$  балла, в основной группе отмечалось его снижение до  $2,0 \pm 0,8$  балла. Это значение было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) как по сравнению с исходным уровнем, так и относительно показателя в группе сравнения.

Через 3 мес значение показателя N-QoL у пациентов группы сравнения практически не изменилось и составило  $3,3 \pm 0,7$  балла, в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) -  $1,8 \pm 0,3$  балла. Спустя полгода выявленное соотношение сохранилось.

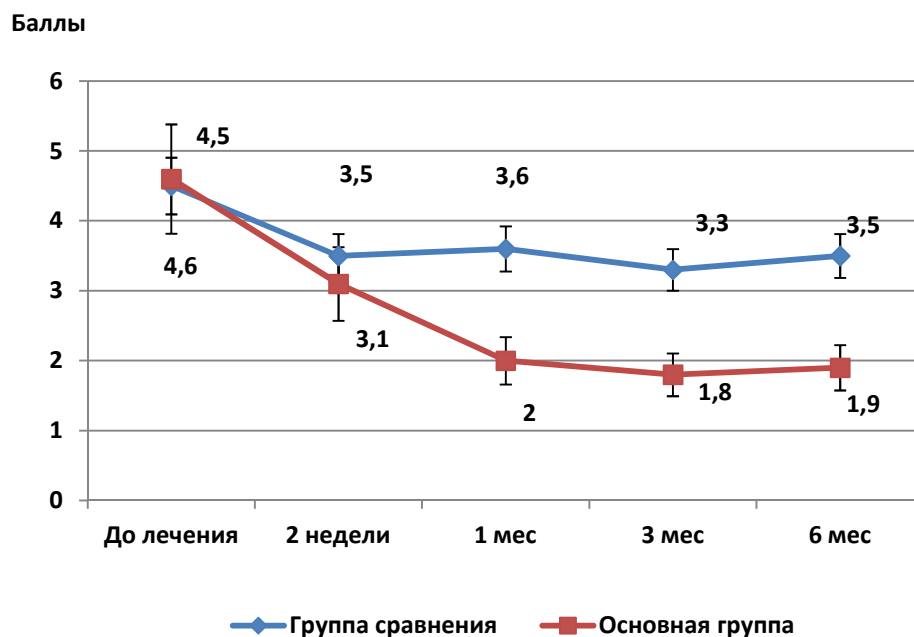


Рисунок 5.2 Динамика показателя N-QoL в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Изучение динамики количества дневных мочеиспусканий показало, что до начала лечения его уровни не различались в группах больных (7,9-8,3), спустя 2 недели существенных сдвигов этого показателя отмечено не было (рисунок 5.3).

Через 1 мес от начала терапии число дневных мочеиспусканий у пациентов обеих групп уменьшилось и составило в группе сравнения  $6,2 \pm 0,3$ , в основной группе -  $6,0 \pm 0,4$ , что было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными уровнями.

Через 3 мес значение данного показателя у пациентов группы сравнения уменьшилось незначительно и составило  $5,9 \pm 0,4$ , в то время как у пациентов основной группы снижение показателя было более выраженным, его уровень был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения -  $4,2 \pm 0,5$ . Спустя 6 мес от начала терапии выявленное соотношение в группах пациентов сохранилось.

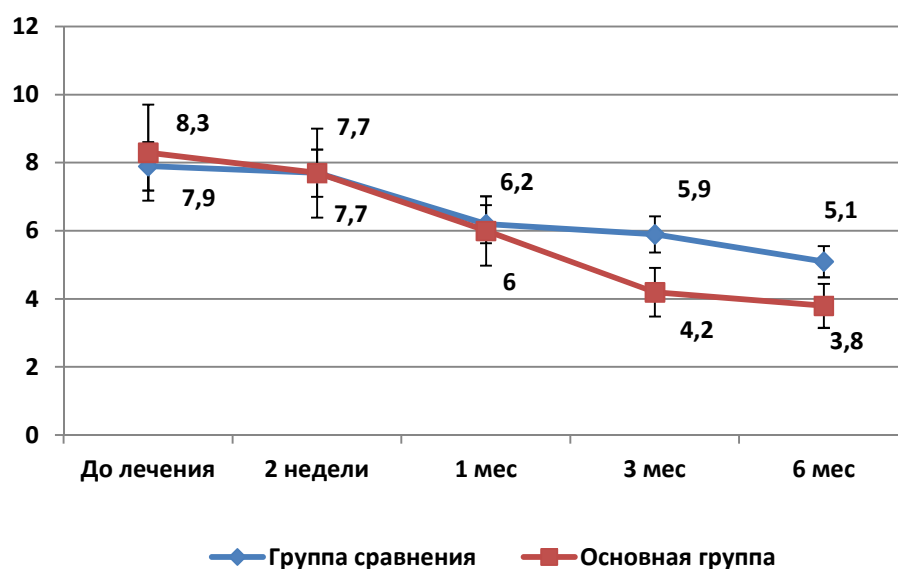


Рисунок 5.3 Динамика числа дневных мочеиспусканий в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Оценка числа ночных мочеиспусканий показала, что до начала лечения его уровни не различались в группах больных, составив 3,5-3,6, через 2 недели отмечалось снижение этого показателя, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до уровней  $2,6 \pm 0,6$  и  $1,9 \pm 0,8$ , при этом значимых межгрупповых отличий показателей выявлено не было (рисунок 5.4).

В дальнейшем – через 1, 3 и 6 мес от начала лечения количество ночных мочеиспусканий у больных группы сравнения осталось на прежнем уровне, в то время как у пациентов основной группы – снизилось до 1,3-1,7 и было во все сроки значимо ниже ( $p < 0,05$ ) как по сравнению с исходным уровнем, так и относительно соответствующего значения в группе сравнения.

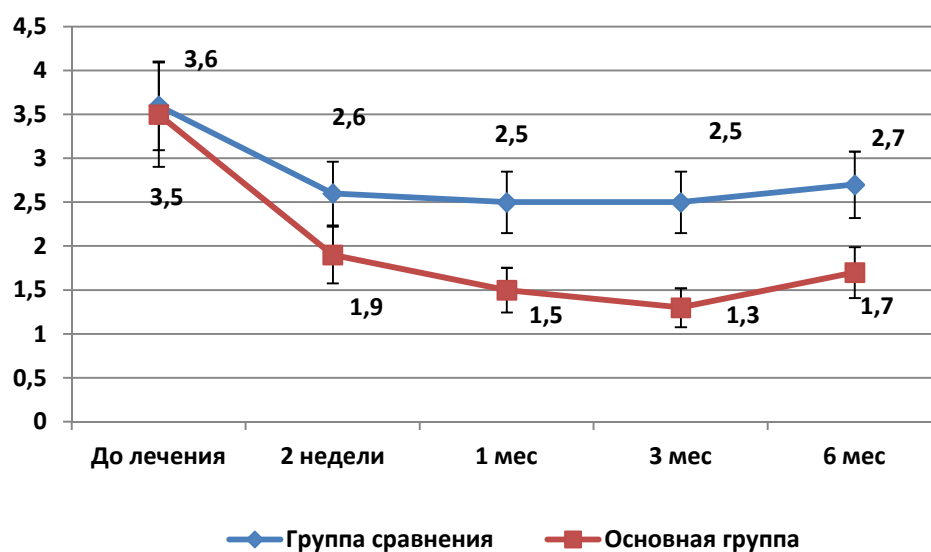


Рисунок 5.4 Динамика числа ночных мочеиспусканий в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Анализ показателя «число императивных позывов» показал, что до лечения уровни этого параметра не различались в группах пациентов, составив 3,2-3,4, через 2 недели наблюдалось некоторое уменьшение этого показателя до уровней 2,9-3,1 (рисунок 5.5).

Через 1 мес от начала лечения количество императивных позывов у пациентов обеих групп продолжало уменьшаться, несколько более выражено в основной группе – до  $2,7 \pm 0,6$ , что было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

Через 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы сравнения составили 2,4-2,6, в основной группе были несколько ниже – 2,1 в оба срока, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.



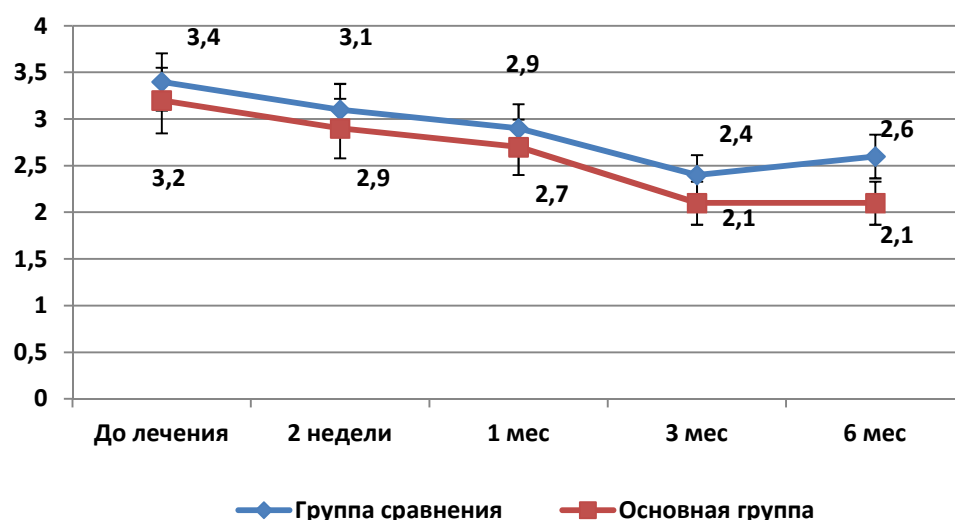


Рисунок 5.5 Динамика числа императивных позывов в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Изучение динамики показателя «объем максимального мочеиспускания за сутки» свидетельствовало о том, что до начала терапии уровни этого параметра достоверно не различались в группах пациентов, составив 362-368 мл. Спустя 2 недели наблюдалось повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно, до  $419 \pm 22$  и  $402 \pm 14$  мл, что было значимо выше ( $p < 0,05$ ) исходных уровней (рисунок 5.6).

Через 1 мес от начала лечения объем максимального мочеиспускания у пациентов обеих групп продолжал увеличиваться, но значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было.

Спустя 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы сравнения остались прежними составив  $427 \pm 34$  и  $430 \pm 27$  мл соответственно, в основной группе были несколько выше -  $442 \pm 25$  и  $449 \pm 19$  мл, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) соответствующие исходные уровни в обеих группах. В то же время значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

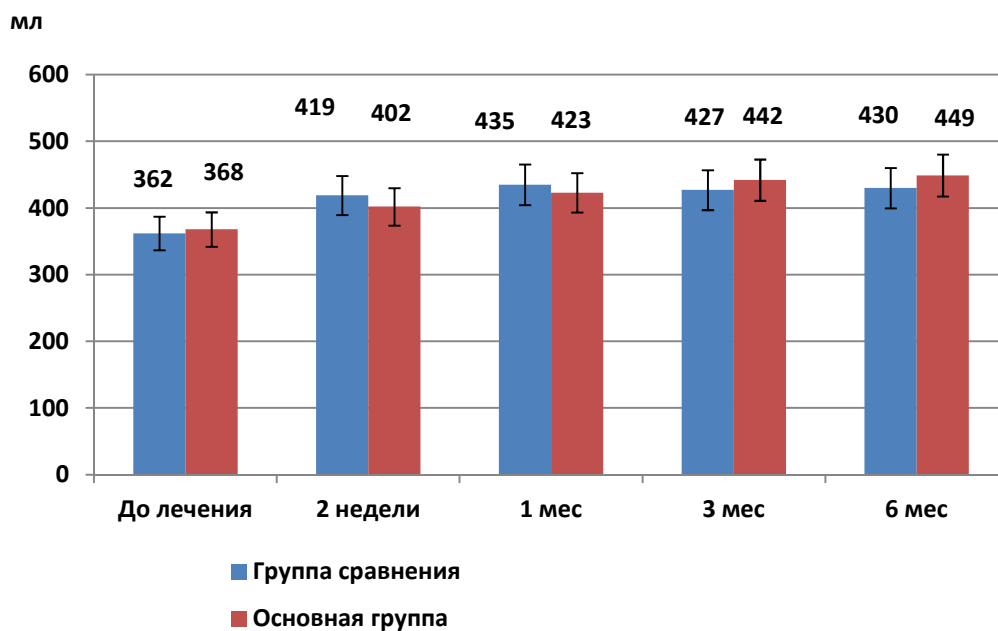


Рисунок 5.6 Динамика показателя «Объём максимального мочеиспускания за сутки» в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Оценка динамики показателя «объем остаточной мочи» показала, что до начала терапии его уровни не различались в группах пациентов, составив 59-63 мл. Через 2 недели отмечалось снижение его значения в группе сравнения до  $34 \pm 9$  мл, в основной группе показатель остался практически на том же уровне -  $55 \pm 14$  мл (рисунок 5.7).

Спустя 1 месяц значение этого показателя у больных группы сравнения составило  $27 \pm 8$  мл, что было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) исходного уровня. В основной группе его значение по-прежнему было несколько выше -  $43 \pm 15$  мл.

Через 3 мес от начала лечения объем остаточной мочи у пациентов обеих групп был близким, составив 35-40 мл, спустя 6 мес уровни данного показателя несколько снизились и составили у пациентов группы сравнения и основной группы соответственно  $32 \pm 9$  и  $36 \pm 8$  мл, что было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) соответствующих исходных уровней.

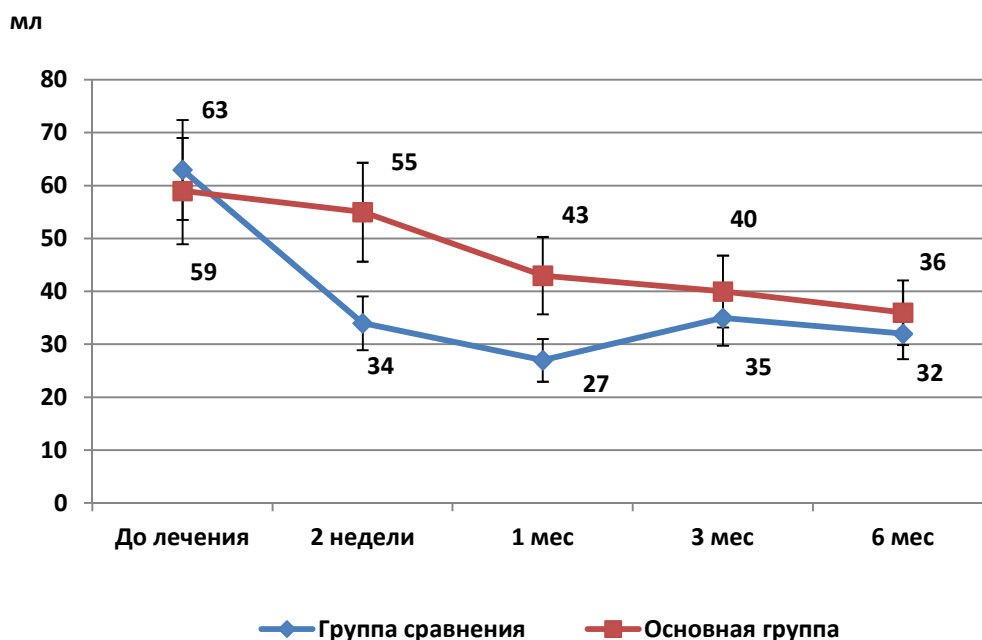


Рисунок 5.7. Динамика показателя «Объём остаточной мочи» в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Оценка показателя объема простаты свидетельствовала об отсутствии существенной динамики в течение периода наблюдения в обеих группах больных. Как видно из рисунка 5.8, его средние значения составили 41,5-42,4 см<sup>3</sup> в группе сравнения и 41,0-42,3 см<sup>3</sup> в основной группе.

Сравнение динамики максимальной скорости мочеиспускания показало, что до начала лечения уровни этого параметра достоверно не различались в группах пациентов, составив 13,2-14,1 мл/с (рисунок 5.9). Через 2 недели наблюдалось повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до 15,6±1,3 и 14,5±0,8 мл/с, при этом значимых отличий от исходного уровня отмечено не было.

Спустя 1 мес от начала лечения максимальная скорость мочеиспускания продолжала увеличиваться, значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было, но уровни показателя были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) такового до лечения.

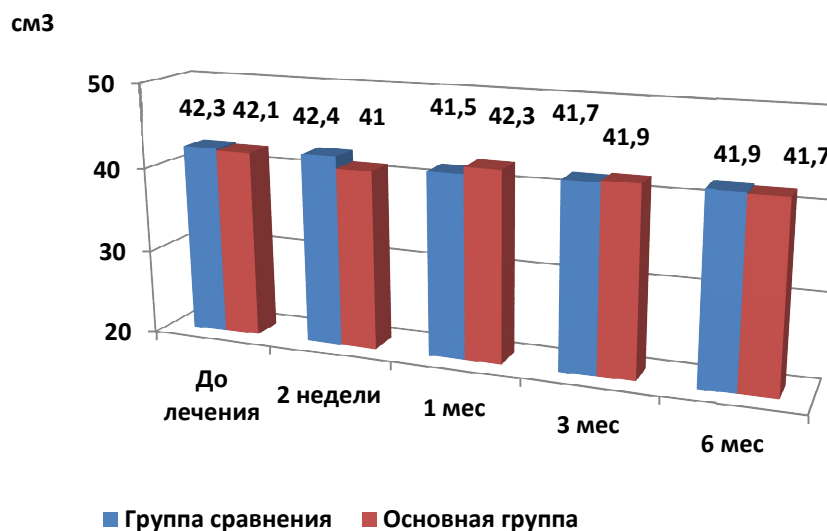


Рисунок 5.8. Динамика объёма простаты в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Спустя 3 мес его значение у пациентов группы сравнения существенно не изменилось и составило  $17,0 \pm 1,9$  мл/с, в основной группе было практически на том же уровне –  $17,9 \pm 2,2$  мл/с. Через 6 мес от начала лечения в основной группе уровень данного параметра еще несколько возрос - до  $18,2 \pm 1,6$  мл/с, а в группе сравнения, напротив, уменьшился и составил  $16,5 \pm 1,3$  мл/с, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) соответствующие исходные уровни в обеих группах. В то же время значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

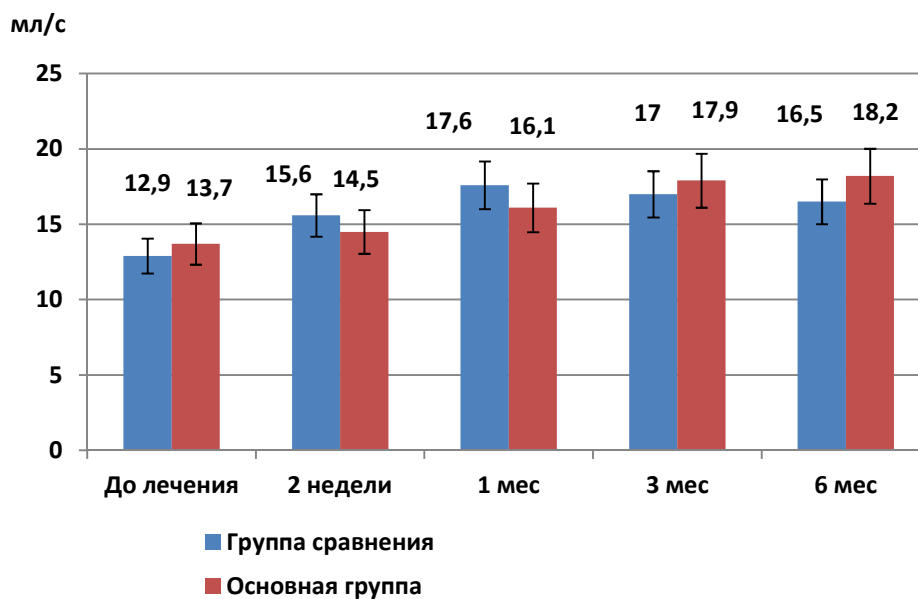


Рисунок 5.9. Динамика максимальной скорости мочеиспускания в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Анализ динамики показателя AIS выявил, что до начала лечения его значения в группах больных были практически одинаковы - 15,2-15,6 баллов (рисунок 5.10). Через 2 недели после начала терапии было отмечено некоторое снижение уровней AIS, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $14,6 \pm 1,8$  и  $13,4 \pm 2,9$  мл/с, хотя достоверных отличий от исходного уровня отмечено не было.

Через 1 мес от начала лечения значение AIS в основной группе снизилось до  $9,5 \pm 3,5$  баллов и было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) такового до лечения, а также уровня в группе сравнения -  $14,5 \pm 2,0$  баллов. В дальнейшем, спустя 3 и 6 мес выявленные соотношения значений этого параметра сохранились.

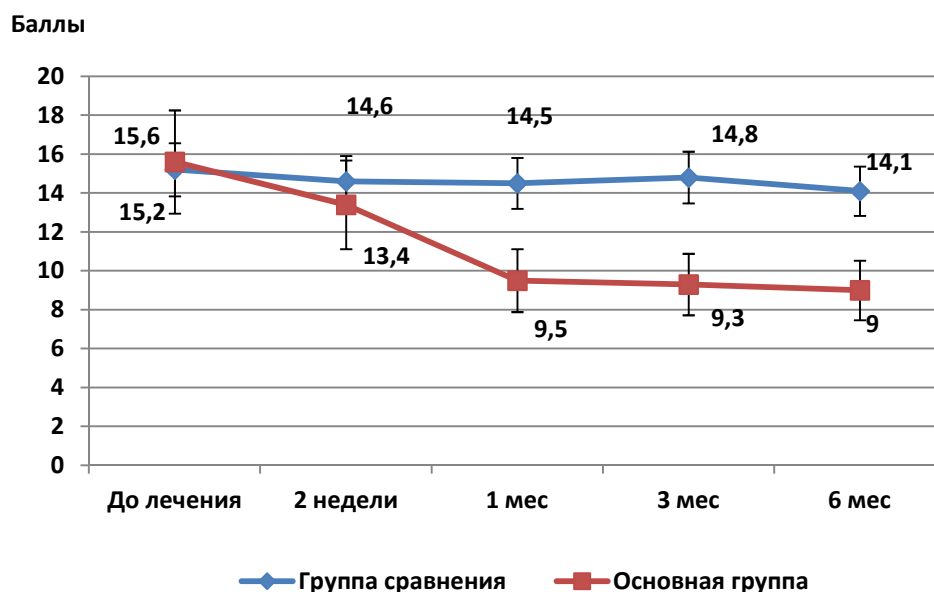


Рисунок 5.10 Динамика показателя AIS в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Сравнение уровней экскреции 6-оксиМТ в группах больных показало, что до начала лечения его значения в группах больных существенно не различались и составили 50,8-52,4 балла (рисунок 5.11). Через 1 мес в основной группе уровень этого показателя существенно увеличился - до  $81,6 \pm 2,9$  нг/мл и был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) исходного значения. При этом экскреция 6-оксиМТ у пациентов группы сравнения была ниже ( $p < 0,05$ ) и составила  $57,4 \pm 3,7$  нг/мл.

Спустя 3 и 6 мес значения данного показателя в основной группе составили соответственно  $80,9 \pm 4,0$  и  $78,3 \pm 5,1$  нг/мл и были значимо выше ( $p < 0,05$ ) уровня до лечения и значений в группе сравнения, составив соответственно  $56,5 \pm 4,6$  и  $56,9 \pm 3,5$  нг/мл.

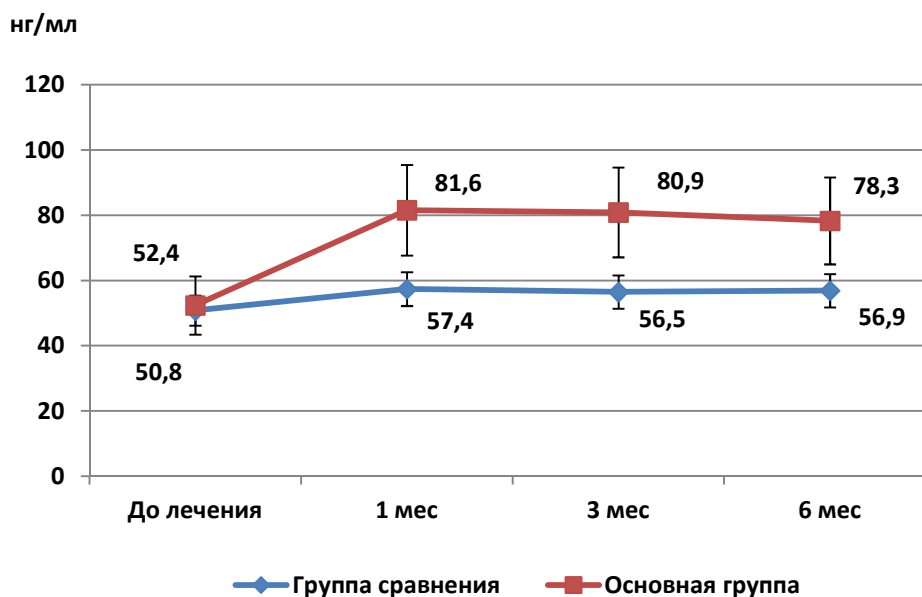


Рисунок 5.11 Динамика уровня экскреции 6-оксиМТ в зависимости от схемы лечения с применением альфа-адреноблокатора

Вышеприведенные данные свидетельствуют, что у мужчин с рефрактерным учащённым ночным мочеиспусканием, ассоциированным с инсомнией, комбинированная терапия альфа-адренолитическим и снотворным препаратом является более эффективным методом лечения по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Для подтверждения эффективности применения комбинированной альфа-адренолитической и антиинсомнической терапии у пациентов с СНМП/ДГПЖ приводим пример из клинической практики.

Больной С., 65 лет

Пациент был проконсультирован в клинике урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Предъявлял жалобы на увеличение эпизодов дневного и ночного мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, слабую струю мочи и бессонницу. Считает себя больным с 2009 г., когда впервые отметил вышеуказанные жалобы, инсомния появилась в 2011 г. К врачу-специалисту не обращался.

По данным дневника мочеиспускания – ноктурия до 3 раз. Результаты анкетирования I-PSS – 19 баллов, N-QoL – 4 балла, AIS – 17 баллов.

По данным ПРИ: наружный сфинктер прямой кишки в норме, предстательная железа равномерно умеренно увеличена, эластичной консистенции, слизистая оболочка над железой подвижна, срединная борозда сглажена. По данным ультразвукового исследования: почки и мочевого пузыря без УЗ патологии, объём предстательной железы 39 см<sup>3</sup>, Q<sub>max</sub> – 11,1 мл/с, ПСА – 1,2 нг/мл. Показатель остаточной мочи равен 70 мл. Полученные данные свидетельствуют о развитии у пациента бессонницы на фоне учащённого ночного мочеиспускания.

Поставлен диагноз ДГПЖ первой стадии, инсомния. Для коррекции обструктивной симптоматики был назначен тамсулозин 0,4 мг/сут и залеплон 5 мг/сут для устранения нарушений сна.

Через 1 месяц лечения у пациента наблюдалось улучшение струи мочи (Q<sub>max</sub> – 17,5 мл/сек), уменьшение эпизодов дневного (6 раз) и ночного (1 раз) мочеиспускания. При этом пациент отметил значительное улучшение самочувствия, не предъявлял жалоб на нарушение сна, показатель AIS был равен 5. Побочных эффектов терапии отмечено не было.

## 5.2. Результаты лечения ноктурии М-холиноблокатором и снотворным препаратом

На данном этапе исследования в течение 6 месяцев была произведена сравнительная оценка стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с использованием М-холиноблокатора и комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением М-холиноблокатора с залеплоном у 103 больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией.

Пациенты были разделены на 2 группы:



группа 1 (сравнения) - 47 пациентов группы сравнения, которые получали только М-холиноблокаторы;

группа 2 (основная) - 68 больных, которые получали М-холиноблокаторы в сочетании со снотворным средством.

Дополнительное назначение залеплона для повышения эффективности лечения рефрактерной ноктурии также применялось у пациентов основной группы, которые получали солифенацин 10 мг/сут.

Оценка динамики показателя I-PSS на фоне применения М-холиноблокаторов, представленной на рисунке 5.12, показала, что до начала лечения его значения не различались в группах больных, составив 15,5-16,1 балла. Через 2 недели от начала терапии его уровень снизился в обеих группах до 12,8-13,1 баллов, а спустя 1 мес значение параметра I-PSS у пациентов группы сравнения составило  $9,6 \pm 1,9$  балла, в основной группе отмечалось более выраженное снижение этого показателя – до  $8,3 \pm 1,4$  балла. В этот срок наблюдения уровень данного параметра в обеих группах был значимо ниже ( $p < 0,05$ ) исходного уровня, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Спустя 3 мес значение I-PSS у пациентов группы сравнения несколько увеличилось и составило  $10,2 \pm 0,9$  балла, в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был ниже -  $8,1 \pm 1,2$  балла, хотя значимых отличий при этом отмечено не было.

Через полгода после начала лечения значения IPSS по-прежнему были значимо меньше ( $p < 0,05$ ) исходных уровней, при этом в основной группе значение показателя составило  $8,3 \pm 0,6$  балла и было ниже такового в группе сравнения -  $9,9 \pm 0,9$  балла, хотя значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было.

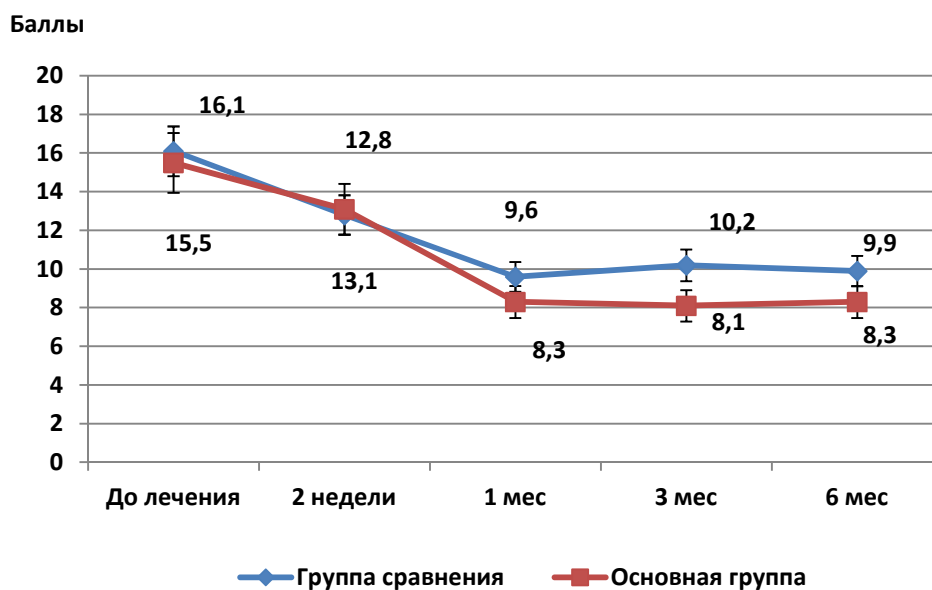


Рисунок 5.12 Динамика показателя I-PSS в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Сравнение значений параметра N-QoL свидетельствовало о том, что если до начала лечения его уровни значимо не различались в группах больных, составив 4,3-4,9 балла, то спустя 2 недели у пациентов основной группы значение составило  $3,2 \pm 0,5$  балла, что было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) исходного уровня, а также уровня в группе сравнения -  $4,8 \pm 0,7$  балла (рисунок 5.13).

Через 1 мес от начала терапии значение параметра N-QoL у пациентов группы сравнения несколько снизилось - до  $4,1 \pm 0,5$  балла, в основной группе уменьшение значения данного параметра было более выраженным – до  $2,1 \pm 0,8$  балла. Это значение было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) как по сравнению с исходным уровнем, так и относительно показателя в группе сравнения.

Спустя 3 мес и полгода выявленное соотношение значений показателя N-QoL сохранялось.

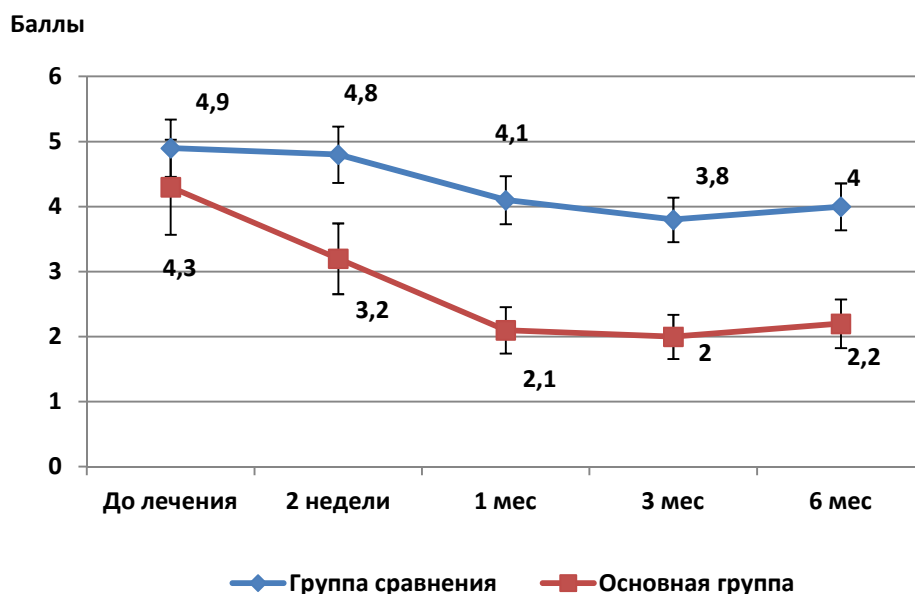


Рисунок 5.13 Динамика показателя N-QoL в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Изучение динамики показателя «число дневных мочеиспусканий» показало, что до начала лечения его уровни не различались в группах больных (9,5-10,1). Спустя 2 недели отмечалось снижение этого показателя в обеих группах, примерно в одинаковой степени – до 7,7-7,9 (рисунок 5.14).

Через 1 мес от начала терапии число дневных мочеиспусканий у пациентов обеих групп вновь уменьшилось и составило в группе сравнения  $4,8 \pm 0,4$ , в основной группе -  $4,3 \pm 0,6$ , что было в обоих случаях значимо ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

Через 3 мес значение данного показателя у пациентов группы сравнения несколько повысилось до  $5,2 \pm 0,3$ , в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) -  $4,0 \pm 0,2$ . Спустя 6 мес от начала терапии выявленное соотношение в группах пациентов сохранилось.

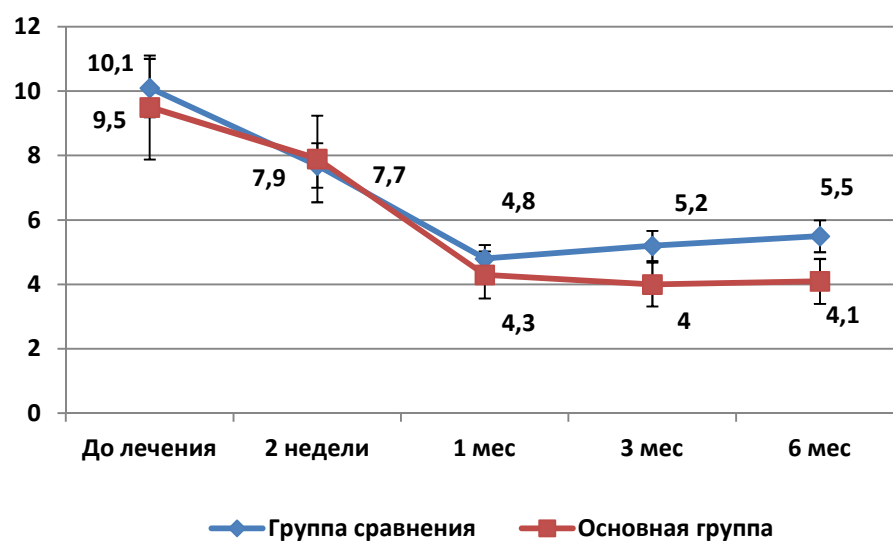


Рисунок 5.14 Динамика числа дневных мочеиспусканий в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Оценка числа ночных мочеиспусканий показала, что до начала лечения его уровни не различались в группах больных, составив 2,7-2,8. Спустя 2 недели после начала терапии было выявлено снижение этого показателя, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $2,1 \pm 0,6$  и  $1,5 \pm 0,7$ , при этом значимых межгрупповых отличий показателей выявлено не было (рисунок 5.15).

В дальнейшем – через 1, 3 и 6 мес от начала лечения количество ночных мочеиспусканий у больных группы сравнения составило 1,9-2,2, в то время как у пациентов основной группы было на уровне 1,1-1,2, во все сроки значимо ниже ( $p < 0,05$ ) относительно исходного значения. Но при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

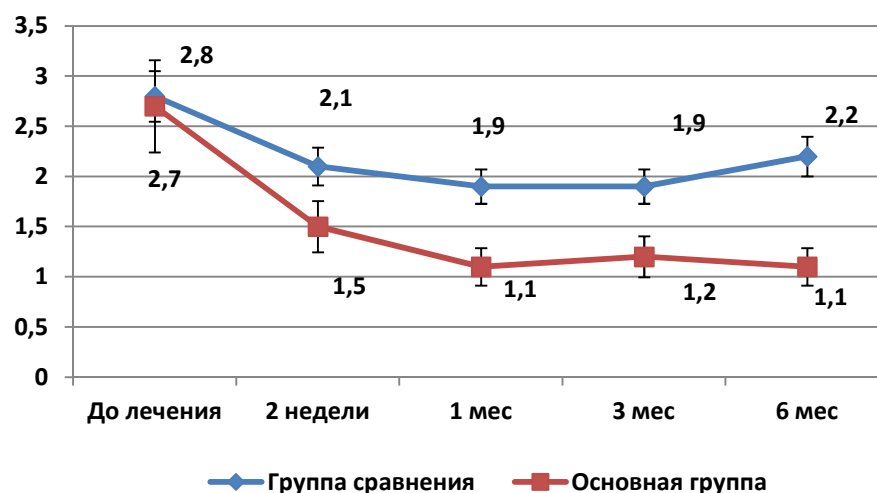


Рисунок 5.15 Динамика числа ночных мочеиспусканий в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Анализ изменений показателя «число императивных позывов» показал, что перед лечением уровни этого параметра в группах пациентов были практически одинаковы (3,4-3,5), а через 2 недели наблюдалось некоторое его уменьшение до уровней 2,1-2,8 (рисунок 5.16).

Через 1 мес от начала лечения количество императивных позывов у пациентов обеих групп продолжало уменьшаться, несколько более выражено в основной группе – до  $1,1 \pm 0,8$ . В обеих группах уровень данного параметра был значимо ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным значением.

Через 3 и 6 мес уровни этого показателя у пациентов группы сравнения составили 1,5-1,6, в основной группе были значимо ( $p < 0,05$ ) ниже – в оба срока исследования- 0,9-1,0.

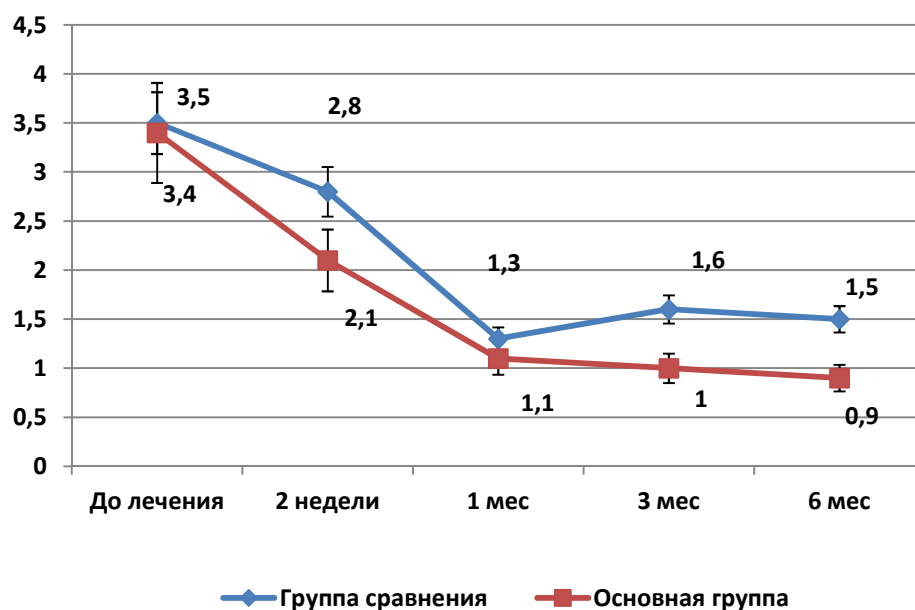


Рисунок 5.16 Динамика числа императивных позывов в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Изучение динамики показателя «объем максимального мочеиспускания за сутки» свидетельствовало о том, что до начала терапии уровни этого параметра достоверно не различались в группах пациентов, составив 345-359 мл. Спустя 2 недели наблюдалось повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $403 \pm 22$  и  $404 \pm 14$  мл, что было значимо выше ( $p < 0,05$ ) исходного уровня (рисунок 5.17).

Через 1 мес от начала лечения объем максимального мочеиспускания у пациентов обеих групп продолжал увеличиваться, но значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было.

Спустя 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы сравнения остались прежними, составив  $425 \pm 22$  и  $431 \pm 30$  мл соответственно, в основной группе были несколько выше -  $439 \pm 18$  и  $445 \pm 27$  мл, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) соответствующие исходные уровни в обеих группах. При этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

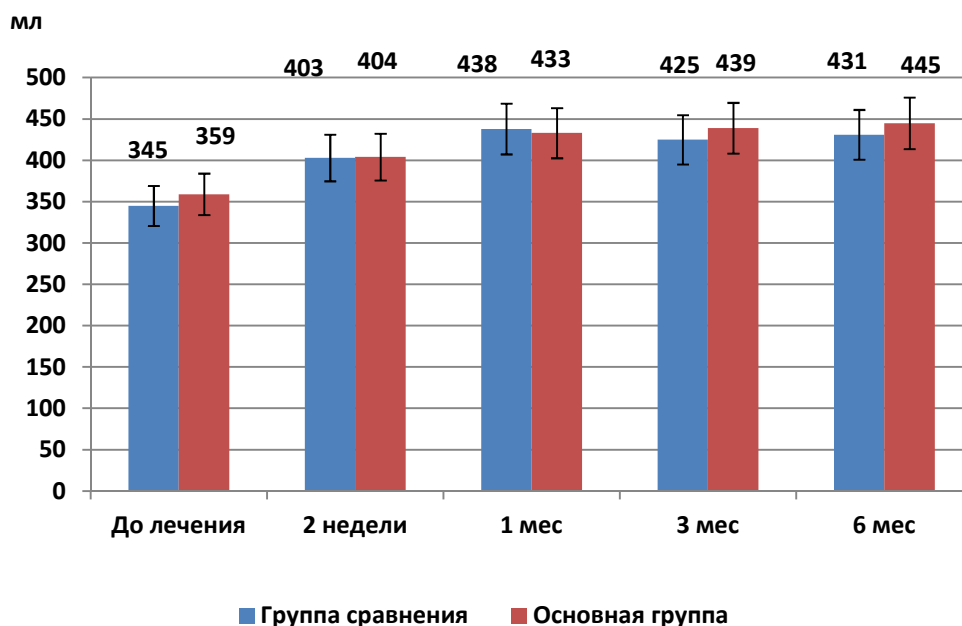


Рисунок 5.17 Динамика показателя «Объём максимального мочеиспускания за сутки» в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Оценка динамики показателя «объем остаточной мочи» показала, что до начала терапии значимых отличий его уровней отмечено не было. Через 2 недели отмечалось снижение его значения в группе сравнения до  $36 \pm 12$  мл, в основной группе показатель остался практически на том же уровне -  $59 \pm 16$  мл (рисунок 5.18).

Спустя 1, 3 и 6 месяцев значение этого показателя в группе сравнения существенно не изменилось, составив 37-42 мл, в основной группе его значение несколько снизилось до  $50 \pm 7$  мл спустя полгода от начала лечения. При этом значимых межгрупповых отличий и отличий от исходного уровня выявлено не было.

Оценка объема простаты свидетельствовал об отсутствии существенных изменений данного параметра в течение периода наблюдения у пациентов обеих групп. Как видно из рисунка 5.19, средние значения этого показателя составили  $42,2-43,0 \text{ см}^3$  в группе сравнения и  $42,1-43,2 \text{ см}^3$  в основной группе.

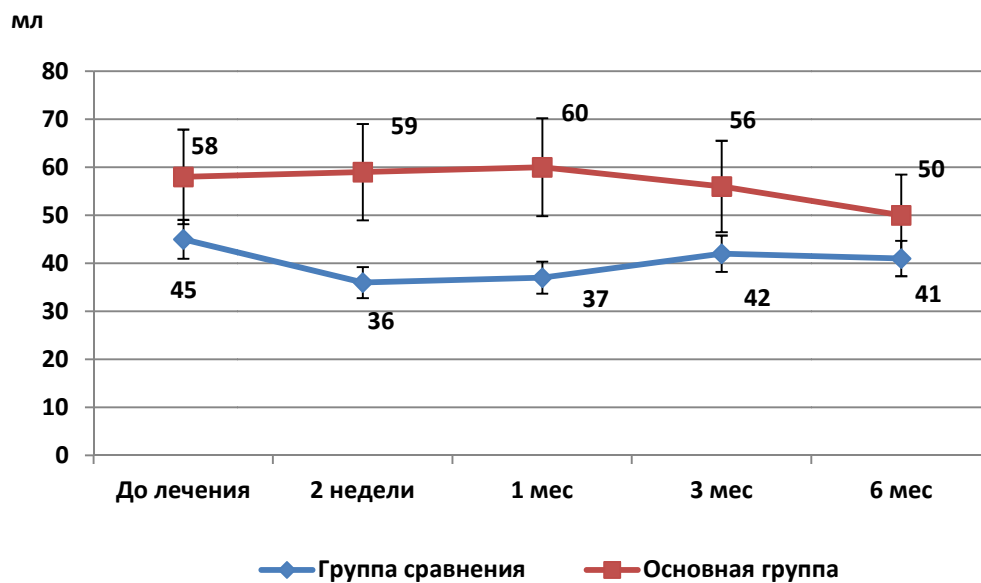


Рисунок 5.18 Динамика показателя «Объём остаточной мочи» в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

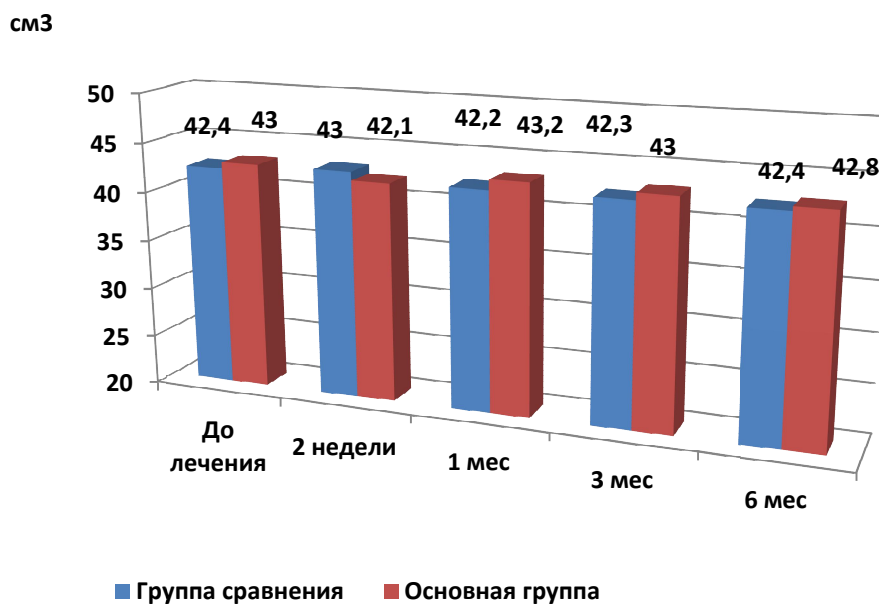


Рисунок 5.19 Динамика объёма простаты в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Сравнение динамики максимальной скорости мочеиспускания показало, что до начала лечения уровни этого параметра достоверно не



различались в группах пациентов, составив 13,2-14,1 мл/с (рисунок 5.20). Через 2 -4 недели значения показателя существенно не изменились, а спустя 3 сут наблюдалось повышение его уровней, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $14,3 \pm 1,2$  и  $15,6 \pm 1,1$  мл/с, но значимых отличий от исходного уровня отмечено не было.

Спустя 6 мес от начала лечения максимальная скорость мочеиспускания в основной группе составила  $15,4 \pm 0,8$  мл/с, в группе сравнения была несколько ниже -  $13,9 \pm 1,0$  мл/с, хотя при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

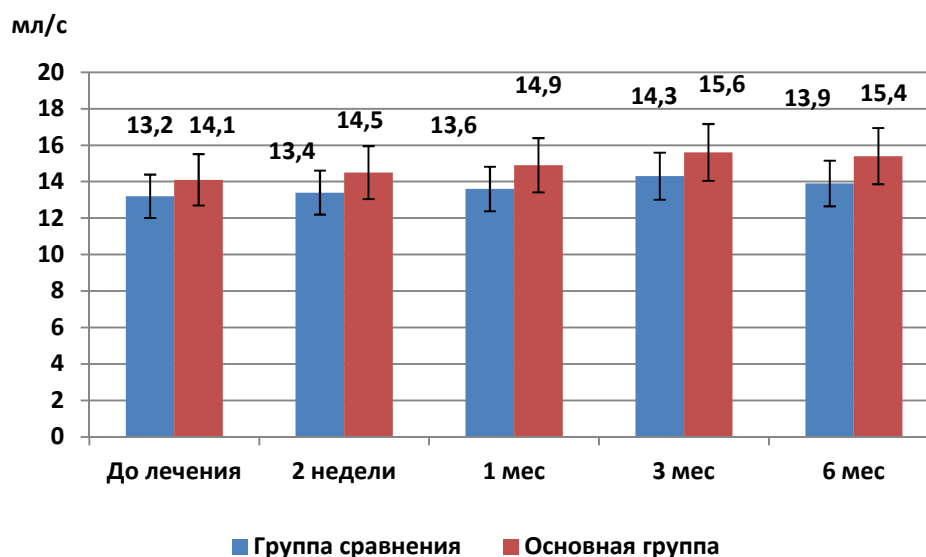


Рисунок 5.20 Динамика максимальной скорости мочеиспускания в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Анализ динамики показателя AIS выявил, что до начала лечения его значения в группах больных были практически одинаковы - 16,1-16,4 балла (рисунок 5.21). Через 2 недели после начала терапии было отмечено некоторое снижение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $15,3 \pm 2,2$  и  $14,2 \pm 2,7$  мл/с, хотя достоверных отличий от исходного уровня отмечено не было.

Через 1 мес от начала лечения значение AIS в основной группе снизилось до  $9,9 \pm 3,2$  балла и было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) такового до

лечения, а также уровня в группе сравнения -  $15,0 \pm 2,4$  балла. В дальнейшем спустя 3 и 6 мес выявленные соотношения значений данного параметра сохранились.

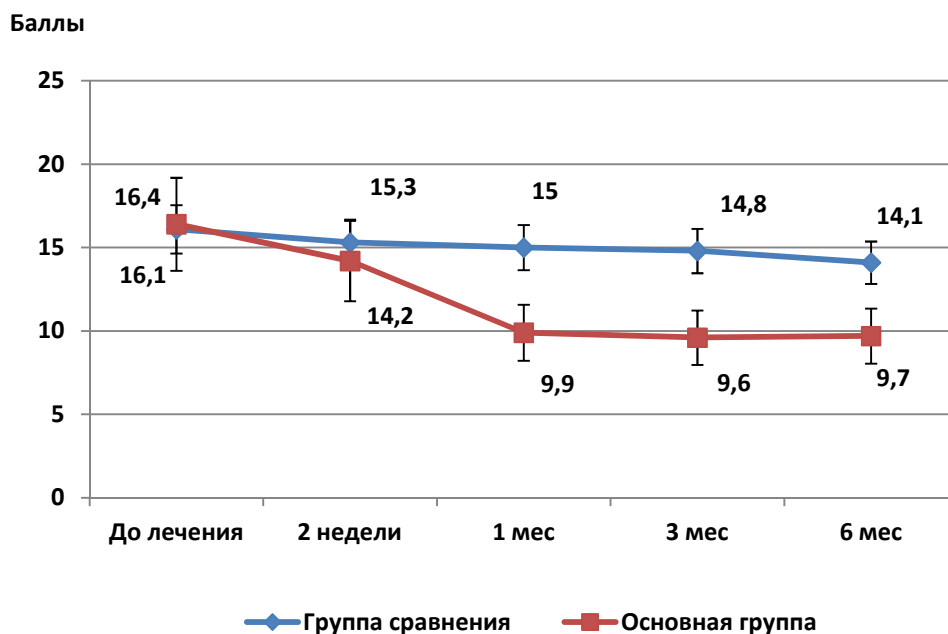


Рисунок 5.21 Динамика показателя AIS в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Сопоставление уровней экскреции 6-оксиМТ в группах пациентов выявило, что до начала лечения его значения в группах больных существенно не различались и составили 52,1-56,2 балла (рисунок 5.22). Спустя 1 мес в основной группе уровень этого показателя значимо возрос ( $p < 0,05$ ) относительно исходного значения - до  $82,8 \pm 7,6$  нг/мл. При этом уровень экскреции 6-оксиМТ в группе сравнения был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) и составил  $61,5 \pm 9,7$  нг/мл.

Спустя 3 и 6 мес значение данного показателя в основной группе составило соответственно  $88,1 \pm 5,3$  и  $85,6 \pm 8,9$  нг/мл и было значимо выше ( $p < 0,05$ ) как уровня до лечения, так и значений в группе сравнения, где экскреция 6-оксиМТ составила соответственно  $66,5 \pm 9,7$  и  $62,1 \pm 5,5$  нг/мл.

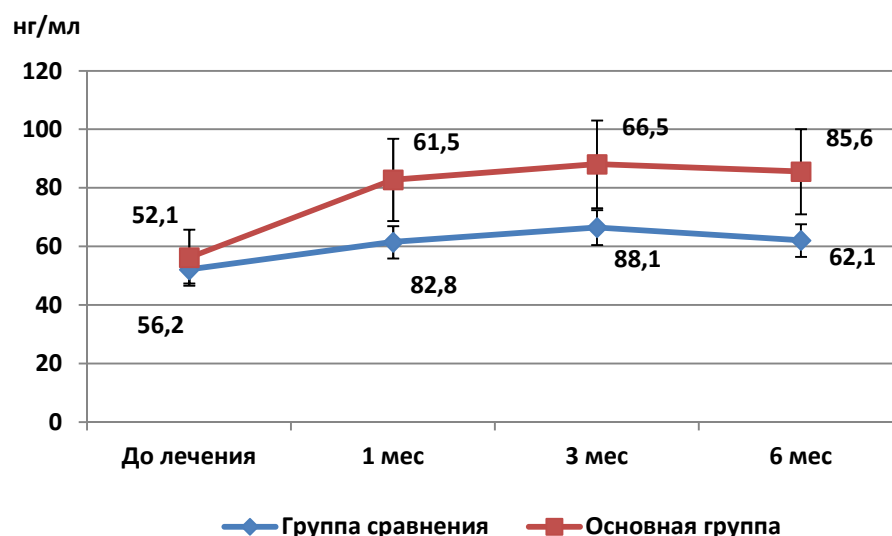


Рисунок 5.22 Динамика уровня экскреции 6-оксиМТ в зависимости от схемы лечения с применением М-холиноблокатора

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных с рефрактерным учащённым ночным мочеиспусканием, ассоциированным с инсомнией, комбинированная М-холинолитическая и антиинсомническая терапия является более эффективным средством по сравнению с монотерапией солифенацином.

Для подтверждения эффективности применения М-холиноблокатора и снотворного средства у пациентов с СНМП/ДГПЖ приводим пример из клинической практики.

Пациент В., 68 лет.

Наблюдался в клинике кафедры урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по поводу эпизодов ноктурии, наличия слабой струи мочи, ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря и нарушения сна. Вышеуказанные симптомы у больного проявляются в течение 3 лет, по этому поводу за медицинской помощью не обращался. Данные дневника мочеиспускания свидетельствуют о дневной поллакиурии (в среднем 10 раз) и учащённом ночном мочеиспускании (3-4 раза), также отмечаются единичные эпизоды императивных позывов. Объём выпитой

жидкости достаточный, диурез в пределах физиологических норм. По данным шкалы I-PSS – 17 баллов, N-QoL – 4 балла, AIS – 19 баллов. Показатель ПСА крови – 0,9 нг/мл.

По данным ПРИ: наружный сфинктер прямой кишки в норме, предстательная железа равномерно умеренно увеличена, эластичной консистенции, слизистая оболочка над железой подвижна, срединная борозда сглажена.

По данным УЗИ: почки и мочевой пузырь без УЗ-патологии, объём предстательной железы 39 см<sup>3</sup>, Qmax – 14,9 мл/с. Показатель остаточной мочи равен 45 мл.

На основании физикальных, клинических, лабораторно-инструментальных данных сделан вывод, что у данного пациента симптомы нижних мочевых путей обусловлены гиперстимуляцией М-холинорецепторов мочевого пузыря, которые обуславливают ирритативную симптоматику за счет гиперактивности детрузора.

Поставлен диагноз: доброкачественная гиперплазия предстательной железы I стадии, ГАМП, инсомния. Назначена комбинация солифенацина 10 мг/сут и залеплона 5 мг/сут в течение одного месяца. Через 1 месяц лечения у пациента наблюдалось улучшение симптомов накопления, снижение количества эпизодов дневного и ночного мочеиспускания. При этом пациент отметил значимое улучшение самочувствия, т.к. не предъявлял жалоб на нарушение сна, показатель AIS был равен 4. Из побочных эффектов была отмечена повышенная сонливость.

### 5.3. Побочные эффекты и нежелательные явления при использовании антиинсомнического препарата

Для оценки побочных эффектов комбинированной терапии, включающей применение стандартного средства (тамсулозин, солифенацин)

и антиинсомнического препарата залеплона, использовалось отдельное назначение данных средств в течение 20 дней. Первые 10 дней больные принимали стандартный препарат, после чего с 11-20 день залеплон. Далее проводилась плановая схема комбинированного лечения.

В результате было установлено, что переносимость препаратов была удовлетворительной, о чем свидетельствуют данные о частоте развития системных и специфических нежелательных явлений, представленные в таблицах 5.1 и 5.2.

Таблица 5.1

Частота системных побочных эффектов и нежелательных явлений, выявленных при проведении комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ и применении антиинсомнического препарата

Побочные эффекты	$\alpha$ -АБ, n=58		М-ХБ, n=68		Залеплон, n=126	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головокружение	3	5,1	-	-	5	3,9
Понижение АД	4	6,8	-	-	-	-
Повышение АД	-	-	-	-	-	-
Головная боль	1	1,7	-	-	7	5,5
Астения	2	3,4	1	1,4	-	-
Нарушение зрения	-	-	3	4,4	-	-
Повышенная сонливость	-	-	-	-	11	8,7
Заложенность носа	1	1,7	-	-	-	-
Сухость во рту	2	3,4	8	11,7	-	-
Диспепсия	1	1,7	5	7,3	5	3,9
Запор	-	-	3	4,4	-	-
Сухость кожи	-	-	3	4,4	-	-
Боль в глазах	1	1,7	1	1,4	3	2,3
Зуд	2	3,4	-	-	-	-
Тремор	-	-	-	-	4	3,1
Парестезия	-	-	-	-	1	0,7
Увеличение веса	-	-	-	-	-	-
Всего больных с осложнениями	17	29,3	24	35,2	36	28,5

Чаще всего наблюдались следующие нежелательные явления: сухость во рту – 8 (11,7%) и повышенная сонливость – 11 (8,7%). Тем не менее, вышеуказанные побочные эффекты не послужили причиной выхода пациентов из исследования.

Таблица 5.2

Частота специфических осложнений, характерных для применения лекарственных препаратов и залеплона, используемых в лечении СНМП/ДГПЖ

Побочные эффекты	α-АБ, n=58		М-ХБ, n=68		Залеплон, n=126	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Снижение либидо	1	1,7	-	-	2	1,5
Снижение эрекции	2	3,4	-	-	3	2,3
Обратная эякуляция	1	1,7	-	-	-	-
Анэякуляция	3	5,1	-	-	-	-
Снижение ПСА	-	-	-	-	-	-
Дизурия	-	-	1	1,4	-	-
Задержка мочи	-	-	2	2,9	-	-
Олигурия	-	-	-	-	1	0,7
Терапия прервана из-за осложнений	-	-	-	-	-	-
Всего больных с осложнениями	7	12,0	3	4,4	6	4,7

В результате оценки сопоставления частоты побочных реакций и отмены залеплона с препаратами, входящими в стандартную терапию, значимых отличий выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения мочеиспускания, связанные с ДГПЖ, представляют собой распространенную патологию, в первую очередь у мужчин старшей возрастной группы. В исследовании EPIC по результатам телефонного опроса 7545 мужчин старше 18 лет 62,5 % респондентов из 5 стран сообщили о наличии у них проявления СНМП [Irwin D.E. et al., 2006]. Было установлено, что частота этой патологии у мужчин увеличивается с возрастом, составляя 51,3% в возрастных группах младше 40 лет, 62,0% - в возрастной группе 40-59 лет, 80,7% у лиц старше 60 лет. Более чем у половины мужчин (51,3 %) отмечаются симптомы, связанные с накоплением мочи, тогда как симптомы опорожнения наблюдаются у 25,7% обследуемых [Irwin D.E. et al., 2006]. Установлено, что у большинства мужчин СНМП наблюдается комбинация проявлений патологии. Так, результаты исследования EpiLUTS свидетельствовали о том, что симптомы, связанные с мочеиспусканием, накоплением мочи, а также наблюдающиеся после мочеиспускания, нередко наблюдаются одновременно [Sexton C. et al., 2009].

Полагают, что частота СНМП со временем будет увеличиваться. При этом по результатам популяционного исследования EPIC в 2008 г. СНМП во всем мире страдали 1259 млн мужчин, в 2013 г. - 1378 млн. в 2013 г., а в 2018 г. ожидается, что значение этого показателя достигнет 1494 млн. [Irwin D.E. et al., 2011].

При усилении выраженности проявлений СНМП возрастают ограничения повседневной активности, что, безусловно, снижает физическое и психическое благополучие пациентов. Показано, что 34 % мужчин с СНМП чувствуют себя неудовлетворенными или испуганными вследствие наличия у них проявлений этой патологии [Coyne K.S. et al., 2009].

В отсутствие лечения СНМП у больных с ДГПЖ могут вызывать серьезные осложнения, в частности, острую задержку мочи, нарушение

функции почек, инфекции мочевыводящих путей и образование камней в мочевом пузыре [McVary K.T., 2006].

В последние годы было показано, что СНМП у мужчин могут быть ассоциированы с патологическими изменениями как в тканях предстательной железы, мочевого пузыря, других отделов нижних мочевыводящих путей, так и в иных органах и системах – ЦНС, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной. Эти нарушения, по мнению ряда авторов, играют существенную роль в этиопатогенезе СНМП [Chung D.E., Sandhu J.S., 2011]. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к определению причин СНМП и выбору тактики лечения данной категории пациентов [van Kerrebroeck P. et al., 2013; Roehrborn C.G. et al., 2010]. В качестве общепринятой тактики в настоящее время рассматривают комбинированную терапию на основании результатов ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований.

В то же время используемые в настоящее время методы фармакологической коррекции СНМП нередко неэффективны в отношении количества ночных мочеиспусканий. Многие авторы уделяют большое внимание поиску причинно-следственных связей ноктурии и бессонницы, предпринимаются попытки научного обоснования и совершенствования основных путей коррекции этиологических факторов, способствующих ноктурии. Однако, предполагаемые подходы к терапии требуют проведения всесторонней оценки их клинической эффективности и безопасности.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось повышение клинической эффективности лечения больных с симптомами нижних мочевых путей и бессонницей путем совершенствования программ комбинированной фармакотерапии.

В настоящее время в лечении симптомов нижних мочевых путей широко используются альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-



редуктазы, препараты растительного происхождения и М-холиноблокаторы. Наиболее эффективными лекарственными средствами зарекомендовали себя  $\alpha$ -адреноблокаторы, широкое применение которых позволяет отсрочить, в ряде случаев – предотвратить хирургическое лечение ДГПЖ [Gravas S. et al., 2016; Varilla V. et al., 2011]. Эти препараты вызывают расслабление гладкой мускулатуры, включая мышцы предстательной железы, предстательной части мужского мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря [Roehrborn C.G., 2008], снижают выраженность симптомов опорожнения, в меньшей степени - симптомов наполнения [Chapple C.R. et al., 2005; Narayan P. et al., 2003].

На первом этапе нашего исследования была проведена оценка эффективности стандартной фармакотерапии ноктурии у 171 больного с ДГПЖ и ноктурией. В первой группе - у 86 пациентов с преобладанием в клинической картине обструктивных симптомов, обусловленных гиперактивностью альфа-1-адренорецепторов, применяли тамсулозин 0,4 мг/сут с целью ингибирования этих рецепторов нижних мочевых путей.

Оценка эффективности применения альфа-адренолитического препарата в лечении СНПМ показала, что у больных данной группы наблюдалось достоверное снижение ряда проявлений заболевания: уменьшение общего количества баллов I-PSS, общего числа дневных мочеиспусканий, объёма остаточной мочи, числа императивных позывов. Также было выявлено увеличение объёма максимального мочеиспускания за сутки, максимальной скорости мочеиспускания. Выявленные сдвиги сохранялись через 3 и 6 мес, значения показателей были ниже по сравнению с исходными уровнями.

Следует отметить, что в некоторых исследованиях было показано, что показатель общего балла IPSS слабо коррелирует с такими параметрами, как максимальная скорость потока мочи и объем остаточной мочи, что свидетельствует о необходимости определения значения IPSS в каждом

случае [EAU BPH .., Madersbacher S. et al., 2004], при этом следует оценивать не только общий балл IPSS, но сопоставлять значение этого показателя с проявлениями других симптомов у пациента [Oelke M. et al., 2013].

В рамках нашего исследования не было выявлено значимых различий после проведения 6-месячной терапии альфа-адреноблокаторами относительно уровней до лечения показателей объёма предстательной железы и шкалы N-QoL. Отсутствие лечебного эффекта наблюдалось у 80 % пациентов, что проявлялось незначительным снижением показателя частоты ночных мочеиспусканий и шкалы N-QoL. У этих больных, устойчивых к консервативной терапии ноктурии, в 34% случаях отмечалась абсолютная рефрактерная форма учащённого ночного мочеиспускания, при этом значение показателя ноктурии не изменялось относительно исходного уровня.

Следует отметить, что полученные нами данные согласуются со сведениями из литературных источников. В частности, показано, что несмотря на то что использованные препараты уменьшают симптомы, связанные с мочеиспусканием, и, в меньшей степени, симптомы, связанные с накоплением мочи [Narayan P. et al., 2003], не у всех пациентов с СНМП достигается адекватный ответ на монотерапию  $\alpha 1$ -блокатором. Так, Paick J.S. et al. (2006) отметили, что применение альфа-адреноблокаторов в качестве препаратов первой линии терапии у мужчин не всегда является эффективным методом лечения, так как они не влияют на ночную полиурию. В исследовании с участием 68 мужчин с симптомами опорожнения и умеренными или выраженными симптомами наполнения, в 65% случаев пациентов не был достигнут адекватный ответ на монотерапию  $\alpha 1$ -блокатором (т. е., снижение числа баллов IPSS  $\leq 4$  баллов) [Lee J.Y. et al., 2004]. Некоторые исследователи полагают, что для мужчин с умеренными или выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи, такими как urgentные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание, эти

проявления остаются в значительной степени неконтролируемыми после проведения монотерапии  $\alpha 1$ -блокатором [Asplund R., 2005; Häkinen J.T. et al., 2007]. Очевидно, что для таких больных оправданным является применение другой стратегии лечения.

В ряде исследований было показано, что добавление антимускаринового препарата к  $\alpha 1$ -блокатору снижает проявления СНМП [Chapple C. et al., 2009; Kaplan S.A. et al., 2009; Yamaguchi O. et al., 2011; Van Kerrebroeck P. et al., 2013]. В исследовании фазы III с участием 851 мужчины с СНМП, включая умеренные и выраженные симптомы, связанные с накоплением мочи, было показано, что после 12 недель монотерапии  $\alpha 1$ -блокатором наступало статистически значимое снижение баллов по подшкале IPSS-опорожнение, но не по подшкале IPSS-наполнение, по сравнению с плацебо [Drake M.J. et al., 2015]. Однако при использовании комбинированной терапии первой линии с применением антимускаринового препарата и  $\alpha 1$ -блокатора наблюдалось достоверное снижение уровня показателя шкалы IPSS-наполнение по сравнению с плацебо.

В рамках нашего исследования на данном этапе были оценены результаты применения солифенацина у лиц с СНМП/ДГПЖ. Этот вариант терапии был использован у 85 мужчин, которые в течение полугода принимали лекарственные средства, влияющие преимущественно на ирритативный компонент дизурии. Было установлено значимое снижение показателей общего количества баллов I-PSS, шкалы N-QoL, уменьшение выраженности ирритативных проявлений: количества дневных и ночных мочеиспусканий, числа императивных позывов. Наблюдалось также увеличение объёма максимального мочеиспускания в течение суток, а объём остаточной мочи, объём предстательной железы и максимальная скорость мочеиспускания значимо не изменились относительно исходных уровней.

Проведенное лечение способствовало снижению количества эпизодов ночного мочеиспускания, в то же время у 78% мужчин проявления

ирритативной симптоматики не снизились, при этом в 27% случаев наблюдалась абсолютная устойчивость к медикаментозной лечению, у 49% пациентов была отмечена частичная резистентность к проводимой терапии.

Следует отметить, что ранее применение данного класса препаратов у мужчин с ДГПЖ считалось опасным вследствие возможности развития острой задержки мочеиспускания. Тем не менее в клинических исследованиях была продемонстрирована возможность их использования при ирритативных СНМП у пациентов с ДГПЖ. В частности, было установлено, что у мужчин с отсутствием, а также с легкой и умеренной инфравезикальной обструкцией вследствие ДГПЖ, холинолитики не увеличивают риск развития острой задержки мочеиспускания [Abrams P. et al., 2006; Herschorn S. et al., 2010].

Результаты первого этапа нашей работы свидетельствовали о том, что у 73 % включенных в исследование больных в роли самого существенного беспокойства выступает ноктурия, которая способствует развитию комплекса других нарушений, в том числе инсомнии. Для этого проявления характерна резистентность к терапии. Как было отмечено выше, длительное время было принято считать, что учащенное мочеиспускание в ночное время суток развивается на фоне заболеваний мочеполовой системы. В последние годы показано наличие других «неурологических» причин развития этого симптома. Рассматривают 4 основных причины возникновения ноктурии [Куренков А.В., Петров С.Б., 2010; van Doorn B., Bosch J.L., 2012]: полиурия (суточная), ночная полиурия (никтурия), снижение общей и ночной емкости мочевого пузыря, смешанная ноктурия. Полагают, что причиной ноктурии может являться нарушение секреции антидиуретического гормона [Weiss J.P., Blaivas J.G., 2002]. Были показаны циркадные изменения концентрации АДГ с суточным объемом мочи у больных с выраженной ноктурией [Moon D.G. et al., 2004].

Следующий этап нашей работы был посвящен анализу проявлений и изучению патогенеза инсомнии у пациентов с рефрактерной ноктурией. В настоящее время исследователи проявляют интерес к выявлению роли мелатонина - гормона шишковидной железы, которые секретируется в ночное время суток и является важнейшим звеном регуляции суточных биоритмов человека. Известно, что нарушение синтеза мелатонина отрицательно влияет на качество сна [Sugaya K. et al., 2007]. Следует отметить, что, например, в экспериментальном исследовании Obayashi K. et al. (2014) было показано, что экзогенный мелатонин уменьшает выработку мочи и увеличивает емкость мочевого пузыря у крыс. В то же время уровень секреции мелатонина в меньшей степени ассоциирован с ноктурией, чем уровень экзогенного мелатонина. Авторами также была обследована выборка из 861 пациента пожилых лиц, средний возраст 72,1 года, при этом оценивали экскрецию 6-сульфатоксимелатонина в качестве показателя, отражающего секрецию мелатонина. Результаты многомерной логистической регрессии свидетельствовали о том, что повышение экскреции 6-сульфатоксимелатонина было ассоциировано с менее выраженной ноктурией (ОШ= 0,73, 95% ДИ 0.56-0.96,  $p = 0,023$ ).

Matsuta Y. et al. (2010) предположили, что повышение уровня мелатонина снижает частоту мочеиспускания, подавляя активность центра мочеиспускания в мозге. Эти исследователи в экспериментах оценили вклад колебаний уровня мелатонина в изменения функции мочевого пузыря и объема мочи. Самкам крыс Sprague-Dawley была выполнена цистометрия с оценкой мелатонина, который вводили в концентрациях  $4,3 \times 10^{-1}$  до  $4,3 \times 10$  пмоль интрацеребровентрикулярно. Авторы оценивали уровни антидиуретического гормона, предсердного натрийуретического пептида и натрий-уретического пептида головного мозга через 4 ч после введения мелатонина. Было показано, что введение мелатонина способствовало значительному увеличению емкости мочевого пузыря в зависимости от дозы

на 27,0-63,5%, но не оказало существенного влияния на сокращения мочевого пузыря. При этом уровни антидиуретического гормона, предсердного натрийуретического пептида в крови не изменялись. Авторами было сделано заключение, что мелатонин увеличивает емкость мочевого пузыря и опосредованно через рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге уменьшает объем мочи.

В рамках нашего исследования была предпринята попытка оценки взаимосвязи нарушения сна и проявлений СНМП у обследуемых больных. Для этого проводили количественное определение 6-оксиМТ в образцах мочи пациентов. В обеих группах больных, которым была проведена стандартная фармакотерапия СНМП, в процессе изучения жалоб, сбора анамнеза, а также по результатам анализа данных шкалы AIS у 126 больных с ноктурией была выявлена инсомния различной степени выраженности. Анализ ее проявлений показал, что наиболее частым ее проявлением было пробуждение в течение сна в структуре расстройств, характерных для бессонницы, что отметили как наиболее существенную проблему 67% больных. Легкая форма инсомнии была выявлена у 24% пациентов, умеренная в 41% случаев, тяжелая у 35% больных.

Как наиболее существенное беспокойство, ноктурию отмечали 95% пациентов с рефрактерной ноктурией ДГПЖ, тогда как учащенное дневное мочеиспускание беспокоило только 29% обследуемых. При этом пробуждение в течение сна как наиболее значимое беспокойство пациенты в первую очередь связывали с эпизодами учащенного ночного мочеиспускания.

По данным ряда авторов, смешанная ноктурия представляет собой сочетание ночной полиурии и снижение ночного объема мочевого пузыря. Это проявление выступает в качестве частой причины ноктурии. Так, в исследовании Weiss J. et al. (1997) при обследовании 194 пациентов с ночными эпизодами мочеиспускания было выявлено, что у 7% больных

наблюдалась ночная полиурия, у 57% было обнаружено снижение НОМП и у 36% смешанная ноктурия [Weiss J.P. et al., 1997].

Безусловно, мочеиспускание в ночное время нарушает сон, а в дневное время может выступать в качестве причины нарушений работоспособности и утомляемости пациентов [Asplund R., 2005]. Другими последствиями этих проявления могут быть снижение качества жизни и развитие депрессии.

Результаты определения ночной экскреции 6-оксиМТ у лиц с ноктурией и инсомнией показали, что у пациентов с легкой формой нарушений сна значение экскреции 6-сульфатоксимелатонина снижалось с усилением тяжести проявления заболевания. Было установлено, что с увеличением выраженности бессонницы наблюдалось значимое уменьшение уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина. Полученные данные были подтверждены результатами корреляционного анализа, которые свидетельствовали о наличии значимых положительных корреляций умеренной силы возраста больных с СНМП с уровнями показателей «число ночных мочеиспусканий», I-PSS, N-QoI и AIS. Выраженность инсомнии по показателю AIS также была положительно связана с числом ночных мочеиспусканий, параметрами I-PSS, N-QoI, а уровень экскреции 6-оксиМТ отрицательно коррелировал со значениями показателей «число ночных мочеиспусканий», I-PSS, N-QoI и AIS.

Таким образом, наши данные согласуются с данными литературы, подтверждая наличие клинико-патогенетической взаимосвязи ноктурии и инсомнии, формирование «порочного круга патогенеза» при этой патологии, что свидетельствует о необходимости помимо назначения терапии, направленной на устранение ночной дизурии, проведения дополнительной коррекции нарушения сна, ассоциированного с ноктурией. Очевидно, снижение общего объема мочевого пузыря, смешанная ноктурия, а также суточная и ночная полиурия являются самостоятельными патологическими состояниями, которые требуют проведения своевременной диагностики и

эффективной коррекции. Для более качественного оказания помощи требуется активная оценка дневника мочеиспускания и исключение всех этиологических факторов, а в случае их подтверждения – проведение специальной терапии.

На основании полученных данных нами предложено оптимизировать алгоритм диагностических мероприятий, в рамках которого представляется целесообразным определение формы инсомнии у пациентов с ноктурией и ДГПЖ, что в свою очередь позволяет использовать дифференцированный подход к назначению лечения данной категории больных.

На заключительном этапе работы была выполнена сравнительная оценка эффективности и безопасности антиинсомнической фармакотерапии ноктурии и инсомнии. При этом сравнивали результаты стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ и комбинированной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением альфа-адренолитиков с залеплоном у больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией.

Оценка динамики показателя I-PSS показала, что через 2 недели от начала терапии его уровень снизился в обеих группах до 12,5-12,9 баллов, а спустя 1 мес значение параметра I-PSS у пациентов группы сравнения составило  $9,5 \pm 1,1$  балла, в основной группе отмечалось более выраженное снижение этого показателя – до  $7,3 \pm 1,6$  балла. В этот срок наблюдения уровень данного показателя в обеих группах был значимо ниже исходных уровней, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Спустя 3 мес значение I-PSS у пациентов группы сравнения практически не изменилось и составило  $9,7 \pm 0,9$  баллом, в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был достоверно ниже. Через 6 мес после начала лечения значения этого параметра несколько увеличились в обеих группах, но тем не менее были достоверно меньше исходных уровней, при этом в основной группе уровень I-PSS составил  $8,2 \pm 0,7$  балла и был достоверно ниже такового в группе сравнения -  $10,2 \pm 1,1$  балла.



Анализ динамики параметра N-QoL свидетельствовал что спустя 1 мес от начала терапии его значение у пациентов группы сравнения осталось фактически на прежнем уровне -  $3,6 \pm 0,4$  балла, в основной группе отмечалось его снижение до  $2,0 \pm 0,8$  балла, что было достоверно ниже, как по сравнению с исходным уровнем, так и относительно показателя в группе сравнения. Спустя 3 мес значение показателя N-QoL у пациентов группы сравнения практически не изменилось и составило  $3,3 \pm 0,7$  балла, в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был достоверно ниже  $1,8 \pm 0,3$  балла, через полгода выявленное соотношение сохранилось.

Изучение динамики количества дневных мочеиспусканий показало, что через 1 мес после начала лечения число дневных мочеиспусканий у пациентов обеих групп уменьшилось и составило в группе сравнения  $6,2 \pm 0,3$ , в основной группе -  $6,0 \pm 0,4$  - значимо ниже по сравнению с исходными уровнями. Через 3 мес значение данного показателя у пациентов группы сравнения уменьшилось незначительно и составило, в то время как у пациентов основной группы снижение показателя было более выраженным, его уровень был достоверно ниже, чем в группе сравнения -  $4,2 \pm 0,5$ . Спустя 6 мес от начала терапии выявленное соотношение в группах пациентов сохранилось.

Оценка числа ночных мочеиспусканий показала, что через 2 недели после начала терапии отмечалось снижение этого показателя, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $2,6 \pm 0,6$  и  $1,9 \pm 0,8$ , хотя значимых межгрупповых отличий показателей выявлено не было. Через 1, 3 и 6 мес от начала лечения количество ночных мочеиспусканий у больных группы сравнения осталось на прежнем уровне, в то время как у пациентов основной группы – снизилось до 1,3-1,7 и было во все сроки значимо ниже как по сравнению с исходным уровнем, так и относительно соответствующего значения в группе сравнения.

Анализ показателя «число императивных позывов» показал, что 2 недели спустя после начала лечения наблюдалось некоторое уменьшение этого показателя до уровней 2,9-3,1. Через 1 мес от начала лечения количество императивных позывов у пациентов обеих групп продолжало уменьшаться, несколько более выражено в основной группе – до  $2,7 \pm 0,6$ , что было значимо ниже по сравнению с исходным уровнем. Спустя 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы сравнения составили 2,4-2,6, в основной группе были несколько ниже – 2,1 в оба срока, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Изучение динамики показателя «объем максимального мочеиспускания за сутки» свидетельствовало о том, что через 2 недели после начала терапии наблюдалось повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $419 \pm 22$  и  $402 \pm 14$  мл, что было значимо выше исходного уровня. Через 1 мес от начала лечения объем максимального мочеиспускания у пациентов обеих групп продолжал увеличиваться, но значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было. Спустя 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы сравнения остались прежними составив  $427 \pm 34$  и  $430 \pm 27$  мл соответственно, в основной группе были несколько выше -  $442 \pm 25$  и  $449 \pm 19$  мл, что достоверно превышало соответствующие исходные уровни в обеих группах. В то же время значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Оценка динамики показателя «объем остаточной мочи» показала, что спустя 2 недели от начала терапии отмечалось снижение его значения в группе сравнения до  $34 \pm 9$  мл, в основной группе показатель остался практически на том же уровне -  $55 \pm 14$  мл. Через 1 месяц значение этого показателя у больных группы сравнения составило  $27 \pm 8$  мл, что было значимо ниже исходного уровня. В основной группе его значение по-прежнему было выше -  $43 \pm 15$  мл. Через 3 мес от начала лечения объем остаточной мочи у пациентов обеих групп был близким, составив 35-40 мл,

спустя 6 мес уровни данного показателя несколько снизились и составили у пациентов группы сравнения и основной группы соответственно  $32 \pm 9$  и  $36 \pm 8$  мл, что было значимо выше соответствующих исходных уровней.

Оценка объема простаты свидетельствовала об отсутствии существенной динамики этого показателя в течение периода наблюдения в обеих группах больных.

Сравнение динамики максимальной скорости мочеиспускания показало, что через 2 недели после начала лечения было отмечено повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $15,6 \pm 1,3$  и  $14,5 \pm 0,8$  мл/с, при этом значимых отличий от исходного уровня отмечено не было. Через 1 мес от начала лечения максимальная скорость мочеиспускания продолжала увеличиваться, значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было, но уровни показателя были достоверно выше такового до лечения. Спустя 3 мес его значение у пациентов группы сравнения существенно не изменилось и составило  $17,0 \pm 1,9$  мл/с, в основной группе было практически на том же уровне –  $17,9 \pm 2,2$  мл/с. Через 6 мес от начала лечения в основной группе уровень данного параметра еще несколько возрос - до  $18,2 \pm 1,6$  мл/с, а в группе сравнения, напротив, уменьшился и составил  $18,2 \pm 1,6$  мл/с, что достоверно превышало соответствующие исходные уровни в обеих группах. В то же время значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Анализ динамики показателя AIS выявил, что через 2 недели после начала терапии было отмечено некоторое снижение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $14,6 \pm 1,8$  и  $13,4 \pm 2,9$  балла, хотя достоверных отличий от исходного уровня отмечено не было. Через 1 мес от начала лечения значение AIS в основной группе снизилось до  $9,5 \pm 3,5$  баллов и было значимо ниже такового до лечения, а также уровня в группе сравнения -  $14,5 \pm 2,0$  баллов. В дальнейшем, спустя 3 и 6 мес выявленные соотношения значений этого параметра сохранились.

Сравнение уровней экскреции 6-оксиМТ в группах больных показало, что через 1 мес после начала терапии в основной группе уровень этого показателя существенно увеличился - до  $81,6 \pm 2,9$  нг/мл и было достоверно выше исходного значения. При этом экскреция 6-оксиМТ у пациентов группы сравнения была ниже и составила  $57,4 \pm 3,7$  нг/мл. Спустя 3 и 6 мес значения данного показателя в основной группе составили соответственно  $80,9 \pm 4,0$  и  $78,3 \pm 5,1$  нг/мл и были значимо выше уровня до лечения и значений в группе сравнения, составив соответственно  $56,5 \pm 4,6$  и  $56,9 \pm 3,5$  нг/мл.

Полученные данные подтвердили, что у мужчин с рефрактерным учащённым ночным мочеиспусканием, ассоциированным с инсомнией, комбинированная терапия альфа-адренолитическим и снотворным препаратом является более эффективным методом лечения по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Оценивали также результаты лечения ноктурии М-холиноблокатором и снотворным препаратом, при этом пациентам группы сравнения в течение 6 месяцев проводилась стандартная консервативная терапия СНМП/ДГПЖ с использованием М-холиноблокатора. Дополнительное назначение залеплона для повышения эффективности лечения рефрактерной ноктурии применялось у пациентов основной группы, которые получали солифенацин 10 мг/сут.

Оценка динамики показателя I-PSS на фоне применения М-холиноблокаторов, показала, что через 2 недели от начала терапии его уровень снизился в обеих группах до 12,8-13,1 баллов, а спустя 1 мес значение параметра I-PSS у пациентов группы сравнения составило  $9,6 \pm 1,9$  балла, в основной группе отмечалось более выраженное снижение этого показателя – до  $8,3 \pm 1,4$  балла. В этот срок наблюдения уровень данного показателя в обеих группах был значимо ниже исходных значений, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Спустя 3 мес значение I-PSS у пациентов группы сравнения несколько увеличилось и составило  $10,2 \pm 0,9$  балла, в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был ниже -  $8,1 \pm 1,2$  балла, хотя значимых отличий при этом отмечено не было. Через полгода после начала лечения значения этого параметра по-прежнему были значимо меньше исходных уровней, при этом в основной группе уровень I-PSS составил  $8,3 \pm 0,6$  балла и был ниже такового в группе сравнения -  $9,9 \pm 0,9$  балла, хотя значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было.

Сравнение значений параметра N-QoL свидетельствовало о том, что спустя 2 недели после начала терапии его уровень снизился у пациентов основной группы до  $3,2 \pm 0,5$  балла, что было значимо ниже исходного уровня, а также уровня в группе сравнения -  $4,8 \pm 0,7$  балла. Через 1 мес от начала терапии значение параметра N-QoL у пациентов группы сравнения несколько снизилось - до  $4,1 \pm 0,5$  балла, в основной группе уменьшение значения данного параметра было более выраженным – до  $2,1 \pm 0,8$  балла. Это значение было достоверно ниже, как по сравнению с исходным уровнем, так и относительно показателя в группе сравнения. Спустя 3 мес и полгода выявленное соотношение значений показателя N-QoL в группах больных сохранялось.

Изучение динамики показателя «число дневных мочеиспусканий» показало, что до начала лечения его уровни не различались в группах больных ( $9,5-10,1$ ), спустя 2 недели отмечалось снижение этого показателя в обеих группах, примерно в одинаковой степени – до  $7,7-7,9$ . Через 1 мес от начала терапии число дневных мочеиспусканий у пациентов обеих групп вновь уменьшилось и составило в группе сравнения  $4,8 \pm 0,4$ , в основной группе -  $4,3 \pm 0,6$ , что было в обоих случаях значимо ниже по сравнению с исходным уровнем. Через 3 мес значение данного показателя у пациентов группы сравнения несколько повысилось и составило  $5,2 \pm 0,3$ , в то время как у пациентов основной группы уровень этого показателя был достоверно

ниже -  $4,0 \pm 0,2$ . Спустя 6 мес от начала терапии выявленное соотношение в группах пациентов сохранилось.

Оценка числа ночных мочеиспусканий показала, что спустя 2 недели после начала терапии наблюдалось снижение этого показателя, как в группе сравнения, так и в основной группе соответственно до  $2,1 \pm 0,6$  и  $1,5 \pm 0,7$ , при этом значимых межгрупповых отличий показателей выявлено не было. В дальнейшем – через 1, 3 и 6 мес от начала лечения количество ночных мочеиспусканий у больных группы сравнения составило 1,9-2,2, в то время как у пациентов основной группы было ниже - 1,1-1,2 и было во все сроки значимо ниже исходного уровня. Но при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Анализ изменений показателя «число императивных позывов» показал, что перед лечением уровни этого параметра в группах пациентов были практически одинаковы (3,4-3,5), а через 2 недели наблюдалось некоторое его уменьшение до уровней 2,1-2,8. Через 1 мес от начала лечения количество императивных позывов у пациентов обеих групп продолжало уменьшаться, несколько более выраженно в основной группе – до  $1,1 \pm 0,8$ . В обеих группах уровень данного параметра был значимо ниже по сравнению с исходными значениями. Через 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы сравнения составили 1,5-1,6, в основной группе были значимо ниже – в оба срока исследование - 0,9-1,0.

Изучение динамики показателя «объем максимального мочеиспускания за сутки» свидетельствовало о том, что спустя 2 недели после начала лечения наблюдалось повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $403 \pm 22$  и  $404 \pm 14$  мл, что было значимо выше исходного уровня. Через 1 мес от начала лечения объем максимального мочеиспускания у пациентов обеих групп продолжал увеличиваться, но значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было. Спустя 3 и 6 мес уровни данного показателя у пациентов группы

сравнения остались прежними, составив  $425 \pm 22$  и  $431 \pm 30$  мл соответственно, в основной группе были несколько выше -  $439 \pm 18$  и  $445 \pm 27$  мл, что достоверно превышало соответствующие исходные уровни в обеих группах. При этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Оценка динамики показателя «объем остаточной мочи» показала, что через 2 недели от начала терапии его значение в группе сравнения снизилось до  $36 \pm 12$  мл, в основной группе показатель остался практически на том же уровне -  $59 \pm 16$  мл. Спустя 1, 3 и 6 месяцев значение этого показателя существенно не изменилось, составив 37-42 мл, при этом значимых межгрупповых отличий и отличий от исходного уровня выявлено не было.

Оценка объема простаты свидетельствовала об отсутствии существенных изменений данного параметра в течение периода наблюдения у пациентов обеих групп.

Сравнение динамики максимальной скорости мочеиспускания показало, что до начала лечения уровни этого параметра достоверно не различались в группах пациентов, составив 13,2-14,1 мл/с. Через 2-4 недели значения показателя существенно не изменились, а спустя 3 сут наблюдалось повышение его значений, как в группе сравнения, так и в основной группе соответственно до  $14,3 \pm 1,2$  и  $15,6 \pm 1,1$  мл/с, но значимых отличий от исходного уровня отмечено не было. Спустя 6 мес от начала лечения максимальная скорость мочеиспускания в основной группе составила  $15,4 \pm 0,8$  мл/с, в группе сравнения была несколько ниже -  $13,9 \pm 1,0$  мл/с, хотя при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Анализ динамики показателя AIS выявил, что через 2 недели после начала терапии было отмечено его некоторое снижение, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до  $15,3 \pm 2,2$  и  $14,2 \pm 2,7$  балла, хотя достоверных отличий от исходного уровня отмечено не было. Через 1 мес от начала лечения значение AIS в основной группе снизилось до  $9,9 \pm 3,2$  балла и было значимо ниже такового до лечения и уровня в группе

сравнения -  $15,0 \pm 2,4$  балла. В дальнейшем, спустя 3 и 6 мес выявленные соотношения значений данного параметра сохранились.

Сопоставление уровней экскреции 6-оксиМТ в группах пациентов показало, что до начала лечения его значения в группах больных существенно не различались и составили 52,1-56,2 балла. Спустя 1 мес в основной группе уровень этого показателя значимо возрос относительно исходного уровня - до  $82,8 \pm 7,6$  нг/мл. При этом уровень экскреции 6-оксиМТ в группе сравнения был ниже и составил  $61,5 \pm 9,7$  нг/мл. Спустя 3 и 6 мес значения данного показателя в основной группе составили соответственно  $88,1 \pm 5,3$  и  $85,6 \pm 8,9$  нг/мл и было значимо выше ( $p < 0,05$ ) как уровня до лечения, так и значений в группе сравнения, где экскреция 6-оксиМТ была на уровне  $66,5 \pm 9,7$  и  $62,1 \pm 5,5$  нг/мл соответственно через 3 и 6 месяцев.

В целом проведенные исследования показали, что у больных с рефрактерным учащённым ночным мочеиспусканием, ассоциированным с инсомнией, комбинированная М-холинолитическая и антиинсомническая терапия является более эффективным средством по сравнению с монотерапией солифенацином.

Как свидетельствуют данные литературы, некоторые авторы сообщают о применении снотворных препаратов с целью улучшения сна и тем самым воздействия на ноктурию [Takami N., Okada A., 1993]. Так, показано, что использование золпидема приводит к субъективному сокращению эпизодов ноктурии у мужчин с СНМП [Verster J.C. et al., 2007]. Было выявлено, что применение бензодиазепама оксазепам снижает выраженность ночных мочеиспусканий на 63%, но при этом препарат не оказывает влияния на ночной диурез [Kaye M., 2008].

В ходе оценки безопасности и выявления побочных эффектов комбинированной терапии, включающей применение стандартного средства (тамсулозин, солифенацин) и антиинсомнического препарата залеплона,



была продемонстрирована удовлетворительная переносимость препаратов, о чем свидетельствовала частота развития системных и специфических нежелательных явлений. Чаще всего наблюдались следующие нежелательные явления: сухость во рту – 8 (11,7%) и повышенная сонливость – 11 (8,7%). Тем не менее, вышеуказанные побочные эффекты не послужили причиной выхода пациентов из исследования. При оценке сопоставления частоты побочных реакций и отмены залеплона с препаратами, входящими в стандартную терапию, значимых отличий выявлено не было.

В заключение следует отметить, что СНМП представляют собой актуальную проблему современной урологии, поскольку являются состоянием, которое вызывает беспокойство у большого количества пациентов, влияет на качество жизни. При этом больные нередко обеспокоены тем, что эти проявления свидетельствуют о наличии фонового злокачественного новообразования или необходимости проведения хирургического лечения [Emberton M. et al., 2008]. СНМП нарушают сон, влияют на социальную активность пациентов, на их взаимоотношения с окружающими. Безусловно, установленная к настоящему времени многофакторная этиология этой патологии у мужчин свидетельствует о необходимости адаптировать тактику лечения для конкретного больного, учитывая ее степень тяжести и особенности проявлений, а также наличие сопутствующих заболеваний [[Bechis S. et al., 2014; Gravas S. et al., 2016]. Перспективным является проведение исследований, направленных на поиск биомаркеров, углубление понимания патогенеза и создание таргетных препаратов для лечения СНМП, что позволит персонализировать их фармакотерапию, тем самым будет способствовать повышению качества жизни данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Традиционная консервативная патогенетическая терапия менее чем в половине случаев достигает положительного результата в лечении обструктивного и ирритативного компонентов симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и бессонницей. Отсутствие эффективности 6-месячной терапии альфа-адреноблокаторами больных с СНМП/ДГПЖ с обструктивным компонентом наблюдается у 80 % пациентов, при этом в 34% случаях выявляется абсолютно рефрактерная форма учащённого ночного мочеиспускания. При лечении больных с ирритативным компонентом с помощью М-холиноблокаторов у 78% больных не отмечается снижения проявлений ирритативной симптоматики, в 27% случаев наблюдается абсолютная устойчивость к медикаментозному лечению, у 49% пациентов - частичная резистентность к проводимой терапии.

2. Инсомния наблюдается у 92% у пациентов с рефрактерной ноктурией, при этом пробуждение в течение сна является наиболее значимой проблемой для этих больных, у 63% мужчин пробуждение в течение сна обусловлено ноктурией. Выявлено преобладание умеренной и тяжелой формы бессонницы у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием.

3. Распространённость ноктурии и инсомнии у лиц с СНМП/ДГПЖ имеет тенденцию к увеличению с возрастом. При этом у мужчин 40-50 лет и 50-60 лет преобладает легкая форма бессонницы, а у мужчин более старших возрастных групп чаще отмечается тяжелая форма данного состояния.

4. Уровень ночной экскреции 6-оксимеланотина у лиц с ноктурией и инсомнией отрицательно коррелирует с выраженностью бессонницы,

количеством ночных мочеиспусканий, показателями шкал I-PSS и N-QoL, что является подтверждением клинико-патогенетической взаимосвязи между учащённым ночным мочеиспусканием и инсомнией.

5. Использование снотворного средства в комбинации с альфа-адреноблокаторами и М-холинолитиками при ноктурии и нарушении сна у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы является патогенетически обоснованным и эффективным видом консервативной терапии, о чем свидетельствует более выраженное, чем при использовании стандартного лечения, снижение показателей I-PSS, N-QoL, количества дневных и ночных мочеиспусканий, уменьшение выраженности бессонницы по показателю AIS и повышение уровня экскреции 6-оксимелатонина.

6. Назначение антиинсомнического средства у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием и бессонницей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы является безопасным методом фармакокоррекции симптомов нижних мочевых путей. Частота и выраженность нежелательных явлений при этом сопоставимы с таковыми при использовании лекарственных средств, которые входят в традиционные схемы лечения СНМП/ДГПЖ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется в комплекс первичного обследования больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, учащённым ночным мочеиспусканием и бессонницей включать анкетирование по шкалам I-PSS и AIS с целью выявления преобладающего компонента симптомов нижних мочевых путей и определения формы инсомнии.

2. При диагностике нарушений сна у пациентов с ДГПЖ следует рекомендовать проведение консультации невропатолога и определение концентрации мочевого 6-сульфатоксимелатонина с последующим назначением снотворного средства. Уровень мочевого 6-сульфатоксимелатонина целесообразно оценивать до назначения патогенетической терапии и в динамике ее проведения с целью объективизации эффективности проводимого консервативного лечения.

3. При отсутствии эффективности стандартной фармакотерапии больным с ДГПЖ, проявлениями ноктурии и инсомнии следует назначать комбинированное лечение длительностью до одного месяца.

4. Антиинсомнические лекарственные средства целесообразно включать в комбинированную терапию с применением альфа-адреноблокаторов у пациентов с ДГПЖ (объём предстательной железы до 50 см<sup>3</sup>) при наличии проявлений ноктурии и инсомнии, с преобладанием обструктивного компонента СНМП, отсутствием симптомов гиперактивности мочевого пузыря.

5. Назначение снотворных лекарственных средств и М-холинолитиков показано больным с ДГПЖ (объём предстательной железы до 50 см<sup>3</sup>) при наличии проявлений ноктурии и бессонницы с

преобладанием ирритативного компонента СНМП, дневной поллакиурии, симптомов гиперактивности мочевого пузыря.

6. Мужчинам с ноктурией с целью коррекции основных клинических проявлений рекомендуется назначение залеплона в дозировке 5 мг/сут.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Медикаментозное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Роль уроселективности в выборе препарата / Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, Л.М. Рапопорт, Ю.Б. Казилов // Андрология и генитальная хирургия. - 2014. - № 1. - С. 6-14.
2. Амдий, Р.Э. Симптомы нижних мочевых путей и снижение сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Р.Э. Амдий, Т.Г. Гиоргобиани // Урологические ведомости. - 2015. - Т. 5, № 1. - С.77.
3. Братчиков, О.И. Влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса / О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, Е.А. Шумакова и др. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2015. - № 1. - С.10-16.
4. Бутырина, Е.В. Роль мелатонина и серотонина в механизмах развития хронической инсомнии / Е.В.Бутырина, О.В.Тихомирова, Н.Н.Зыбина, М.Ю.Фролова // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. –2012. – № 4. - С.40–45.
5. Вишневский, А.Е. Предпочтения пациентов в выборе альфа-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ / А.Е. Вишневский, И.В. Лукьянов, А.В. Марков // Экспериментальная и клиническая урология. - 2013. - № 2. - С. 51-55.
6. Вишневский, Е.Л. Обструктивная ноктурия / Е.Л. Вишневский, С.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкарь, С.Б. Петров. – М.: АНМИ, 2007. – 162 с.
7. Волков, А.А. Ежедневный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа – коррекция эректильной дисфункции и симптомов нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы / А.А. Волков, М.И. Петричко, Н.В. Будник // Урология. - 2014. - № 4. - С. 64-68.

8. Гаджиева, З.К. Обоснование комбинированной медикаментозной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей с использованием АІ-адреноблокатора и М-холиноблокатора / З.К. Гаджиева, А.Б. Казиллов // Урология. - 2016. - № 1. - С. 91-99.
9. Говоров, А.В. Тадалафил в лечении симптомов в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России / А.В. Говоров, Г.Р. Касян, А.О. Васильев, Д.Ю. Пушкар // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16, № 7. - С. 33-41.
10. Головкин, С.В. Функциональные результаты лечения больных с симптомами нижних мочевых путей, вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, после открытых и трансуретральных операций / С.В. Головкин, А.Ф. Савицкий // Хирургия Украины. - 2014. - № 1 (49). - С. 25-29.
11. Даренков, С.П. Возрастной андрогенный дефицит и симптомы нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / А.К. Чепуров, Е.А. Пронкин, В.В. Соловьев, П.Ю. Остроумова // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – №2. – С. 22-27.
12. Жуков, О.Б. Ультразвуковая микционная цистоуретрография у больных с симптомами нижних мочевых путей / О.Б. Жуков // Андрология и генитальная хирургия. - 2010. - № 3. - С. 33-39.
13. Жуков, О.Б. Влияние индигалплюс на качество жизни больных с симптомами нижних мочевых путей / О.Б. Жуков // Андрология и генитальная хирургия. - 2011. - № 4. - С. 28.
14. Иващенко, В.А. Выбор программы лечения симптомов нижних мочевых путей после трансуретральной резекции простаты при доброкачественной гиперплазии предстательной железы /В.А. Иващенко // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 9 (114). - С. 82-88.

15. Калинин, С.Ю. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Е.А. Греков и др. // Consilium Medicum. - 2012. - № 7. - С. 10-18.

16. Калинин, С.Ю. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? / И.А. Тюзиков, О.Л. Ворслов, Ю.А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. Урология. – 2012. – №7. – С. 22.

17. Калинин, С.Ю. Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Е.А. Греков и др. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2013. - № 4. - С. 40-48.

18. Камалов, А.А. Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией / А.А. Камалов, Д.А. Охоботов, А.М. Тахирзаде др. // Естественные и технические науки. - 2013. - № 1. - С. 105-113.

19. Касян, Г.Р. Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин / Г.Р. Касян, И.В. Коновалов // Исследования и практика в медицине. - 2016. - Т. 3, № 2. - С. 37-44.

20. Кириленко, Е.А. Оценка клинического применения силодозина у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Е.А. Кириленко, В.Ф. Онопко // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2016. - № 1 (61). - С. 68-70.

21. Кирпатовский, В.И. Андрогены и хроническая ишемия – два независимых патогенетических фактора развития ДГПЖ / И.С. Мудрая,



К.Г. Мкртчян, Н.К. Адамян и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №1. – С. 31-36.

22. Ковалишин, И.М. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении сочетанных нарушений эрекции и мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И.М. Ковалишин // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2016. - № 1 (53). - С.221-227.

23. Коган, М.И. Ишемия предстательной железы при синдроме хронической тазовой боли / М.И. Коган // Фармакотерапия. – 2011. – № 6. – С. 16-22.

24. Корнеев, И.А. Эпидемиология расстройств мочеиспускания у мужчин Российской Федерации / И.А. Корнеев, Т.А. Алексеева, М.И. Коган, Д.Ю. Пушкарь // Урология. - 2016. - № 2. - С.70-75.

25. Корнеев, И.А. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования / И.А. Корнеев, Т.А. Алексеева, С.Х. Аль-Шукри, Д.Ю. Пушкарь // Урологические ведомости. - 2016. - Т. 6, № 1. - С. 5-9.

26. Кривобородов, Г.Г. Применение препаратов цернилтон® форте и цернилтон® в лечении хронического простатита и симптомов нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур, С.В. Соловьев // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 26. - С. 48-53.

27. Куренков, А.В. Ноктурия у пациентов пожилого возраста / А.В. Куренков, С.Б. Петров // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 3.

28. Куренков, А.В. Результаты уродинамического обследования больных пожилого и старческого возраста с симптомами нижних мочевых путей / А.В. Куренков, Б.К. Комяков // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 2. - С. 110-113.

29. Локшин, К.Л. Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей и с доброкачественной простатической обструкцией / К.Л. Локшин // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 53. - С. 4-17.

30. Мартов, А.Г. Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: что нового в 2016 году / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 23. - С. 6-13.

31. Мудрая, И.С. Особенности вегетативной регуляции обструктивного мочевого пузыря / И.С. Мудрая, С.В. Ревенко, И.В. Кабанова // Материалы VIII Российского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. - Ереван, 2012. - С.121–122.

32. Пранович, А.А. Дифференцированные критерии диагностики и лечения симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и гиперактивном мочевом пузыре / А.А. Пранович // Сборник научных трудов Sworld. - 2012. - Т. 33, № 3. - С. 3-14.

33. Протошак, В.В. Причины ночной полиурии у больных с симптомами нижних мочевых путей /доброкачественной гиперплазией предстательной железы / В.В. Протошак, Д.Г. Кулай, А.Ю. Шестаев и др. // Terra Medica. - 2013. - № 3. - С. 53-54.

34. Протошак, В.В. Применение десмопрессина в комбинированном лечении симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / В.В. Протошак, Д.Г. Кулай, А.В. Кукушкин и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2014. - № 4 (48). - С. 138-142.

35. Пушкарь, Д.Ю. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Д.Ю.Пушкарь, П.И. Раснер, Р.Р. Харчилава // Урология. - 2016. - № 2. - С. 4-19.
36. Раснер, П.И. Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления / П.И. Раснер, Д.Ю. Пушкарь // Consilium Medicum. - 2016. - Т. 18, № 7. - С. 30-36.
37. Сивков, А.В. Оптимизация лечения больных с симптомами нижних мочевых путей, вызванных доброкачественной гиперплазией простаты и эректильной дисфункцией / А.В. Сивков, В.В. Ромих, Е.С. Коршунова и др. // Андрология и генитальная хирургия. - 2011. - № 2. - С. 106-107.
38. Сивков, А.В. Эффективность силодозина у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленными ДГПЖ / А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, В.В. Ромих и др. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2013. - № 4. - С. 71-75.
39. Тюзиков, И.А. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы / И.А.Тюзиков, О.И. Братчиков, Д.В. Михайлов и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2016. - № 1 (61). - С. 14-18.
40. Тюзиков, И.А. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин / И.А.Тюзиков, А.Г. Мартов, С.Ю. Калинин // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - Т. 11, № 2. - С. 93-100.
41. Тюзиков, И.А. Междисциплинарное взаимодействие в рамках ранней диагностики урологических заболеваний у мужчин: клиническая роскошь или насущная потребность профилактической и патогенетической медицины XXI века? / И.А. Тюзиков // Медицинский алфавит. - 2013. - Т. 2, № 13. - С. 42-47.

42. Abrams, P. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction / P. Abrams, S. Kaplan, H. De Koning Gans et al. // J. Urology. – 2006. – Vol. 175(5). – P. 999-1004.
43. Ahyai, S.A. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement / S. Ahyai, P. Gilling, S. Kaplan et al. // Eur. Urol. - 2010. - Vol. 58, № 3. - P. 384–397.
44. Albisinni, S. New medical treatments for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia and future perspectives / S. Albisinni, I. Biau, Q. Marcelis et al. // BMC Urol. – 2016. – Vol.16 (1). – P.58.
45. Alessi, C. Insomnia (primary) in older people: non-drug treatments / C. Alessi, M.V. Vitiello // B.M.J. Clin. Evid. – 2015. – Vol.5 – P. 309-316.
46. Altintas, S. Optimizing individual treatment outcomes in men with lower urinary tract symptoms using storage subscale score/total International Prostate Symptom Score (IPSS) as a new IPSS ratio / S. Altintas, I. Acar, S. Eskicorapci et al. // Turk. J. Med. Sci. - 2014. – Vol.44 (6). – P.1124-1129.
47. Aoki, Y. Metabolic Syndrome and Nocturia. Low Urine Tract Symptoms / Y. Aoki, O. Yokoyama // J. Urol. – 2012. – Vol.1 – P. 11-25.
48. Arslantas, D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Among Individuals Aged 50-Years and Over and Its Effect on the Quality of Life in a Semi-Rural Area of Western Turkey / D. Arslantas, M. Gokler, A. Unsal, B. Baieskioglu // Low Urin Tract Symptoms. – 2017. – Vol.9(1):5-9.
49. Artiach, G. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Insomnia in Primary Care / G. Artiach // J. Sleep –2010. –Vol. 2. –P.32-41.
50. Asplund, R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks / R. Asplund // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 3, (Suppl). – P.24–32.

51. Asplund, R. Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly / R. Asplund // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2006. – Vol. 43 – P. 319-326.
52. Athanasopoulos, A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update / A. Athanasopoulos, C. Chapple, C. Fowler et al. // Eur. Urol. - 2011. - Vol. 60, № 1. - P. 94–105.
53. Bae, J.H. Efficacy and safety of low-dose propiverine in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with storage symptoms: a prospective, randomized single-blinded and multicenter clinical trial / J.Bae, S. Kim, E. Yoo et al. // Korean J Urol. – 2011. – Vol. 52. – P.274–278.
54. Bae, W.J. Desmopressin Add-On Therapy for Refractory Nocturia in Men Receiving  $\alpha$ -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms / W.J. Bae, S.W. Kim // J. Urol. – 2013. – Vol. 190 – P. 180-186.
55. Barry, M.J. Relationships among participant international prostate symptom score, benign prostatic hyperplasia impact index changes and global ratings of change in a trial of phytotherapy in men with lower urinary tract symptoms / M.Barry, A. Cantor, C. Roehrborn // J. Urol. – 2013. – Vol.189. – P. 987–992.
56. Bechis, S. Personalized medicine for management of benign prostatic hyperplasia / S. Bechis, A. Otsetov, R. Ge R., A. Olumi // J. Urol. - 2014. - Vol. 192, № 1. - P. 16–23.
57. Benca, RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review / RM. Benca // Psychiatr. Serv. – 2005. – Vol.1 – P.332-343.
58. Berges, R. Impact of desmopressin on nocturia due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) / R. Berges, K. Höfner // J. Urol. – 2014. – Vol. 32 – P. 1163–1170.
59. Bliwise, D.L. Impact of nocturia on sleep and quality of life: a brief, selected review for the International Consultation on Incontinence Research

Society (ICI-RS) nocturia think tank / D.L. Bliwise, R.C. Rosen // *Neurourol. Urodyn.* – 2014. – Vol. 33 – P. 15-28.

60. Bosch, J.L. The prevalence and causes of nocturia / J.L. Bosch, J.P. Weiss // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 18 – P. 86-92.

61. Breyer, B.N. The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review / B.N. Breyer, A.W. Shindel // *J. Urol.* – 2013. – Vol.1. – P. 15-22.

62. Brock, G. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction / G. Brock, G. Broderick, C. Roehrborn // *BJU Int.* – 2013. – Vol.112. – P. 990–997.

63. Buysse, D.J. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV fieldtrial / D.J. Buysse, C.F. Reynolds // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151 (9). – P. 1351 -1360.

64. Buysse, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse // *Psychiatry Res.* – 1989. May – Vol. 28 (2). – P.193-213.

65. Chang, S.C. Multifactorial nature of male nocturia / S.C. Chang, A.T. Lin, K.K. Chen, L.S. Chang // *Urology* – 2006. – Vol. 67 (3). – P. 541–544.

66. Chapple, C.R. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study / C.R. Chapple, S.H. Al-Shukri, B. Gattegno et al. // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol.4, Suppl. – P.33–44.

67. Chapple, C. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha- blockers / C. Chapple, S. Herschorn, P. Abrams et al. // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56 (3). – P.534–541.

68. Choi, E.P. The responsiveness of the International Prostate Symptom Score, Incontinence Impact Questionnaire-7 and Depression, Anxiety and Stress

Scale-21 in patients with lower urinary tract symptoms / E.P. Choi, W.Y. Chin, C.L. Lam, E.Y. Wan // J. Adv. Nurs. – 2015. - Apr 14. [Epub ahead of print]

69. Choi, E.P. Mental Health Mediating the Relationship Between Symptom Severity and Health-Related Quality of Life in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms / E.P. Choi, C.L. Lam, W.Y. Chin // Low Urin Tract Symptoms. – 2016. – Vol.8 (3). – P.141-149.

70. Choi, E.P. Mental health of Chinese primary care patients with lower urinary tract symptoms / E.P. Choi, W.Y. Chin // Psychol. Health Med. – 2016. – Vol. 21 (1). – P.113-127.

71. Chukwunonso, E.C. Prevalence of Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia in Umudike and its Relationship with Measures of Obesity / E.C. Chukwunonso, C. Ejike, C. Kingsley, C. Eze // Asian Journal of Clinical Nutrition –2015. –Vol. 7. –P.1-8.

72. Chung, D.E. Overactive bladder and outlet obstruction in men / D.K. Chung, J.S. Sandhu // Curr. Urol. Rep. – 2011. – Vol. 12 (1). – P.77–85.

73. Chung, K.F. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and statistical manual (DSM), International classification of diseases (ICD) and International classification of sleep disorders (ICSD) / K.F. Chung, W.F. Yeung // Sleep Med. – 2015.– Vol. 16 (4). – P. 477-482.

74. Clement, K.D. Invasive urodynamic studies for the management of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with voiding dysfunction / K.D. Clement, H. Burden, K. Warren et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol.28 (4). - CD011179.

75. Collerton, J. Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study / J. Collerton, K. Davies // B.M.J. – 2009.– Vol.2. – P. 23-31.

76. Collins, C.W. American Urological Association, Society of Urodynamics Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction. AUA/SUFU

adult urodynamics guideline: a clinical review / C.W. Collins, J.C. Winters / Urol. Clin. North Am. - 2014. – Vol.41. – P.353-362.

77. Cornu, J.N. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis / J.N. Cornu, P. Abrams, C.R. Chapple, // Eur. Urol. – 2012. – Vol. 62 (5). – P. 877–890.

78. Coyne, K.S. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS / K.S. Coyne, A.J. Wein, A. Tubaro et al. // BJU Int. - 2009. – Vol. 103 (Suppl. 3).- P.4–11.

79. Dahm, P. Comparative Effectiveness of Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Dahm, M. Brasure, R. MacDonald et al. // Eur. Urol. – 2016. - Oct 4. Epub.

80. De La Rosette, J.J. Polymorphisms in the alpha1A-adrenoceptor gene do not modify the short- and long-term efficacy of alpha1-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia / J.A. Schalken // J.J. De La Rosette, B.J.U. – 2006.– Vol. 97 (4). – P.852-855.

81. De Nunzio, C. Re: association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms: an observational study in a 4666 European men cohort / C. De Nunzio, A. Tubaro // Eur. Urol. - 2015. – Vol.67 (5). – P.973-974.

82. Diokno, A.C. Exploring factors associated with sexual activity in community-dwelling older adults / A.C. Diokno // Res. Gerontol. Nurs. – 2014.– Vol. 7 (6). – P.256-263.

83. Djavan, B. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia / B. Djavan, C. Chapple, S. Milani et al. // Urology. – 2004. – Vol. 64(6).- P. 1081-1088.



84. Drake, M.J. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension / M.J. Drake, C. Chapple, R. Sokol et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol.67 (2). – P.262–270.

85. Drake, M.J.. NEPTUNE study group. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS<sup>TM</sup>: results from the NEPTUNE study / M.J. Drake, R. Sokol, K. Coyne et al. // *BJU Int.* – 2015. - Apr 24. [Epub ahead of print]

86. Edinger, J.D. Testing the reliability and validity of DSM-IV-TR and ICSD-2 insomnia diagnoses. Results of a multitrait-multimethod analysis / J.D. Edinger, J.K. Wyatt, E.J. Stepanski // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 68 (10). – P.992 – 1002.

87. El-Husseiny, T. Transurethral ethanol ablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up / T. El-Husseiny, N. Buchholz // *J. Endourol.* - 2011. - Vol. 25, № 3. - P. 477–480.

88. Emberton, M. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: the Prostate Research on Behaviour and Education (PROBE) Survey / M. Emberton, M. Marberger, J. de la Rosette // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – Vol.62 (1). – P. 18–26.

89. Ezech, A.C. Global population trends and policy options / A.C. Ezech, J. Bongaarts // *Lancet.* – 2012. – Vol.2. – P. 26-34.

90. Foley, D. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey / D. Foley, S. Ancoli-Israel, P. Britz, J. Walsh // *J. Psychosom. Res.* – 2004. – Vol. 56 (5). – P.497-502.

91. Fujimura, T. Nocturia in men is a chaotic condition dominated by nocturnal polyuria. / T. Fujimura, Y. Yamada, T. Sugihara, T. Azuma, M. Suzuki,

H. Fukuhara, T. Nakagawa, H. Kume, Y. Igawa, Y. Homma // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22 (5). – P.496-501.

92. Furtado, D. Nocturia × disturbed sleep: a review / D. Furtado, H. Hachul // *Int. Urogynecol. J.* – 2012. – Vol. 23 (3). – P.255-267.

93. Gacci, M. Central obesity is predictive of persistent storage lower urinary tract symptoms (LUTS) after surgery for benign prostatic enlargement: results of a multicentre prospective study / M. Gacci, A. Sebastianelli, M. Salvi et al. // *BJU Int.* – 2015. - Jan 18. [Epub ahead of print]

94. Gilfrich, C. Morbidity and mortality after surgery for lower urinary tract symptoms: a study of 95577 cases from a nationwide German health insurance database / C.Gilfrich, H. Leicht, C. Fahlenbrach et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2016. – Vol.19(4). – P.406-411.

95. Gill, K. Urinary ATP as an indicator of infection and inflammation of the urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms / K. Gill, H. Horsley, A. Kupelian et al. // *BMC Urol.* – 2015. – Vol.15 (1). – P.7.

96. Gorbachinsky, I. Metabolic syndrome and urologic diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpinar // *Rev. Urol.* – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 157-180.

97. Graham, J.N. Nocturia causes vary with each decade. / J.N. Graham, B.R. Desroches, J.P. Weiss // *Curr. Opin. Urol.* – 2014.– Vol. 24 (4). – P. 358-362.

98. Gravas, S. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) 2016 / S. Gravas, T. Bach, A. Bachmann et al // Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenicmale-LUTS-016.pdf>

99. Greenstein, A. Position statement for the diagnosis and treatment of men with benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms / A. Greenstein, Z. Ferman, K. Stav et al. // *Harefuah.* – 2014. – Vol.153 (9). – P.546-557.

100. Griffiths, D.J. Relationship of fluid intake to voluntary micturition and urinary incontinence in geriatric patients / D.J. Griffiths, P.N. McCracken, G.M. Harrison, E.A. Gormley // *Neurourol Urodyn.* – 1993. – Vol. 12. – P. 1–7.
101. Hakenberg, O.W. Does evaluation with the International Prostate Symptom Score predict the outcome of transurethral resection of the prostate? / O.W. Hakenberg, C.B. Pinnock, V.R. Marshall // *J. Urol.* – 1997. – Vol.7. – P. 55-67.
102. Häkinen, J.T. Impact of LUTS using bother index in DANPSS-questionnaire / J.T. Häkinen, M. Hakama, H. Huhtala et al. // *Eur. Urol.* – 2007. - Vol. 51 (2). – P.473–477.
103. Herschorn, S. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase 3 studies /S. Herschorn, J.Jones, M. Oelke et al. // *Urology.* – 2010. – Vol.75(5). – P. 1149-1155.
104. Hou, C.L. Prevalence of Insomnia and Clinical and Quality of Life Correlates in Chinese Patients With Schizophrenia Treated in Primary Care / C.L. Hou // *Perspect Psychiatr Care.* – 2015. Sep 21 – Vol.4.
105. Hunskar, S. Epidemiology of nocturia / S. Hunskar // *B.J.U. Int.* – 2005. – Vol. 96 – P. 4-7.
106. Irwin, D.E. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study / D.E. Irwin, I. Milsom, S. Hunskar et al. // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50 (6). – P.1306–1314.
107. Irwin, D.E. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction / D.E. Irwin, Z.S. Kopp, B. Agatep et al. // *BJU Int.* - 2011. – Vol. 108. – P. 1132–1138.
108. Jenkins, M.M. Prevalence and Mental Health Correlates of Insomnia in First-Encounter Veterans with and without Military Sexual Trauma / M.M. Jenkins, P.J. Colvonen // *Sleep* – 2015.– Vol. 38 (10). – P. 1547-1554.

109. Jeong, S.J. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older men: results from the Korean longitudinal study on health and aging / S.J. Jeong, S.S. Byun / Korean J. Urol. – 2012. – Vol. 53 (4). – P. 263-267.
110. Johnson, T.M. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial / T.M. Johnson, K. Jones // J. Urol. – 2003. – Vol. 170 – P. 145-148.
111. Johnson, T.M. Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research Group. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia / T.M. Johnson, P.K. Burrows, J.W. Kusek // J. Urol. – 2007. – Vol. 178 – P. 2045–2050.
112. Jung, H.B. A current perspective on geriatric lower urinary tract dysfunction / H.B Jung, H.J Kim, S.T. Cho // Korean J. Urol. – 2015. – Vol. 56 (4). – P. 266-275.
113. Kang, H.J. Anxiety symptoms in Korean elderly individuals: a two-year longitudinal community study / H.J. Kang, K.Y. Bae, S.W. Kim, I.S. Shin // Int. Psychogeriatr. – 2015.– Vol. 24. – P. 16-21.
114. Kaplan, S.A. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to  $\alpha$ -blocker treated men with residual urgency and frequency / S.A. Kaplan, K. McCammon, R. Fincher et al. // J. Urol. – 2009. – Vol. 182 (6). – P. 2825–2830.
115. Kaplan, S.A. Re: Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms and Total Serum Testosterone Level in Healthy Middle-Aged / S.A. Kaplan // Eugonadal. Men. J. Urol. – 2015. – Vol. 194 (3). – P. 734-735.
116. Kaplan, S.A. Re: Reasons for Prescription Change of  $\alpha$ 1-Blockers in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia / S.A. Kaplan // J. Urol. - 2015. – Vol.193(4). – P.1317.

117. Kaye, M. Nocturia: a blinded, randomized, parallel placebo-controlled self-study of the effect of 5 different sedatives and analgesics / M. Kaye // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 2 (6). – P. 604–608.
118. Kim, M.K. Impact of lower urinary tract symptoms and depression on health-related quality of life in older adults / M.K. Kim, J. Kang // *Int. Neurourol. J.* – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 132-138.
119. Kim, M. Factors influencing nonabsolute indications for surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: analysis using causal bayesian networks / R. Kim, L. Ramirez, C. Yoo et al. // *Int. Neurourol. J.* – 2014. – Vol.18 (4). – P.198-205.
120. Kim, S.O. Efficacy of Desmopressin to Treat Nocturnal Polyuria in Elderly Men: Effects on Sleep Quality / S.O. Kim, H.S. Yu, D. Kwon // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 2. – P.12-22.
121. Koh, J.S. The Relationship between Depression, Anxiety, Somatization, Personality and Symptoms of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia / J.S. Koh, H.J. Ko, S.M. Wang et al. // *Psychiatry Investig.* - 2015. – Vol.12 (2). – P.268-273.
122. Kousei, M. Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia / M. Kousei, Y. Nishin, M. Kikuchi, T. Masue // *Central European Journal of Urology* – 2011. – Vol.6. – P. 26-35.
123. Kupelian, V. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston area community health survey / V. Kupelian, K. McVary, S. Kaplan et al. // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189. – P.107–114.
124. Lee, H.W. Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity / H.W. Lee, M.S. Choo // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25 (12). – P. 1792-1799.

125. Lee, J.Y. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder / J.Y. Lee, H.W. Kim, S.J. Lee et al. // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 94 (6). – P. 817–820.

126. Lee, S.H. Initial combined treatment with anticholinergics and alpha-blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study / S. Lee, B. Chung, S. Kim et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2011. – Vol.14. – P. 320–325.

127. Lee, S.H. Urinary incontinence in patients with Alzheimer's disease: relationship between symptom status and urodynamic diagnoses / S.H. Lee, S.T. Cho, H.R. Na et al. // *Int. J. Urol.* - 2014. - Vol.21. – P.683-687.

128. Lee, T.Y. Prevalence of BPH and lower urinary tract symptoms in West Africans / T.Y. Lee, H.S. Moon, J.W. Nam, A.P. Chokkalingam // *Prostate cancer and Prostatic Diseases* –2012. –Vol. 15. –P.170-176.

129. Liao, C.H. How to choose first-line treatment for men with predominant storage lower urinary tract symptoms: a prospective randomised comparative study / C.H. Liao, H.C. Kuo // *Int. J. Clin. Pract.* – 2015. – Vol.69 (1). – P.124-130.

130. Lose, G. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia / G. Lose // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 1021–1025.

131. Madhu, C. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. / C. Madhu, K. Coyne, H. Hashim, C. Chapple, I. Milsom, Z. Kopp // *Int. J. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 69 (12). – P. 1508-1516.

132. Malde, S. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms / S. Malde, A. Nambiar, R. Umbach et al. // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol.71 (3). – P.391-402.

133. Mangera, A. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management

of lower urinary tract disorders / A. Mangera, A. Apostolidis, K. Andersson et al. // Eur. Urol. - 2014. – Vol.65. – P.981-990.

134. Marklund, H. Sleep and partner-specific quality of life in partners of men with lower urinary tract symptoms compared with partners of men from the general population / H. Marklund, A. Spangberg, U. Edell-Gustafsson // Scand J. Urol. - 2014. - Dec 17. Epub ahead of print

135. Marshall, S.D. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations From the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms / S.D. Marshall, D. Raskolnikov, M.H. Blanker et al. // Urology. – 2015. - Apr 14. [Epub ahead of print]

136. Mathias, S.D. Validation of the Patient Perception of Intensity of Urgency Scale in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / S.D. Mathias, R.D. Crosby, J. Nazir et al // Value Health. - 2014. – Vol.17 (8). – P.823-829.

137. Matsuta, Y. Melatonin increases bladder capacity via GABAergic system and decreases urine volume in rats / Y. Matsuta A. Yusup, K. Tanase et al. // J. Urol. – 2010. - Vol.184(1). – P.386-391.

138. Mattiasson, A. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men / A. Mattiasson // B.J.U. Int. – 2002. – Vol. 9. – P. 855–862.

139. McVary, K.T. BPH: epidemiology and comorbidities /K.T. McVary // Am. J. Manag. Care. - 2006. – Vol. 12. – P.122–128.

140. McVary, K.T. An observational analysis of provider adherence to AUA guidelines on the management of benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary // J. Urol. – 2014. – Vol. 192, № 5. – P. 1483-1488.

141. Miyazaki, T. Nocturia in Patients With Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease. / T. Miyazaki, S. Kojima, M. Yamamuro, K. Sakamoto, Y. Izumiya, K. Tsujita, E. Yamamoto, T. Tanaka, K. Kaikita, S. Hokimoto, H. Ogawa // Circ. J. – 2015.– Vol. 79 (12). – P. 2632-2640.

142. Miyazato, M. Prevalence and Risk Factors for Nocturia in an Outpatient Clinic Lower Urine Tract Symptoms / M. Miyazato, T. Tana, A. Higa, T. Oshiro, R. Namitome, U. Nezu, S. Ueda, S. Saito // J. Urol. – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 167-171.
143. Moon, D.G. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: A circadian study / D.G. Moon, M.H. Jin, J.C. Lee et al. // B.J.U. Int. – 2004. – Vol. 94. – P. 571-575.
144. Morin, C.M. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada / C.M. Morin, M. LeBlanc // Can. J. Psychiatry. – 2011. – Vol. 56 (9). – P. 540-548.
145. Morin, C.M. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial / C.M. Morin, A. Vallières // JAMA – 2009. – Vol.3. – P. 121-134.
146. Morphy, H. Epidemiology of Insomnia: a Longitudinal Study in a UK Population / H. Morphy, M. Dunn // J. Sleep – 2007. – Vol. 30. – P.22-32.
147. Narayan, P. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / P. Narayan, C. Evans, T. Moon // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 498–502.
148. Nazir, J. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia / J. Nazir, L. Heemstra, A. van Engen et al. // BMC Urol. – 2015. – Vol.15 (1). – P.41.
149. Nicholson, T.M. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future / T.M. Nicholson, W.A. Riche // Differentiation. - 2011. - Vol. 82 (4-5). - P.184-199.
150. Obayashi, K. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort / K. Obayashi, K. Saeki, N. Kurumatani // J. Urol. – 2014. – Vol.191 (6). – P.1816-1821.



151. Oelke, M. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction / M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud et al. // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64. – P.118–140.
152. Oelke, M. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies / M. Oelke, E. Adler, D. Marschall-Kehrel et al. // *World J. Urol.* – 2014. – Vol. 32 (5). – P. 1109–1117.
153. Oelke, M. Nocturia and its impact on health-related quality of life and health care seeking behaviour in German community-dwelling men aged 50 years or older / M. Oelke, B. Wiese, R. Berges // *World J. Urol.* – 2014. – Vol. 32 (5). – P. 1155–1162.
154. Ohayon, M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn / M. Ohayon // *Sleep Med. Rev.* – 2002. – Vol. 6. – P. 97.
155. Osamu, Y. Zolpidem Increases Bladder Capacity and Decreases Urine Excretion in Rats *Neurourology and Urodynamics* / Y. Osamu, Y. Matsuta, H. Yanai-Inamura, M. Watanabe, A. Ohtake, M. Suzuki, M. Sasamata // *Neurourol. Urodyn.* – 2010. – Vol. 29. – P. 587–591.
156. Paick, J.S. Alpha-blocker monotherapy in the treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: a prospective study of response prediction / J.S. Paick, J.H. Ku, J.W. Shin et al. // *B.J.U. Int.* – 2006. – Vol. 97 (5). – P. 1017-1023.
157. Pannill I. F.C. Review: assessment of lower urinary tract symptoms did not detect bladder outlet obstruction in men / I.F. C. Pannill C. // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol.162 (2) .- P.10.
158. Parthasarathy, S. Nocturia, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort / S. Parthasarathy, M. Fitzgerald, J.L. Goodwin // *PLoS One.* –2012. – Vol. 5. –P. 121-129.

159. Peyronnet, B. Lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: A systematic review / B. Peyronnet, T. Seisen, V. Phe et al. // *Presse Med.* – 2016. - Oct 10. [Epub ahead of print]
160. Pietrzyk, B. Depressive symptoms in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia / B. Pietrzyk, M. Olszanecka-Glinianowicz, A. Owczarek et al. // *J. Int. Urol. Nephrol.* – 2015. Mar – Vol. 47(3). – P. 431-440.
161. Pillai, V. Moderators and mediators of the relationship between stress and insomnia: stressor chronicity, cognitive intrusion, and coping / V. Pillai, T. Roth, H.M. Mullins, C.L. Drake // *Sleep* – 2014. – Vol.4. – P. 1199-1208.
162. Rausch, S. Lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic enlargement / S. Rausch, K. Sievert // *MMW Fortschr. Med.* – 2014. – Vol.156. – P.78-82.
163. Redeker, N.S. Nocturia, sleep and daytime function in stable heart failure / N.S. Redeker, L. Adams, R. Berkowitz et al. // *J. Card. Fail.* – 2012. Jul – Vol. 18(7). – P. 569-575.
164. Reynard, J.M. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo / J.M. Reynard, A. Cannon, Q. Yang, P. Abrams // *B.J.U.* – 1998. – Vol. 81(2). – P. 215–218.
165. Rodriguez, J.C. Sleep problems in the elderly / J.C. Rodriguez, J.M. Dzierzewski, C.A. Alessi // *Med. Clin. North Am.* – 2015. Mar – Vol. 99(2). – P. 431-439.
166. Roehrborn, C.G. Clinical management of lower urinary tract symptoms with combined medical therapy / C.G. Roehrborn // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102, Suppl.2. – P. 13–17.
167. Roehrborn, C.G. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebocontrolled studies / C.G. Roehrborn, P. Van Kerrebroeck, J. Nordling // *B.J.U. Int.* – 2003. – Vol. 92. – P. 257.

168. Roehrborn, C.G. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study / C.G. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin et al. // *Eur. Urol.* - 2010. - Vol. 57, № 1. - P. 123–131.
169. Romancik, M. Tamsulosin/solifenacin fixed-dose combination tablet for the treatment of male lower urinary tract symptoms / M. Romancik, S. Pandian., M. Drake // *Drugs Today (Barc).* – 2014. – Vol.50 (12). – P.803-811.
170. Saeki, K. Indoor cold exposure and nocturia: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study / K. Saeki, K. Obayashi, N. Kurumatani // *B.J.U. Int.* – 2015. –Vol. 23. –P.234-241.
171. Sajid, M.A. Flexible cystoscopy a valuable diagnostic tool for lower urinary tract pathology / M.A. Sajid, H. Khurshid, M. Saeed, O. Salahuddin // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2015. – Vol.65 (3). – P.253-255.
172. Schatzl, G. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project / G. Schatzl, C. Temml, J. Schmidbauer // *Urology.* - 2000. - Vol. 56. - P. 71.
173. Sexton, C.C. et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS / C. Sexton, K. Coyne, Z. Kopp et al. // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 103 (Suppl 3). – P. 12–23.
174. Shigehara, K. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms / K. Shigehara, M. Namiki // *Korean J. Urol.* - 2011. - Vol. 52 (10). - P. 657-663.
175. Shim, S.R. Association between self-perception period of lower urinary tract symptoms and International Prostate Symptom Score: a propensity score matching study / S.R. Shim, J.H. Kim., H. Choi et al.// *BMC Urol.* - 2015. – Vol.15 (1). – P.30.

176. Shimizu, N. Editorial comment to Efficacy of naftopidil for nocturia in male patients with lower urinary tract symptoms: comparison of morning and evening dosing / N. Shimizu // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol.22(3) . – P.321.

177. Singam, P. Nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia: evaluating the significance of ageing, co-morbid illnesses, lifestyle and medical therapy in treatment outcome in real life practice / P. Singam, G.E. Hong, C. Ho, T.G. Hee // *Aging Male* –2015. –Vol. 2. –P.112-117.

178. Soldatos, C.R. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria / C.R. Soldatos, D.G. Dikeos, T.J. Paparrigopoulos // *Journal of Psychosomatic Research.* – June 2000. – Vol. 48 (6). – P. 555–560.

179. Song, J. Lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, and their correlation in men aged 50 years and above: a cross-sectional survey in Beijing, China / J. Song, Q. Shao, Y. Tian, S. Chen // *Med Sci Monit.* - 2014. – Vol.20. – P.2806-2810.

180. Sugaya, K. Effects of melatonin and rilmazafone on nocturia in the elderly / K. Sugaya, S. Nishijima, M. Miyazato et al. // *J. Int. Med.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 685-691.

181. Sugaya, K. Effects of walking exercise on nocturia in the elderly / K. Sugaya // *Biomed. Res.* – 2007. – Vol. 2. – P. 101–105.

182. Takami, N. Triazolam and nitrazepam use in elderly outpatients / N. Takami, A. Okada // *Ann Pharmacother.* – 1993. – Vol. 27, № 4. – P. 506-509.

183. Tikkinen, K. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland / K. Tikkinen, T.M Johnson, T.L. Tammela // *Eur. Urol.* –2010. –Vol. 57. –P. 488-496.

184. Trauer, J.M. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis / J.M. Trauer, M.Y. Qian, J.S. Doyle et al. // *Ann. Intern. Med.* –2015. - Vol. 3. –P. 231–235.

185. Tyagi, S. Behavioral treatment of insomnia: also effective for nocturia / S. Tyagi, N.M. Resnick, S. Perera et al. // J. Am. Geriatr. Soc. –2014. – Vol. 1. – P.54–60.
186. van Doorn, B. Nocturia in older men / B. van Doorn, J. Bosch // Maturitas. – 2012. –Vol. 71, №1. – P. 8-12.
187. Van Kerrebroeck, P. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN) / P. Van Kerrebroeck, F. Haab, J.C. Angulo et al. // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 64. – P.398–407.
188. Van Kerrebroeck, P. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. / P. Van Kerrebroek // Neurourol. Urodyn. – 2002. – Vol. 21. – P. 179–183.
189. van Kerrebroeck, P. Combination therapy with Solifenacin and Tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial / P. van Kerrebroeck, C. Chapple, T. Drogendijk et al. // European Urology. – 2013. –Vol. 5230. – P. 2-10.
190. Van Kerrebroeck, P. NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomized controlled NEPTUNE trial // P. van Kerrebroeck, C. Chapple, T. Drogendijk et al. // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 64 (16). – P. 1003–1012.
191. Van Kerrebroeck, P. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study / P. Van Kerrebroek // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 1. – P. 221–229.
192. Varilla, V. Nocturia in the elderly: a wake-up call / V. Varilla, R.V. Samala, D. Galindo, J. Ciocon // Clev. Clin. J. Med. - 2011. - Vol. 78 (11).- P. 757-764.

193. Vaughan, C.P. The association of nocturia with incident falls in an elderly community-dwelling cohort / C.P. Vaughan, C.J. Brown, P.S. Goode et al. // *Int. J. Clin. Pract.* –2010. – Vol. 5. – P.577–583.
194. Verster, J.C. Zolpidem and traffic safety - the importance of treatment compliance / J.C. Verster, E.R. Volkerts, B. Olivier et al. // *Curr. Drug. Saf.* – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 220-226.
195. Vos, T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos // *The Lancet* –2012. –Vol. 3. –P.2163–2196.
196. Vuichoud, C. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation / C. Vuichoud, R. Kevin, M.D. Loughlin // *Can. J. Urol.* –2015. – Vol. 22. –P.1-6.
197. Wang, C.J. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study / C.J. Wang, Y.N. Lin, S.W. Huang, C.H. Chang // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, №1. – P. 219-223.
198. Wang, W. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China: evidence from epidemiological surveys / W. Wang, Y. Guo, D. Zhang, Y. Tian, X. Zhang // *Sci. Rep.* –2015. –Vol. 5. –P.135–146.
199. Wang, Y. Prevalence, risk factors, and symptom bother of nocturia: a population-based survey in China / Y. Wang, H. Hu, K. Xu et al. // *World J. Urol.* –2015. – Vol. 5. –P.677-683.
200. Washino, S. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Volume Reduction and Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Prostate Cancer /S. Washino, M. Hirai, K. Saito et al. // *Low Urin Tract Symptoms.* – 2016. - Dec 12. [Epub ahead of print]
201. Weatherall, M. The risk of hyponatraemia in older adults using desmopressin for nocturia: Systematic review and meta-analysis / M. Weatherall // *Neurourol. Urodyn.* – 2004. – Vol. 23. – P. 302–305.

202. Weiss, J.P. Nocturia in adults: Classification and etiology / J.P. Weiss, J.G. Blaivas, D.S. Stember, M.M. Brooks // *Neurourol Urodyn.* – 1997. – Vol. 17. – P. 467-472.
203. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia Weiss J.P., Blaivas J.G. // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 28-32.
204. Weiss, J.P. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011 / J.P. Weiss, J.L. Bosch, M. Drake // *Neurourol. Urodyn.* –2012. – Vol. 3. –P. 330–339.
205. Weiss, J.P. Nocturia: new directions / J.P. Weiss, A.J. Wein, P. van Kerrebroeck // *Neurourol. Urodyn.* –2011. – Vol. 5. –P.700–703.
206. Weiss, J.P. The New England Research Institutes, Inc. (NERI) Nocturia Advisory Conference 2012: focus on outcomes of therapy / J.P. Weiss, J.G. Blaivas, M.H. Blanker // *B.J.U. Int.* –2013. – Vol. 5. –P.700–716.
207. Wen, L. Risk factors of nocturia (two or more voids per night) in Chinese people older than 40 years / L. Wen, Y.B. Wen, Z.M. Wang, J.G. et al. // *Neurourol. Urodyn.* –2015. – Vol. 6. –P.566-570.
208. Wilson, S.J. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders / S.J. Wilson, D.J. Nutt, C. Alford et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 5. –P.1577-1601.
209. Yamaguchi, O. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study / O. Yamaguchi, H. Kakizaki, Y. Homma et al. // *Urology.* – 2011. – Vol. 78 (1). – P. 126–133.
210. Yoong, H.F. Prevalence of nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia / H.F. Yoong, M.B. Sundaram, Z. Aida // *Med. J. Malaysia* – 2005. – Vol. 6. –P. 294.
211. Yoshimura, K. Nocturia and benign prostatic hyperplasia / K. Yoshimura, H. Ohara, K. Ichioka // *J. Urology* –2003. –Vol. 61. –P.786.

212. Yu, H.J. Impact of nocturia on symptomspecific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older / H.J. Yu, F.Y. Chen et al. // J. Urology. –2006. – Vol. 4. –P.713–718.
213. Zachoval, R. Nocturia, incidence, ethiology, diagnostics / R. Zachoval, J. Krhut, O. Sottner, T. Hanuš, A, Martan // Ceska Gynekol. –2013.– Vol. 6. –P.566-572.
214. Zeitzer, J.M. Nocturia compounds nocturnal wakefulness in older individuals with insomnia / J.M. Zeitzer, D.L. Bliwise, B. Hernandez et al. // J. Clin. Sleep Med. –2013. –Vol. 9. –P.259-262.
215. Zhang, L.M. Long-term efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: data from China / L.M. Zhang // Chin. Med. J. – 2011.– Vol. 1.–P.56-60.
216. Zhu, L.L. Personalized therapeutics of  $\alpha$ -blockers in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia / L.L. Zhu, Z.I. Feng, Q. Zhou // Clin. Interv. Aging. – 2015. – Vol.10. – P.621-622.