

На правах рукописи

**Гордеев
Виктор Викторович**

**ВЫБОР КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

14.01.23 – урология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент

Протошак Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

Амдий Рефат Эльдарович - доктор медицинских наук доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии.

Фадеев Владимир Александрович - доктор медицинских наук доцент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

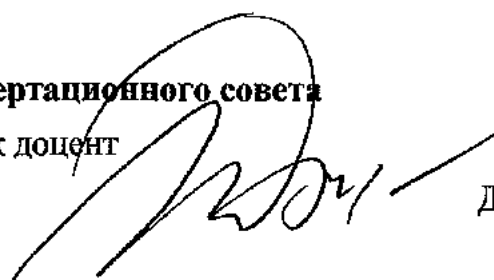
Защита состоится « » сентября 2017 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.14 на базе ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан «___» июня 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук доцент



Дзидзава Илья Игоревич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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% (Lee T.Y. et al., 2012; Аляев Ю.Г. и др., 2014; Jung H.B., 2015).

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; Rausch S., Sievert K., 2014; Pannill I., 2015). Ноктурия (учащённое ночное мочеиспускание), являясь основным клиническим проявлением СНМП, 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 (Oelke M. et al., 2014; Jenkins M.M. et al., 2015; Madhu C. et al., 2015).

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., Akpınar H., 2010; Parthasarathy S. et al., 2012; Rodriguez J.C. et al., 2015).

Вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности совершенствования методов лечения СНМП 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 α -адреноблокаторов пациентам с признаками инфравезикальной обструкции и ноктурией часто не оказывает терапевтического эффекта (Johnson T.M. et al., 2003; Bae W.J., Kim S.W., 2013). 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 (Bosch J., Weiss J., 2013; Alessi C., Vitiello M., 2015; 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 (Chang S.C. et al., 2006; Pillai V. et al., 2014; Chung K.F., Yeung W., 2015). 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, антиму斯卡риновую терапию и препараты, улучшающие качество и продолжительность сна (Cornu J.N. et al., 2012; Berges R., Höfner K., 2014; 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. Оценить клиническую эффективность стандартной фармакотерапии обструктивного и ирритативного компонентов симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
2. Исследовать частоту проявлений ноктурии и факторы, влияющие на нарушения сна у больных с симптомами нижних мочевых путей и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
3. Провести клинико-патогенетическую оценку нарушений сна у больных с устойчивым к медикаментозной терапии ночным мочеиспусканием.
4. Оценить клиническую эффективность предложенных вариантов комбинированного лечения с включением антиинсомнической терапии.
5. Изучить безопасность применения антиинсомнического средства у пациентов с учащённым ночным мочеиспусканием и бессонницей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

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 СНМП/ДГПЖ 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 СНМП/ДГПЖ, 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.

Степень достоверности определяется адекватным количеством обследованных пациентов в выборке исследования, рандомизацией и формированием групп сравнения, адекватными методами исследования, длительными сроками наблюдения больных и использованием корректных методов статистической обработки полученных данных. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных

исследований.

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: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» (Санкт-Петербург, 2015).

Внедрение результатов в практику. Результаты работы используются в практике специалистов клиники и отделения урологии Центральной клиничко-диагностической поликлиники Военно-медицинской академии имени 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 последипломного образования на кафедре урологии Военно-медицинской академии имени 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 42 отечественных и 174 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе клиники урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В рамках проведенного исследования было выполнено обследование больных с СНМП/ДГТЖ. Проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, регламентированных Министерством Здравоохранения Российской Федерации и представленных в рекомендациях различных отечественных и зарубежных урологических ассоциаций. Проведено обследование и лечение 389 мужчин в период с 2013 по 2016 гг.

Критерии включения в исследование:

- наличие обструктивной и ирритативной симптоматики;
- значение суммы баллов I-PSS более 8;
- объем предстательной железы менее 40 см³.

Критерии исключения в исследование:

- ДГТЖ 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/ДГТЖ, получавших ранее лечение по поводу основного диагноза, после которого не отмечалось выраженного положительного эффекта в отношении эпизодов ночного мочеиспускания. 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, осуществлялся расчет индексов расстройств

мочеиспускания. Полученные данные сопоставлялись с сопутствующими диагнозами пациентов с СНМП/ДГПЖ.

Рекомендовались консультации специалистов смежных специальностей. Больные наблюдались у специалистов других областей медицины в связи с нахождением проблемы симптомов нижних мочевых путей на стыке специальностей в частности кардиолога, нефролога, оториноларинголога и невролога.

На втором этапе проводилось лечение и наблюдение в течение 6 месяцев 218 пациентов с рефрактерной ноктурией, которые удовлетворяли требованиям критериев включения-исключения в исследование. Больные были разделены в зависимости от преобладающего компонента дизурической симптоматики соответственно обструктивную или ирритативную.

Производилась сравнительная оценка стандартной консервативной терапии больным СНМП/ДГПЖ с преобладанием обструктивной симптоматики и комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ пациентам с применением альфа-адренолитиков и снотворным препаратом у 103 больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией. Пациенты данной выборки разделены на 2 группы:

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

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

Осуществлялась сравнительная оценка стандартной консервативной терапии СНМП/ДГПЖ у исследуемых с ведущей ирритативной симптоматикой с использованием М-холиноблокатора и комбинации консервативной терапии СНМП/ДГПЖ с применением М-холиноблокатора со снотворным препаратом у 115 больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией. Пациенты данной выборки разделены на 2 группы:

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

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

Все медицинские вмешательства осуществлялись после подписания каждым пациентом информационного согласия на участие в исследовании, утвержденного комитетом по вопросам этики при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол №148 от 18.03.2014г.)

Этапы исследования представлены на рисунке 1.

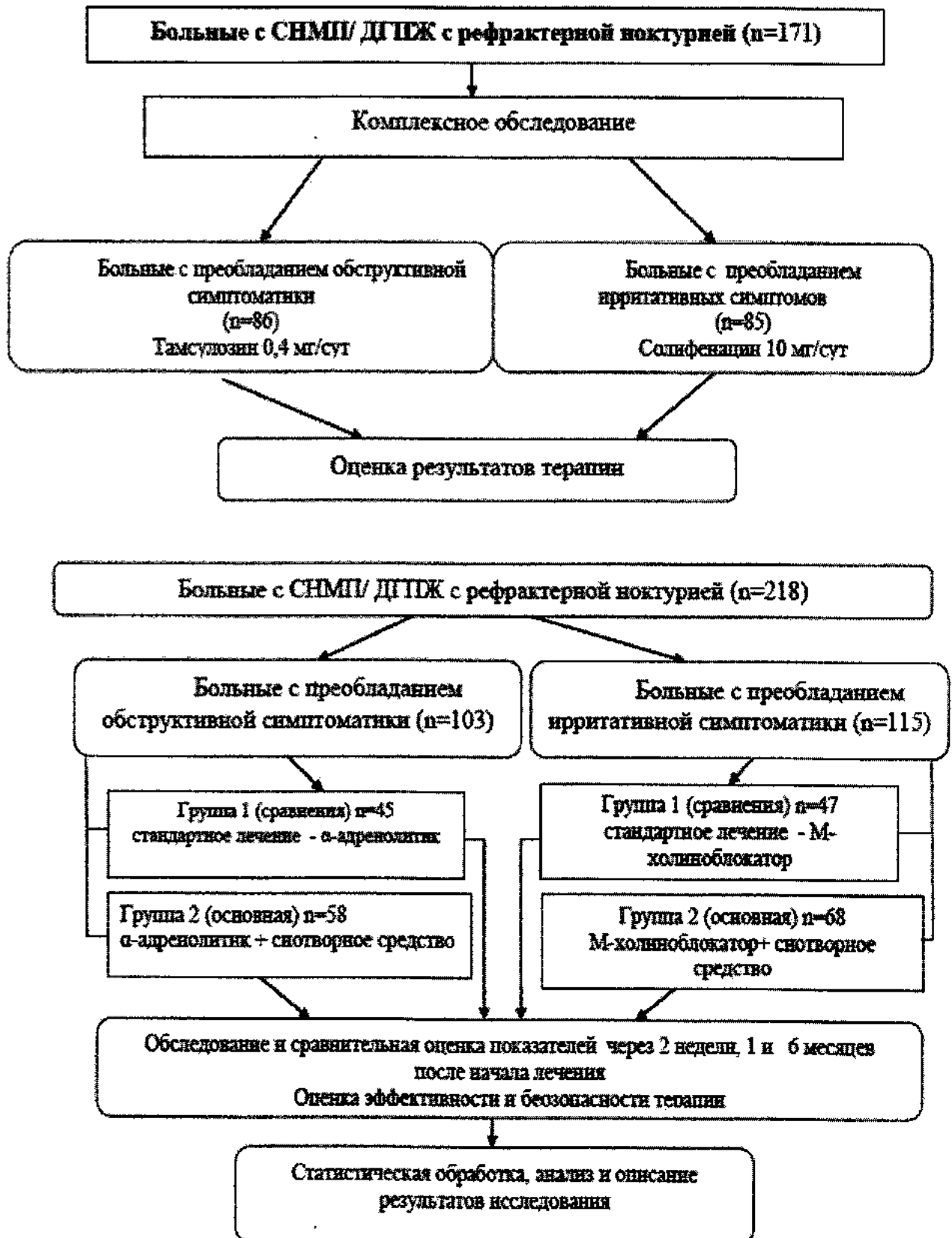


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Методы исследования. 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) и опросника оценки качества жизни больных с ноктурией (N-QoL). В течение 3-5 суток все участники заполняли дневник мочеиспускания. При помощи данного опросника производили оценку количества эпизодов мочеиспускания и выраженности недержания мочи, 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.

Осуществляли дифференциальную диагностику этиологических факторов ноктурии. Индекс ночной полиурии (Nocturnal polyuria index, NP_i) рассчитывали при помощи формулы:

$$NP_i = V_1/V_2, \quad (1)$$

где V_1 – объём мочи выделенный ночью;

V_2 – суточный диурез.

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

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

$$N_i = V_1/V_2, \quad (2)$$

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 индекса ночной полиурии (более 35%) и индекса ноктурии (более 1) позволяло предполагать, что учащённое ночное мочеиспускание у пациента связано с ночной гиперпродукцией мочи.

Предполагаемое число ночных мочеиспусканий (N_n) рассчитывали по формуле:

$$N_n = N_i - 1 \quad (3)$$

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

$$NBC_i = N_p - N_n \quad (4)$$

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

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

Проводили анализ крови на определение уровня простат-специфического антигена (ПСА), при этом значение от 0 до 4 нг/мл являлось показателем нормы.

Оценку качества сна производили при помощи Афинского опросника бессонницы (Athens Insomnia Scale - AIS). Сумма баллов 5-11 интерпретировалась как легкая форма, 12-16 баллов – умеренная и 17-24 определялась как тяжелая форма бессонницы.

Ультразвуковое исследование верхних мочевых путей, мочевого пузыря и предстательной железы выполнялось с использованием ультразвуковых аппаратов «TOSHIBA-220 A» (Япония) и «Siemens Sienna» (Германия), при этом получены данные об объеме мочевого пузыря, остаточной мочи и простаты (см³).

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).

Больным с нейрогенными нарушениями нижних мочевых путей выполнялось комплексное уродинамическое исследование с использованием системы «Delphis IP» Laborie (Канада). Оценку максимальной скорости и времени мочеиспускания, а также тип урофлоуметрической кривой и объем 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.

В комплексе лабораторных методов выполняли клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи с микроскопией осадка,

бактериологический анализ мочи с верификацией микроорганизмов, определение их титра и чувствительности к антибактериальным средствам. 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-сульфатоксимелатонин – основной метаболит гормона шишковидной железы, являющийся сульфатированным производным мелатонина в моче. В печени происходит синтез активного метаболита в результате гидролизирования мелатонина, после чего данное вещество экскретируется с мочой. Исследование проводили на базе Медицинского центра профессора Савичевой А.М. «Микробиомед» (Санкт-Петербург).

При проведении медикаментозной терапии больным с СНМП/ДГТЖ с преобладанием обструктивной симптоматики использовали блокатор α_{1B} -адренорецепторов – тамсулозин, таблетки с модифицированным высвобождением по 0,4 мг 1 раз в сутки утром после еды.

Пациентам с СНМП/ДГТЖ с преобладанием ирритативной симптоматики назначен специфический конкурентный блокатор мускариновых холинорецепторов M_3 -подтипа – солифенацин, таблетки, покрытые 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 омега $_1$ -подтипом бензодиазепиновых рецепторов альфа-субъединицы макромолекулярного ГАМК $_A$ -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.

Литературные данные о высокой безопасности препарата послужили основанием к назначению залеплона больным в течение месяца либо к применению части пациентов интермиттирующих курсов – после приема в течение 14 дней перерыв на 1 неделю, после чего – прием в течение 7 дней.

Критерии эффективности и безопасности антиинсомнической фармакотерапии. Эффективность антиинсомнического препарата оценивали при помощи Афинского опросника бессонницы. Критериями эффективности залеплона послужила нормализация архитектоники сна,

которая включала в себя: быстрое засыпание, отсутствие пробуждений в течение ночи, удовлетворительную продолжительность и высокую степень субъективной оценки сна. Производили оценку уровней метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина в моче, при этом критерием эффективности комбинированной терапии СНМП/ДГТДЖ являлось увеличение показателя экскреции 6-сульфатоксимелатонина по сравнению со значениями до начала комбинированной терапии СНМП/ДГТДЖ ассоциированных с инсомнией.

Безопасность данного способа терапии основывалась на оценке самочувствия и удовлетворённости пациентов качеством жизни на фоне проводимой комбинированной терапии. Изучали частоту и структуру побочных эффектов применения снотворного средства в комбинации с альфа-адреноблокаторами и М-холиноблокаторами. Специфические побочные эффекты применения антиинсомнического препарата в исследовании выявляли путем сбора жалоб, проведения осмотра, измерения пульса и артериального давления.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США). 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 χ^2 Пирсона. Различия, как для непрерывных, так и для категоризованных величин, считались достоверными, если рассчитанные критерии (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^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 инсомнией был

выполнен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования

На первом этапе исследования оценка эффективности применения альфа-адренолитического препарата в лечении СНМП/ДГПЖ показала, что у больных данной группы наблюдалось достоверное снижение ряда проявлений заболевания: уменьшение общего количества баллов I-PSS, общего числа дневных мочеиспусканий, объема остаточной мочи, числа императивных позывов (таблица 1).

Таблица 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
Объем максимального мочеиспускания за сутки, мл	357±14	412±12*	441±10*
Объем остаточной мочи, мл	66±13	30±14*	21±15*
Объем простаты, см ³	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*

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

Установлено увеличение объема максимального мочеиспускания за сутки и максимальной скорости мочеиспускания. Выявленные сдвиги сохранялись через 3 и 6 мес. Значения исследуемых показателей снижались при применении альфа-адреноблокатора.

Не выявлено значимых различий после проведения 6-месячной терапии альфа-адреноблокаторами относительно уровней до лечения показателей объема предстательной железы и шкалы N-QoL. Однако рефрактерная ноктурия наблюдалась у 80 % пациентов, что проявлялось незначительным снижением показателя частоты ночных мочеиспусканий и шкалы N-QoL. У больных данной выборки, устойчивых к консервативной

терапии альфа-адреноблокаторами в 34% случаях отмечалась абсолютная рефрактерная форма учащённого ночного мочеиспускания, при этом значение показателя ноктурии не изменялось относительно исходного уровня.

При оценке результатов применения солифенацина у лиц с СНМП/ДГПЖ установлено значимое снижение показателей общего количества баллов I-PSS, шкалы N-QoL, уменьшение выраженности ирритативных проявлений: количества дневных и ночных мочеиспусканий, числа императивных позывов (таблица 2).

Таблица 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 ³	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

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

Наблюдалось 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 отмечалась частичная резистентность к проводимой терапии.

Результаты первого этапа 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.

На следующем этапе работы предпринята попытка оценки взаимосвязи нарушения сна и проявлений СНМП/ДГТЖ у обследуемых пациентов. В обеих группах пациентов, которым проводилась стандартная фармакотерапия СНМП/ДГТЖ, в процессе изучения жалоб, сбора анамнеза, а также по результатам анализа данных шкалы AIS в 126 случаях с ноктурией выявлена инсомния различной степени выраженности. Пробуждение в течение сна в структуре расстройств отметили как наиболее существенную проблему 67% пациентов. Легкая форма инсомнии выявлена у 24% больных, умеренная в 41% исследуемых, тяжелая у 35% случаев.

Ноктурию отмечали 95% пациентов при использовании традиционной терапии СНМП/ДГТЖ, тогда как учащенное дневное мочеиспускание беспокоило только 29% обследованных. В работе установлено, что наиболее существенную проблему в ряду прочих расстройств СНМП пациенты в первую очередь связывали с эпизодами учащенного ночного мочеиспускания и пробуждение в течении сна, как два взаимосвязанных состояния.

Результаты определения ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина 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 (таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика мочеиспускания и ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина 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*#

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

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

Установлено, что с увеличением выраженности бессонницы наблюдалось значимое уменьшение уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина.

Полученные данные подтверждены результатами корреляционного анализа, которые свидетельствовали о наличии значимых положительных корреляций умеренной силы возраста больных с СНМП/ДГТДЖ с уровнями показателей числа ночных мочеиспусканий ($R=0,42$; $p<0,01$), I-PSS ($R=0,38$; $p=0,021$), N-QoL ($R=0,47$; $p<0,01$) и AIS ($R=0,52$; $p=0,007$). Выраженность инсомнии по показателю AIS положительно связана с числом ночных мочеиспусканий ($R=0,39$; $p=0,013$), параметрами I-PSS ($R=0,43$; $p=0,009$), N-QoL ($R=0,35$; $p<0,01$), а уровень экскреции 6-оксиМТ отрицательно коррелировал с показателями: числа ночных мочеиспусканий ($R=-0,35$; $p<0,01$), I-PSS ($R=-0,49$; $p=0,032$), N-QoL ($R=-0,50$; $p=0,019$) и AIS ($R=-0,44$; $p=0,015$).

На основании полученных данных предложено оптимизировать алгоритм диагностических мероприятий, в рамках которого представляется целесообразным определение формы инсомнии у пациентов с ноктурией и ДГТДЖ, что в свою очередь позволяет использовать дифференцированный подход к назначению лечения данной категории больных. На заключительном этапе работы выполнена сравнительная оценка эффективности и безопасности антиинсомнической фармакотерапии ноктурии и инсомнии у пациентов СНМП/ДГТДЖ.

Сравнение результатов стандартной консервативной терапии СНМП/ДГТДЖ и комбинированной консервативной терапии СНМП/ДГТДЖ с применением альфа-адренолитиков с залеплоном у больных с абсолютной и относительной рефрактерной ноктурией показало, что уровень показателя I-PSS через 2 недели от начала терапии снизился в обеих группах до 12,5-12,9 баллов. Спустя 1 мес. значение параметра I-PSS в группе сравнения составило $9,5\pm 1,1$ балла, в основной группе отмечалось более выраженное снижение этого показателя – до $7,3\pm 1,6$ балла. Спустя 3 мес. значение I-PSS в группе сравнения практически не изменилось и составило $9,7\pm 0,9$ баллов, в то время как в основной группе уровень этого показателя сохранялся достоверно ниже. Через 6 мес. после начала лечения значения этого параметра несколько увеличились в обеих группах, но тем не менее остались достоверно меньше исходных уровней, при этом в основной группе уровень I-PSS составил $8,2\pm 0,7$ балла, что было достоверно ниже такового в группе сравнения – $10,2\pm 1,1$ балла ($p<0,05$).

Анализ динамики параметра N-QoL показал, 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 снижение показателя N-QoL до $2,0 \pm 0,8$ балла, его значение было значимо ниже исходного уровня ($p < 0,01$) и соответствующего показателя в группе сравнения ($p < 0,05$) (рисунок 2).

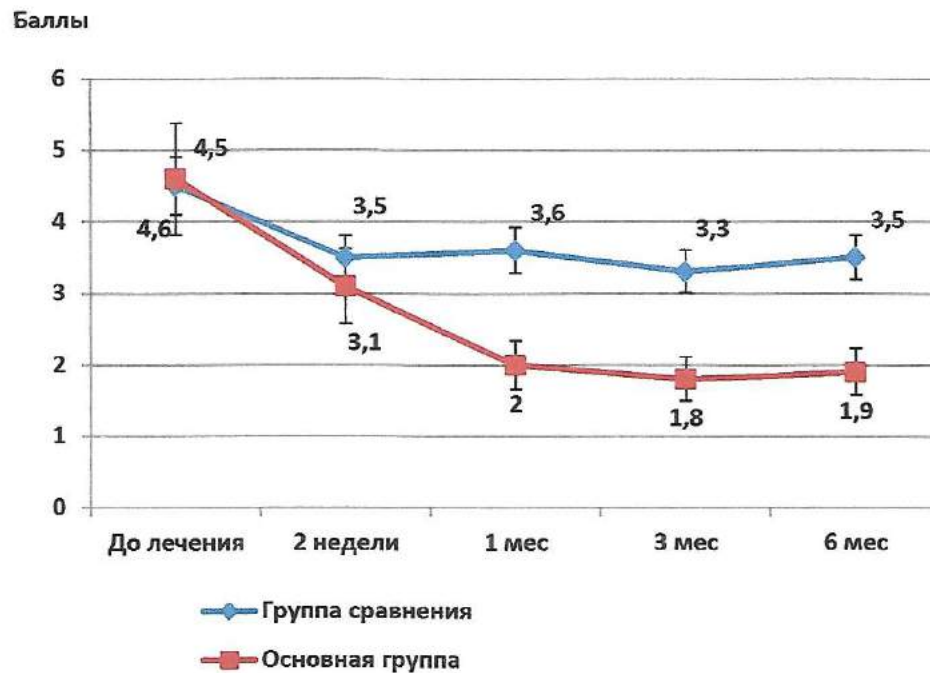


Рисунок 2 - Динамика показателя N-QoL у пациентов с обструктивной симптоматикой

Спустя 3 мес. значение показателя N-QoL в группе сравнения практически не изменилось и составило $3,3 \pm 0,7$ балла, в то время как в основной группе уровень этого показателя был достоверно ниже $1,8 \pm 0,3$ балла, через полгода выявленное соотношение сохранилось. Сходной оказалась динамика и других показателей - количества дневных мочеиспусканий, число ночных мочеиспусканий, число императивных позывов.

Изучение динамики 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 ± 22 и 402 ± 14 мл, эти значения были значимо выше исходного уровня (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$). Через 1 мес. от начала лечения объем максимального мочеиспускания у пациентов обеих групп продолжал увеличиваться, но значимых межгрупповых отличий не выявлялось. Спустя 3 и 6 мес. уровни данного показателя у пациентов группы сравнения остались прежними (427 ± 34 и 430 ± 27 мл соответственно). В основной группе наблюдалось увеличение объема максимального мочеиспускания за сутки 442 ± 25 и 449 ± 19 мл, что превышало соответствующие исходные уровни в обеих группах. Однако значимых межгрупповых отличий не установлено.

Оценка динамики объем остаточной мочи показала, что спустя 2 недели от начала терапии отмечается снижение его значения в группе сравнения до 34 ± 9 мл, а в основной группе он остался практически на том же уровне - 55 ± 14 мл. Через 1 месяц значение этого параметра у больных группы сравнения составило 27 ± 8 мл, что было значимо ниже исходного уровня ($p < 0,05$). В основной группе объем остаточной мочи был выше - 43 ± 15 мл. Через 3 мес. от начала лечения объем остаточной мочи у пациентов обеих групп не изменялся, составив 35–40 мл. Спустя 6 мес. уровни данного показателя несколько снизились и составили у пациентов группы сравнения и основной группы соответственно 32 ± 9 и 36 ± 8 мл, что было значимо выше соответствующих исходных уровней (соответственно $p = 0,03$ и $p < 0,001$).

Сравнение динамики максимальной скорости мочеиспускания показало, что через 2 недели после начала лечения отмечено повышение ее 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. Однако значимых отличий от исходного уровня не отмечалось. Через 1 мес. от начала лечения максимальная скорость мочеиспускания продолжала увеличиваться, значимых межгрупповых отличий при этом не выявлялось, но уровни показателя были достоверно выше такового до лечения. Спустя 3 мес. ее значение у пациентов группы сравнения существенно не изменилось и составило $17,0 \pm 1,9$ мл/с. В основной группе максимальная скорость мочеиспускания сохранилась 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 (соответственно $p = 0,025$ и $p = 0,011$).

Анализ динамики показателя AIS выявил, что через 2 недели после начала терапии отмечалось некоторое снижение ее значений, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно до $14,6 \pm 1,8$ и $13,4 \pm 2,9$ балла, без достоверных отличий от исходного уровня. Через 1 мес. от начала лечения значение AIS в основной группе снизилось до $9,5 \pm 3,5$ баллов, что было значимо ниже такового до лечения ($p < 0,01$), а также уровня в группе сравнения - $14,5 \pm 2,0$ баллов ($p = 0,033$). В дальнейшем, спустя 3 и 6 мес., выявленные соотношения значений этого параметра сохранились.

Сравнение уровней экскреции 6-сульфатоксимелатонина в группах больных с преобладанием обструктивного компонента симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы 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 оставался достоверно выше исходного значения ($p < 0,01$) (рисунок 3).

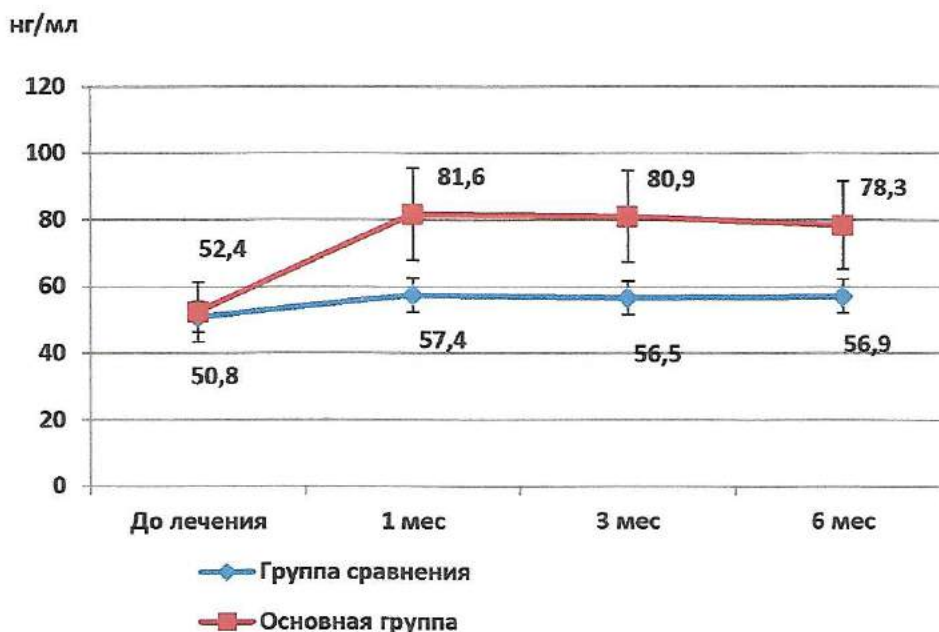


Рисунок 3 - Динамика уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с обструктивной симптоматикой

Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациентов группы сравнения через 1 мес. терапии был значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующего значения в основной группе и составил $57,4 \pm 3,7$ 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, чем до лечения и в группе сравнения, составив соответственно $56,5 \pm 4,6$ и $56,9 \pm 3,5$ нг/мл ($p < 0,05$).

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.

Сходная динамика и соотношение показателей были выявлены при оценке результатов лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ с преобладанием ирритативной симптоматики М-холиноблокатором и снотворным препаратом. В целом проведенные исследования показали, что у больных с СНМП/ДГПЖ с преобладанием ирритативной симптоматики с рефрактерным учащённым ночным мочеиспусканием, ассоциированным с инсомнией, комбинированная М-холинолитическая и антиинсомническая терапия является более эффективным средством по сравнению с монотерапией солифенацином. Наблюдения показали, что через 2 недели отмечалось улучшение ряда показателей дизурии в основной группе

относительно группы сравнения, с продолжающимся положительным и стойким эффектом в течении нескольких месяцев (таблица 4).

Таблица 4 - Значения показателей нарушений мочеиспускания у пациентов с СНМП/ДГПЖ с преобладанием ирритативной симптоматики

Группы больных	До лечения	2 нед.	1 мес.	3 мес	6 мес
I-PSS, баллы					
Группа сравнения	16,1±1,8	12,8±2,0	9,6±1,9*	10,2±1,4*	9,9±0,9*
Основная группа	15,5±2,4	13,1±1,7	8,3±1,4*	8,1±1,2*	8,3±0,6*
N-QoL, баллы					
Группа сравнения	4,9±1,0	4,8±0,7	4,1±0,5	3,8±0,3	4,0±0,5
Основная группа	4,3±0,6	3,2±0,5*#	2,1±0,8*#	2,0±0,6*#	2,2±0,4*#
Число дневных мочеиспусканий, баллы					
Группа сравнения	10,1±1,5	7,7±0,7	4,8±0,5*	5,2±0,3*	5,5±0,5*
Основная группа	9,5±1,2	7,9±0,9	4,3±0,6*	4,0±0,2*#	4,1±0,4*#
Число ночных мочеиспусканий, баллы					
Группа сравнения	2,8±0,9	2,1±0,6	1,9±0,4	1,9±0,3	2,2±0,2
Основная группа	2,7±1,4	1,5±0,7	1,1±0,8*	1,2±0,3*	1,1±0,2*
Число императивных позывов, баллы					
Группа сравнения	3,5±0,8	2,8±1,1	1,3±0,6*	1,6±0,2*	1,5±0,3*
Основная группа	3,4±1,2	2,1±1,5	1,1±0,8*	1,0±0,1*#	0,9±0,1*#
Объём максимального мочеиспускания за сутки, мл					
Группа сравнения	345±30	403±35	438±17*	425±22*	431±30*
Основная группа	359±21	404±28	433±19*	439±18*	445±27*
Объём остаточной мочи, мл					
Группа сравнения	45±9	36±12	37±10	42±8	41±5
Основная группа	58±11	59±16	60±15	56±9	50±7
Объём простаты, см ³					
Группа сравнения	42,4±3,2	43,0±4,5	42,2±3,8	42,3±4,5	42,4±3,9
Основная группа	43,0±6,4	42,1±7,3	43,2±5,9	43,0±5,0	42,8±4,6
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с					
Группа сравнения	13,2±0,6	13,4±0,5	13,6±0,9	14,3±1,2	13,9±1,0
Основная группа	14,1±0,8	14,5±0,7	14,9±1,2	15,6±1,1	15,4±0,8

* – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателем до лечения

– различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателем группы сравнения

Анализ динамики показателя AIS выявил, что до начала лечения его значения в группах больных были практически одинаковы - 16,1-16,4 балла. 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. Через 1 мес. от начала лечения значения данного параметра в основной группе снизились до $9,9 \pm 3,2$ баллов, что было значимо ниже показателей до лечения и в группе сравнения - $15,0 \pm 2,4$ баллов. Спустя 3 и 6 мес. выявленные соотношения значений AIS сохранились.

Сопоставление уровней экскреции 6-сульфатоксимелатонина в группах пациентов с СНМП/ДГПЖ с преобладанием ирритативной симптоматики показало, что до начала лечения его значения в группах больных существенно не различались и составили 52,1-56,2 нг/мл. Спустя 1 мес. в основной группе уровень этого показателя достоверно увеличился относительно исходного – до $82,8 \pm 7,6$ нг/мл ($p < 0,05$). При этом уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина 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, что было значимо выше ($p < 0,05$) уровня до лечения и значений экскреции 6-сульфатоксимелатонина в группе сравнения, которые в эти сроки составили соответственно $66,5 \pm 9,7$ и $62,1 \pm 5,5$ нг/мл.

При оценке безопасности комбинированной терапии 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.

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. 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.

3. Уровень ночной экскреции 6-сульфатоксимеланотина 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.

4. 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-сульфатоксимеланотина.

5. 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 (объем предстательной железы до 50 см³) при наличии проявлений ноктурии и инсомнии, с преобладанием обструктивного компонента СНМП и отсутствием симптомов гиперактивности мочевого пузыря.

5. Назначение снотворных лекарственных средств и М-холинолитиков показано больным с ДГПЖ (при объеме предстательной железы до 50 см³) 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 в течении 14 дней с перерывом в 1 неделю, затем продолжением приема препарата в течении 7 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шестаев А.Ю. Применение десмопрессина в комбинированном лечении симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.Ю. Шестаев, В.В. Протошак, А.В. Кукушкин, А.И. Матич, В.Н. Цыган, А.М. Гулько, Д.Г. Кулай, В.В. Гордеев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. - № 4. –С.138-142.

2. Гордеев В.В. Особенности фармакотерапии симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с инсомнией / В.В. Гордеев, А.И. Матич, А.М. Гулько, Е.Г. Карпущенко // «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015». -2015. - СПб. -С. 417.

3. Шестаев А.Ю. Антиинсомническая терапия у больных рефрактерной ноктурией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы / А.Ю. Шестаев, В.В. Протошак, В.В. Гордеев, А.И. Матич, А.М. Гулько // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. №3. –С. 80-83.

4. Шестаев А.Ю. Влияние ноктурии на структуру сна у больных с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.Ю. Шестаев, В.В. Протошак, А.В. Кукушкин, В.В. Гордеев, Е.Г. Карпушенко, А.И. Матич, А.М. Гулько // Вестник Российской Военно-медицинской академии». – 2016. –№1. –С. 212-214.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГТДЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
СД	– сахарный диабет
СНМП	– симптомы нижних мочевых путей
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ПСА	– простат-специфический антиген
6- оксигМТ	– 6-сульфатоксимелатонин
AIS	– афинская шкала бессонницы
I-PSS	– международная система оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы
N-QoL	– опросник качества жизни пациентов с ноктурией
NP _i	– индекс ночной полиурии
N _i	– индекс ноктурии
N _n	– предполагаемое число ночных мочеиспусканий
NBC _i	– индекс ночного объема мочевого пузыря