

# Антиинсомническая терапия у больных рефрактерной ноктурией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы

**А.Ю. Шестаев, В.В. Протоцак, В.В. Гордеев, А.И. Матич, А.М. Гулько**

*Клиника урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России*

## Сведения об авторах:

*Шестаев А.Ю. – д.м.н., профессор, Начальник кафедры урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, главный уролог Министерства обороны Российской Федерации (начальник клиники)*  
*Shestaev AY – Dr. Sc., professor, Head of Urology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Ministry of Defense, Chief Urologist of the Russian Federation Ministry of Defense*

*Протоцак В.В. – д.м.н., кафедра урологии. Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*  
*Protoschak V.V. - Dr.Sc., Urology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Ministry of Defense*

*Гордеев В.В. – сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.*  
*Gordeev V.V. - research officer of Urology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Ministry of Defense*

*Матич А.И. – сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.*

*Matich A.I. - research officer of Urology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Ministry of Defense*

*Гулько А.М. - сотрудник кафедры урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.*

*Gulko A.M. - research officer of Urology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Ministry of Defense*

**Ч**астота встречаемости доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у лиц мужского пола в возрасте 50-60 лет составляет 40%, среди мужчин старше 90 лет этот показатель достигает 90% [1].

Инфравезикальная обструкция, возникающая вследствие развития ДГПЖ, приводит к снижению физиологической емкости мочевого пузыря, а также способствует развитию его гиперактивности. Среди всех симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у больных ДГПЖ именно ноктурия в большей степени снижает качество жизни. Частое ночное мочеиспускание, как правило, становится причиной бессонницы, снижения дневной функциональной активности, а также повышения риска бытового травматизма [2,3].

Выделяют несколько этиологических факторов развития ноктурии: суточную полиурию, ночную полиурию, снижение ночной емкости мочевого пузыря, а также смешанный генез.

Особое внимание исследователей, занимающихся вопросами учащенного ночного мочеиспускания, уделяется поиску взаимосвязи ноктурии с расстройством сна. В настоящее время существует две точ-

ки зрения по данному вопросу. Первая – это «урологическая теория», которая указывает на то, что одной из главных причин инсомнии являются позывы к мочеиспусканию. Вторая точка зрения принадлежит специалистам, преимущественно занимающимся вопросами нарушения сна. Последние утверждают наоборот, что именно бессонница обуславливает ноктурию [4]. Также доказано, что нарушение суточных биоритмов по причине ночных пробуждений может провоцировать расстройство сна и усугублять уже имеющуюся ноктурию [5].

В одном из последних исследований авторы отметили антидиуретический эффект после приема снотворного препарата небензодиазепиновой структуры – золпидема. Помимо влияния на ночную продукцию мочи, препарат увеличивает ночной объем мочевого пузыря. Данные положительные эффекты были опосредованы повышением выработки минералокортикоидов, а также стабилизацией ГАМК-ергической системы, результатом которой являлось снижение афферентной передачи импульсов от мочевого пузыря к подкорковым структурам головного мозга [6].

Вышеописанные особенности этиопатогенеза ночного мочеиспускания, как наиболее значимого про-

явления СНМП, определяют поиск новых направлений медикаментозной коррекции.

*Цель исследования* – улучшение результатов лечения рефрактерной ноктурии путем комбинированной альфа-адренолитической и антиинсомнической терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу анализа клинической эффективности комбинированной альфа-адренолитической и антиинсомнической терапии был положен опыт лечения и наблюдения за 65 больными с СНМП/ДГПЖ. Средний возраст пациентов составил 63,7±5 лет.

Количественную оценку СНМП производили, используя международную систему оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) и опросник качества жизни (QoL).

Субъективные расстройства мочеиспускания объективно оценивались с помощью дневника, заполняемого в течение 2-3 дней до начала исследования, а затем на 8-ой неделе терапии. При его ведении фиксировалось и анализировалось количество суточных мочеиспусканий, в т. ч. дневных и ночных, эпизоды императивных позывов, ургентное недержание мочи, использова-

ние прокладок, объем выделенной мочи, объем потребляемой жидкости и диурез. Ночную полиурию определяли, если отношение ночного мочеобразования к суточному было более 33%. Ноктурию оценивали как состояние, характеризующееся необходимостью опорожнения мочевого пузыря два и более раз за ночь. Сопоставление показателей мочеобразования и мочевыделения выполняли с помощью расчета индекса ночной полиурии (ИНП) и ночного объема мочевого пузыря (ИНОМП).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря, предстательной железы и верхних мочевых путей выполнялось на аппаратах «TOSHIBA-220 А» (Япония) и «Siemens Sienna» (Германия). Объем мочевого пузыря, остаточной мочи и предстательной железы (см<sup>3</sup>) автоматически вычислялся по формуле эллипса и выводился на монитор.

Урофлоуметрию проводили на аппарате «Urodin 1000» Medtronic (США). Оценивали время и максимальную скорость мочеиспускания, объем выделенной мочи и тип урофлоуметрической кривой.

Оценку сна осуществляли при помощи Афинской шкалы бессонницы (Athens Insomnia Scale - AIS), которая состоит из 8 вопросов. Определяли такие показатели как: субъективная оценка сна, нарушение засыпания, поддержание сна и др. Сумма баллов 5-11 интерпретировалась как легкая форма, 12-16 баллов – умеренная и 17-24 определялась как тяжелая бессонница.

Резюмируя вышеизложенное, критериями включения в исследование являлись:

- сохранение жалоб на ночные мочеиспускания, несмотря на проводимую ранее фармакологическую коррекцию тамсулозином (срок лечения не менее 2 месяцев);
- диагноз ДГПЖ I стадии на момент обследования;
- сумма баллов опросника IPSS от 7 до 19;
- концентрация общего ПСА в крови <4 нг/мл;

- $Q_{max} \geq 10$  мл/с;
- объем предстательной железы по УЗИ до 40 см<sup>3</sup>;
- индекс ноктурии >1, индекс ночной полиурии >33%, индекс ночной емкости мочевого пузыря >0;
- наличие бессонницы (сумма баллов AIS  $\geq 6$ ).

Воспалительные заболевания верхних и нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь, а также прием других лекарственных препаратов с целью коррекции инфравезикальной обструкции и бессонницы явились критериями исключения из исследования. Суточная полиурия, хроническая сердечная недостаточность II-III ст., гипертоническая болезнь III ст., хроническая болезнь почек являлись причиной невключения в исследование.

В качестве медикаментозной терапии были использованы селективный альфа-адреноблокатор – тамсулозин и снотворное средство небензодиазепиновой структуры – залеплон. Больные с AIS  $\geq 6$ , страдающие бессонницей, были проконсультированы врачом-сомнологом и им был назначен двухмесячный курс приема залеплона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После комплексного обследования общей группы больных показано, что именно ноктурия является наиболее значимой жалобой среди всех СНМП у больных с ДГПЖ I стадии (рис.1).

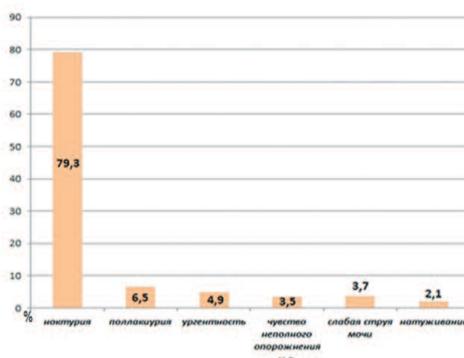


Рис. 1. Распределение жалоб при опросе больных с СНМП/ДГПЖ I стадии.

Частое ночное мочеиспускание, по мнению большинства опрошенных мужчин (79,3%), явилось основной причиной для обращения к врачу-урологу. Остальные жалобы на ирритативные и обструктивные расстройства мочеиспускания как приоритетные наблюдались у участников с частотой от 2,1 до 6,5%.

Анализируя этиологию ноктурии было выяснено, что изолированная ночная полиурия определялась у 10,5%, снижение ИНОМП – 38,1%, а сочетание данных причин – 51,4% пациентов.

Для изучения эффективности терапии рефрактерного ночного мочеиспускания при помощи альфа-адреноблокатора и антиинсомнического препарата залеплона было выделено 31 лиц мужского пола, которые сформировали основную (первую) группу. В данной когорте больных назначался в капсульной форме тамсулозин и залеплон в суточной дозировке 0,4 мг и 5 мг соответственно. Альфа-адреноблокатор участниками исследования принимался утром после еды, в то время как антиинсомнический препарат был назначен за 30 минут до предполагаемого сна. Курс приема указанных препаратов составил 8 недель. Контрольную (вторую) группу составили 34 пациента, которые по аналогии получали тамсулозин в режиме монотерапии.

Оценку жалоб, данных дневника мочеиспускания, индексов расстройства мочеиспускания и сна, показателей уродинамики производили до начала и спустя 8 недель после лечения (табл. 1).

У лиц, получающих альфа-адренолитическую терапию, отметили повышение максимальной скорости (с  $11,5 \pm 0,8$  до  $20,3 \pm 0,6$  мл/сек) и объема максимального мочеиспускания (с  $230 \pm 45$  до  $360 \pm 50$  мл), снижение баллов IPSS (с  $17,2 \pm 2,6$  до  $12,5 \pm 2,1$ ) и объема остаточной мочи ( $45 \pm 15$  до  $35 \pm 10$  мл). Число ночных мочеиспусканий, сумма баллов по шкале QoL остались без значимых различий. ■

У участников, которым назначалась комбинированная терапия тамсулозином и залеплоном, по аналогии с предыдущей группой наблюдали увеличение показателя  $Q_{max}$  (с  $11,1 \pm 0,5$  до  $19,5 \pm 0,7$  мл/сек), объема максимального мочеиспускания (с  $220 \pm 55$  до  $390 \pm 35$ ), снижение баллов IPSS (с  $16,5 \pm 1,9$  до  $11,7 \pm 1,6$ ) и объема остаточной мочи ( $74 \pm 17$  до  $35 \pm 10$  мл). Однако, в отличие от первой группы, в данной когорте больных было отмечено достоверное снижение числа ночных мочеиспусканий (с  $3,2 \pm 0,2$  до  $1,5 \pm 0,1$ ) и суммы баллов опросника качества жизни (с  $4,2 \pm 0,2$  до  $2,6 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, при использовании комбинированной терапии наблюдалось достоверное изменение индекса ночной полиурии с  $34,9$  до  $25,2\%$  ( $p < 0,05$ ) в отличие от группы лиц, принимавших альфа-адреноблокатор в режиме монотерапии,

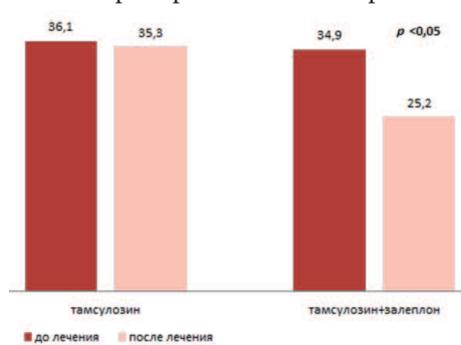


Рис. 2. Индекс ночной полиурии до и после терапии

**Таблица 1. Динамика показателей мочеиспускания на фоне комбинированной терапии больных СНМП/ДГПЖ и рефрактерной ноктурией, n=65**

Показатели	тамсулозин 0,4 мг (n=34)		тамсулозин 0,4 мг + залеплон 5 мг (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IPSS, баллы	$17,2 \pm 2,6$	$12,5 \pm 2,1^a$	$16,5 \pm 1,9$	$11,7 \pm 1,6^a$
QoL, баллы	$4,5 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1^{a,b}$
Число ночных мочеиспусканий	$3,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1^{a,b}$
Объем максимального мочеиспускания за сутки, мл	$230 \pm 45$	$360 \pm 50^a$	$220 \pm 55$	$390 \pm 35^a$
Объем остаточной мочи, мл	$45 \pm 15$	$35 \pm 10$	$74 \pm 15$	$35 \pm 10$
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	$11,5 \pm 0,8$	$20,3 \pm 0,6^a$	$11,1 \pm 0,5$	$19,5 \pm 0,7^a$

a – различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ );

b – различие достоверно по сравнению с показателем группы контроля ( $p < 0,05$ )

**Таблица 2. Характеристика доменов AIS до и после лечения, n=65**

Домены AIS	тамсулозин 0,4 мг (n=31)		тамсулозин 0,4 мг + залеплон 5 мг (n=34)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Время засыпания, баллы	$1,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^{a,b}$
Ночные пробуждения, баллы	$2,5 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2^{a,b}$
Раннее утреннее пробуждение, баллы	$2,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3^{a,b}$
Общая продолжительность сна, баллы	$2,1 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,1^{a,b}$
Общее качество сна, баллы	$2,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3^{a,b}$
Чувство «благополучия» в течение дня, баллы	$2,1 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1^{a,b}$
Функциональная активность в течение дня, баллы	$1,7 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1^{a,b}$
Сонливость в течение дня, баллы	$2,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3^{a,b}$
<b>Общий балл</b>	<b><math>17,4 \pm 1,8</math></b>	<b><math>14,6 \pm 2,0</math></b>	<b><math>16,8 \pm 1,8</math></b>	<b><math>8,4 \pm 1,5^{a,b}</math></b>

a – различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ );

b – различие достоверно по сравнению с показателем группы контроля ( $p < 0,05$ )

где данный показатель достоверно не различался (рис. 2).

Применение данной комбинации препаратов также привело к статистически значимому увеличению ночной емкости мочевого пузыря, которое было отражено в снижении индексе ночного объема мочевого пузыря с  $1,5$  до  $0,8$  (рис. 3).

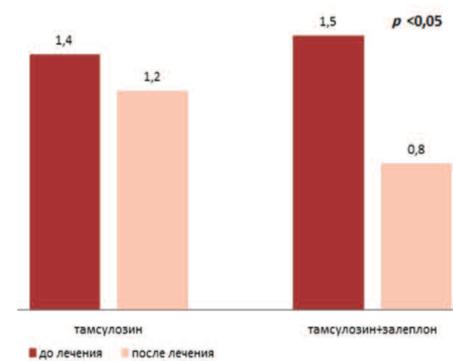


Рис. 3. Индекс ночного объема мочевого пузыря до и после терапии

Данные анкетирования опросника AIS до и после консервативной терапии представлены в таблице 2.

По истечении восьми недель от назначения медикаментозной терапии произведена комплексная оценка всех компонентов опросника AIS. В группе мужчин, получавших комбинацию тамсулозина и залеплона, наблюдалось статистически достоверное снижение баллов всех доменов опросника. Суммарный средний балл AIS во второй группе снизился с  $17,4 \pm 1,8$  до  $14,6 \pm 2,0$ ; в первой – с  $16,8 \pm 1,8$  до  $8,4 \pm 1,5$  баллов ( $p < 0,05$ ). Данный показатель также различался после проведения терапии между двумя когортами ( $p < 0,05$ ).

В данном исследовании показано, что монотерапия тамсулозином эффективна в отношении только лишь обструктивной и ирритативной симптоматики у лиц, страдающих ДГПЖ и инсомнией. Тем не менее, отмечена низкая клиническая эффективность препарата данной группы в отношении частого ночного мочеиспускания. Наличие бессонницы является фактором, обуславливающим недостаточную эффективность альфа-адренолитической терапии. Использование опрос-

ника AIS позволяет определить нарушения сна как одну из вероятных причин рефрактерной ноктурии. Кроме того, после приема залеплона в сочетании с тамсулозином отмечено снижение ночной продукции мочи, а также повыше-

ние ночной емкости мочевого пузыря в ночное время суток.

### ВЫВОД

Назначение тамсулозина в комбинации с залеплоном зареко-

мендовало себя как эффективный и безопасный фармакологический способ лечения резистентного ночного мочеиспускания у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железой и инсомнией. ■

**Ключевые слова:** ноктурия, бессонница, инсомния, качество сна, дневная дисфункция, Афинская шкала бессонницы, залеплон, тамсулозин.

**Key words:** nocturia, insomnia, sleep quality, daytime dysfunction, Athens scale of insomnia, zaleplon, tamsulosin.

#### Резюме:

**Введение.** Одним из наиболее распространенных многофакторных патологических состояний, возникающих вследствие ряда соматических заболеваний, психоэмоциональных нарушений, а также приема лекарственных препаратов является бессонница (инсомния).

**Материалы и методы.** Учащенное ночное мочеиспускание – это самая частая причина обращения за медицинской помощью пациента, страдающего симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Ноктурия и инсомния являются взаимосвязанными патологическими состояниями, каждое из которых вносит значительный вклад в снижение качества жизни больных, проявляющееся дневной дисфункцией и нарушением социального и профессионального функционирования. На данный момент существуют две точки зрения на причинно-следственную связь ноктурии и бессонницы. Первая – это «урологическая теория», которая свидетельствует, что причиной развития инсомнии является учащенное ночное мочеиспускание. Вторая принадлежит специалистам, занимающимся проблемами нарушения сна, которые утверждают, что ноктурия возникает вследствие бессонницы.

**Результаты и обсуждение.** В статье приведены результаты комбинированной альфа-адренолитической и антиинсомнической терапии больных с рефрактерной ноктурией и ДГПЖ на фоне инсомнии.

**Вывод.** Доказано, что дополнительное назначение антиинсомнического препарата (залеплона) в терапии СНМП/ДГПЖ является эффективным и безопасным способом коррекции рефрактерной ноктурии у больных с сопутствующей бессонницей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Antiinsomniac therapy in patients with refractory nocturia and benign prostatic hyperplasia

A.Yu. Shestaev, V.V. Protoschak, V.V. Gordeev, A.I. Matich, A.M. Gulko

**Introduction.** One of the most common multifactorial disease states, which is caused by certain systemic diseases, as well as the reception of drugs and psycho-emotional status of the person is insomnia.

**Materials and methods.** Palpitations nighttime urination - is the most common reason for seeking medical care for patients suffering from lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). Nocturia and insomnia are interrelated pathological states, each of which contributes significantly to the decline in the quality of life of patients, which manifests itself daily dysfunction and impaired social and occupational functioning. Currently, there are two points of view on the cause nocturia and insomnia. The first - a "urological theory" that shows that the cause of insomnia showing frequent nighttime urination. The second belongs to the professionals involved in the problems of sleep disturbance claim that nocturia is due to insomnia.

**Results and discussion.** The results of the combined alpha-adrenergic and antiinsomniac therapy of patients with lower urinary tract symptoms / benign prostatic hyperplasia on the background of refractory nocturia.

**Conclusion.** It is proved that supplementation hypnotic drug (zaleplon) in the treatment of LUTS/ BPH is an effective and safe way to correct refractory nocturia in patients with concomitant insomnia.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaplan SA. Reasons for prescription change of  $\alpha 1$ -blockers in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2015;193(4):1317.
2. Okada TY, Matsumoto K, Sumiyoshi T, Masuda N, Shiraishi Y, Negoro H, et al. The impact of lower urinary tract symptoms on generic health-related quality of life in male patients without co-morbidity. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi* 2015;106 (3):172-177.
3. Yazici CM, Kurt O. Combination therapies for the management of nocturia and its comorbidities. *Res Rep Urol* 2015;7:57-63.
4. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int* 2002;90(3):11-15.
5. Drake M, Mills IW, Noble JG. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. *J Urol* 2004;171:1199-1202.
6. Yokoyama O, Matsuta Y, Yanai-Inamura H. Zolpidem increases bladder capacity and decreases urine excretion in rats. *Neurourol Urodyn* 2010;29:587-591.