

© <sup>1,2</sup>Щукин Д.В., <sup>1</sup>Ермоленко Т.И., <sup>2</sup>Демченко В.Н.

УДК 615.03-616.631.13

<sup>1,2</sup>Щукин Д.В., <sup>1</sup>Ермоленко Т.И., <sup>2</sup>Демченко В.Н.

## НОКТУРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

<sup>2</sup>КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И.Шаповала» (г. Харьков)

shukindv@gmail.com

Определение и частота встречаемости

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным прогрессом в изучении причин и терапии симптомов нижних мочевых путей. В настоящее время установлена полиэтиологическая природа данной клинической проблемы, что привело к серьезно-му изменению и расширению лечебных подходов.

Несмотря на то, что ноктурию можно оценивать с различных патогенетических позиций, с нашей точки зрения ее прежде всего необходимо рассматривать, как широко распространенный симптом, который серьезно нарушает качество жизни пациентов, страдающих симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Существует несколько определений ноктурии, которые были разработаны International Continence Society в 2002 и 2010 году. Согласно первому из них данный симптом представляет собой необходимость проснуться для того, чтобы помочиться один или более раз за ночь [34]. В последней редакции ноктурия определяется как прерывание сна ночью один или более раз из-за необходимости помочиться. Каждому мочеиспусканию предшествует и следует сон [28].

Как часто встречается этот симптом? Ответить на данный вопрос крайне сложно, так как в зависимости от используемого определения и изучаемой популяции частота ноктурии отличается в весьма широких пределах. Но, в настоящее время считается, что этот симптом встречается примерно у двух третей мужчин и женщин среднего возраста [12,16,35].

Имеется ли у ноктурии тенденция к прогрессии с возрастом? В настоящее время симптомы нижних мочевых путей рассматриваются в качестве динамического феномена, нежели, как статическое или обязательно прогрессирующее состояние. Достаточно много клинических исследований, которые проводились на протяжении длительного периода времени, продемонстрировали, что СНМП, синдром гиперактивного мочевого пузыря и недержание мочи характеризуются отчетливыми уровнями как прогрессии, так и ремиссии, если наблюдение за пациентами ведется несколько лет. Результаты работы Van Doorn и соавт. определенно показали, что эта тенденция также характерна и для ноктурии [33]. В частности, при наблюдении 2,1 год прогрессия была зафиксирована в

23,9%, а ремиссия в 36,7% случаев. Уровни прогрессии были наиболее высокими у пожилых пациентов (70-78 лет) и наиболее низкими у молодых (50-54 лет). При оценке частоты ремиссий была зафиксирована абсолютно противоположная тенденция.

Все эти данные оправдывают рациональность консервативного наблюдения или использования модификаций образа жизни при курации пациентов со слабыми и умеренно выраженными симптомами, а также аргументируют применение интермиттирующего варианта медикаментозной терапии в лечении СНМП.

Нужно учитывать, что динамическое течение прежде всего характерно для ночной полиурии, которая является основной причиной ноктурии. Однако, не смотря на колебания выраженности, ноктурия демонстрирует отчетливое увеличение частоты встречаемости с возрастом. Так, Tikkinen *et al.* было продемонстрировано ежегодное увеличение превалирования ноктурии на 7,3% у мужчин и 3,5% у женщин [30]. В этой работе ноктурия имела место у половин мужчин и женщин в возрасте от 50 до 59 лет. Интересно, что среди пожилых пациентов она отмечалась гораздо чаще среди мужчин, чем у женщин.

### Причины ноктурии

Существует множество причин развития ноктурии, которые включают как урологические заболевания, так и неврологические проблемы или особенности образа жизни. Патогенез ноктурии может быть разделен на четыре главных компонента, которые присутствуют в качестве основного фактора или в комбинации друг с другом: расстройства сна, уменьшение емкости мочевого пузыря, 24-часовую полиурию и ночную полиурию. Проблемы с емкостью мочевого пузыря чаще всего вызваны гиперактивностью детрузора, но могут быть связаны с фиброзом стенки мочевого пузыря или с наличием онкологической патологии.

Ночная полиурия вероятно является наиболее частой причиной ноктурии у пожилых людей и в большинстве случаев опосредована комбинацией различных факторов, включающих расстройства эндогенной выработки вазопрессина, повышенную продукцию атриального натрийуретического пептида, ночное выделение депонированной жидкости и различные

экзогенные факторы, такие как употребление диуретиков или прием жидкости в ночное время.

Говоря о полиурии, нужно отметить, что выделяют абсолютную полиурию, когда общий суточный объем мочи у взрослого человека весом 70 кг превышает 2,8 л. Ночная полиурия характеризуется увеличением объема мочи, которая вырабатывается ночью (более 20% у молодых людей или более 33% у лиц в возрасте старше 65 лет) [34]. Патологические механизмы данного феномена связаны с нарушением секреции антидиуретического гормона (АДГ) и атриального натрийуретического пептида (АНП). АДГ секретируется в гипоталамусе и воздействует на дистальные и собирательные почечные каналы, что реализуется в улучшении реабсорбции воды. Отсутствие секреции АДГ или ее значительное уменьшение приводят к развитию несахарного диабета, однако менее значительные секреторные сдвиги могут являться причиной ноктурии. Атриальный натрийуретический пептид в норме секретируется в предсердиях в ответ на повышение кровяного давления и способствует экскреции воды и натрия почками. Повышенная секреция АНП имеет место при хронической сердечной недостаточности.

Нарушение реабсорбции воды может быть связано с поступлением в организм ксенобиотиков, в частности таких пищевых факторов, как кофеин и алкоголь. Последний вероятно действует через нарушение секреции АДГ. Вместе с тем, до настоящего времени все еще остается спорным вопросом - достаточно ли диуретического действия кофеина и алкоголя для возникновения ноктурии?

Вышепредставленные патофизиологические факторы могут быть единичными, но в ряде случаев они образуют комбинации у одного пациента. Относительная роль этих факторов может отличаться у пациентов разного пола. Так, считается, что у мужчин ноктурия чаще связана с ночной полиурией, тогда как у женщин причиной ноктурии чаще является уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря.

### **Социальное значение ноктурии**

Ноктурия, которая сопровождается двумя и более эпизодами за ночь, приводит к значительному снижению качества жизни пациентов за счет расстройств сна, что в конечном итоге реализуется в высоком уровне переломов шейки бедра у пациентов старшей возрастной группы. Хотя считается, что мужчины с персистирующей ноктурией имеют более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами без ноктурии, эти различия не были статистически подтверждены в научных исследованиях [32].

### **Лечение ноктурии**

Эффективность медикаментозной терапии ноктурии напрямую зависит от эффективности диагностики тех патологических условий, которые являются причиной данного состояния. Учитывая, что диагноз устанавливается путем исключения, в первую очередь задачей врача является исключение неврологических причин ноктурии, таких как хроническая сердечная недостаточность, сахарный или несахарный диабет и сонное апноэ.

Если данные анамнеза указывают на то, что ноктурия связана с излишним приемом жидкости или

продуктов, содержащих кофеин или алкоголь, простая поведенческая терапия может быть достаточно эффективной. В одной из работ был наглядно подтвержден хороший эффект поведенческих модификаций на прием жидкости при ноктурии [10]. Однако, у пожилых больных имеется отчетливый риск дегидратации при ограничении приема жидкости. Для того, чтобы избежать этой проблемы, пациентам необходимо рекомендовать не ограничивать общий объем принимаемой жидкости, а изменить часы ее приема. В частности, уменьшить прием жидкости непосредственно перед сном. Еще одним вариантом поведенческих модификаций является упреждающее мочеиспускание непосредственно перед тем как пациент ложится в постель.

Если имеется подозрение на то, что причиной ноктурии являются петлевые диуретики, с пациентом необходимо обсудить возможность отмены препарата, изменение часов его приема либо смену препарата на формы с медленным освобождением. В одном из исследований, сравнивавших эффективность приема фуросемида за 6 часов до сна с эффективностью плацебо, было продемонстрировано объективное уменьшение числа ночных мочеиспусканий, но не ночного объема мочи [10]. Растения и растительные продукты, в частности *Pygeum africanum* и *Serenoa repens*, не показали значительной позитивного влияния на коррекцию ноктурии на основании данных рандомизированных контролируемых исследований, доступных на сегодняшний день [14].

Если ноктурия связана с ночной полиурией и при этом исключены заболевания или факторы образа жизни, которые обсуждались выше, у пациента может быть заподозрена неадекватная секреция антидиуретического гормона или нарушения его функции. Поэтому в данной ситуации эксплоративное лечение аналогами антидиуретического гормона, такими как десмопрессин, выглядит абсолютно оправданным. Десмопрессин - наиболее изученный препарат для коррекции ноктурии. Он может применяться в виде назального спрея или таблеток. Использование десмопрессина при ненейрогенной ноктурии было исследовано у пациентов с множественным склерозом. В частности, три плацебо-контролируемых исследования подтвердили значительное уменьшение ноктурии при приеме данного препарата [8,11,31]. Хотя лечение десмопрессином хорошо переносится, в одной из работ 4 из 17 пациентов вынуждены были прекратить терапию из-за асимптоматической или минимально симптоматической гипонатриемии [31].

Учитывая, что ноктурия может быть связана с многими причинами, были предприняты попытки использования десмопрессина у пациентов, которые имеют множественные симптомы. В одной из работ было описано значительное улучшение состояния после приема десмопрессина у пациентов с СНМП/ ДГПЖ. Положительная динамика отмечалась не только в плане коррекции ноктурии, но и в снижении суммарного балла IPSS [3]. Интересно, что десмопрессин оказался эффективным даже у пациентов без признаков ноктурии. В одном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что интраназальное применение 40 мкг десмопрессина

увеличивает число периодов без утечки мочи у женщин с дневным недержанием [23]. Еще в одной работе, изучавшей использование десмопрессина у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, подтверждено объективное снижение частоты мочеиспусканий и улучшение параметров зависящего от здоровья качества жизни [9].

В недавней работе, подтвердившей преимущества десмопрессина перед плацебо, были выявлены два важных феномена: эффект препарата на ночные мочеиспускания строго зависел от дозы и женщины имели большую чувствительность к препарату нежели мужчины. Эти находки говорят о существовании различий минимально-эффективной дозировки десмопрессина у мужчин и женщин.

Десмопрессин обычно хорошо переносится, но ассоциируется с гораздо более высоким уровнем побочных эффектов по сравнению с плацебо. К этим побочным эффектам относится головная боль, гипонатриемия, бессонница, сухость во рту, абдоминальные боли и периферические отеки. Гипонатриемия наиболее часто встречается у пациентов старше 65 лет. Хотя это состояние зачастую протекает бессимптомно, современные гайдлайны рекомендуют исследовать уровень сывороточного натрия через три дня после начала терапии.

Большинство плацебо-контролируемых клинических исследований, посвященных медикаментозной терапии СНМП/ДГПЖ, включали тестирование альфа-адреноблокаторов. Эти работы не были целенаправленно ориентированы на динамику ноктурии, но все же они включали вопрос о ноктурии в опроснике IPSS. При этом отмечено позитивное влияние на ноктурию многих адреноблокаторов: альфузозина (немедленного и замедленного освобождения), доксазозина, тамсулозина замедленного освобождения, нафтопидила и теразозина [1,6,17,24]. Однако, некоторые исследования не выявили значительного улучшения в плане ноктурии при приеме альфа-адреноблокаторов, что возможно связано с небольшим числом клинических наблюдений [5,7]. Тем не менее, в настоящее время считается, что в реальной клинической практике назначение альфа-адреноблокаторов может редуцировать число ночных мочеиспусканий примерно на 50% [26].

Оценивая другие фармакологические подходы, необходимо отметить результаты комбинированной терапии с использованием альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа редуктазы. В частности, комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином оказалась более эффективной, чем терапия только тамсулозином в уменьшении выраженности ноктурии при анализе четырехлетних данных [20]. Хотя монотерапия финастеридом не показала в сравнении с плацебо каких-либо преимуществ в лечении ноктурии [13].

Антимускариновые препараты являются основой медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря и в настоящее время рекомендуются для коррекции симптомов накопления у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты. Влияние этих медикаментов на ноктурию было исследовано во многих плацебо-контролируемых работах. Их результаты говорят о позитивном воздействии на выраженность ноктурии таких препаратов, как солифенацин, тольтеродин, фезотеродин, троспиум хлорид и дарифенацин [4,15,18,19,36]. Однако, этот позитивный эффект зачастую слишком слабый, чтобы рекомендовать данные препараты в качестве специфического лечения ноктурии. Интересно, что результаты комбинированной терапии с использованием холинолитика тольтеродина и альфа-блокатора тамсулозина оказались гораздо лучшими, чем эффекты только монотерапии [25].

В литературе представлено несколько других лечебных подходов к коррекции ноктурии, однако, они еще не были серьезно проанализированы. В двух работах было показано, что ноктурия, связанная с ночной полиурией, может быть чувствительной к назначению ингибиторов циклооксигеназы (диклофенак, локсопрофен) [2,21]. Также описано уменьшение ноктурии у пациентов, принимавших серотонин-норадреналиновый ингибитор дулоксетин [29]. Интересно, что снижение выраженности ноктурии зафиксировано у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. Результат операции был менее очевидным у пациентов старшего возраста и у больных с малой объемной скоростью мочеиспускания [27].

### Заключение

Ноктурия является широко распространенным симптомом, который превалирует с возрастом и имеет множественные патофизиологические механизмы. Хотя в определениях ноктурии International Continence Society фигурирует один эпизод за ночь, необходимость проснуться для мочеиспускания два и более раз значительно более серьезно беспокоит пациентов и ухудшает зависящее от здоровья качество жизни. Перед началом медикаментозной терапии пациент должен обязательно пройти через этапы поведенческой терапии и модификации образа жизни. Медикаментозная терапия основывается на тщательной диагностике типа и механизма ноктурии. У пациентов с урологическими причинами ноктурии (СНМП/ДГПЖ, ГАМП) назначение альфа-адреноблокаторов и их комбинаций с антимускариновыми и ингибиторами 5-альфа редуктазы демонстрирует скромные результаты, хотя они лучше, чем при использовании плацебо. Необходимы дальнейшие исследования новых диагностических подходов для более точной идентификации вида ноктурии у конкретного пациента.

### Литература

1. Abrams P. European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin, a selective  $\alpha_1c$ -adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH) / P. Abrams, C.C. Schulman, S. Vaage [et al.] // Br. J. Urol. – 1995. – Vol. 76. – P. 325–336.
2. Addla S.K. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study / S.K. Addla, A.B. Adeyoju, D. Neilson, P. O'Reilly // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 49. – P. 720–726.

3. Chancellor M.B. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results / M.B. Chancellor, A. Atan, D.A. Rivas [et al.] // *Tech. Urol.* – 1999. – Vol. 5. – P. 191–194.
4. Chapple C.R. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder / C.R. Chapple, T. Rechberger, S. Al-Shukri [et al.] // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 93. – P. 303–310.
5. Chapple C.R. Tamsulosin, the first prostate-selective  $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH) / C.R. Chapple, J.J. Wyndaele, J. Nordling // *Eur. Urol.* – 1996. – Vol. 29. – P. 155–167.
6. Debruyne F.M.J. International terazosin trial: a multicentre study of the long-term efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia / F.M.J. Debruyne, W.P.J. Witjes, J. Fitzpatrick [et al.] // *Eur. Urol.* – 1996. – Vol. 30. – P. 369–376.
7. Djavan B. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study / B. Djavan, S. Milani, J. Davies, J. Bolodeoku // *Eur. Urol. Suppl.* – 2005. – Vol. 4. – P. 61–68.
8. Eckford S.D. Desmopressin in the treatment of nocturia and enuresis in patients with multiple sclerosis / S.D. Eckford, K.S. Swami, S.R. Jackson, P.H. Abrams // *Br. J. Urol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 733–735.
9. Hashim H. Desmopressin, as a 'designer-drug,' in the treatment of overactive bladder syndrome / H. Hashim, L. Malmberg, C. Graugaard-Jensen, P. Abrams // *Neurourol. Urodyn.* – 2009. – Vol. 28. – P. 40–46.
10. Hashim H. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? / H. Hashim, P. Abrams // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102. – P. 62–66.
11. Hilton P. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis / P. Hilton, K. Hertogs, S. L Stanton // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 1983. – Vol. 46. – P. 854–855.
12. 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. Hunskaar [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50. – P. 1306–1315.
13. 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, W.O. Williford [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 145–148.
14. Macdonald R. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review / R. Macdonald, J.W. Tacklind, I. Rutks, T.J. Wilt // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109. – P. 1756–1761.
15. Michel M.C. Role of muscarinic receptor antagonists in urgency and nocturia / M.C. Michel, J.J. de la Rosette // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 96 (Suppl. 1). – P. 37–42.
16. Milsom I. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study / I. Milsom, P. Abrams, L. Cardozo [et al.] // *BJU Int.* – 2001. – Vol. 87. – P. 760–766.
17. Nishino Y. Comparison of two  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study / Y. Nishino, T. Masue, K. Miwa [et al.] // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97. – P. 747–751.
18. Nitti V.W. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome / V.W. Nitti, R. Dmochowski, P.K. Sand [et al.] // *J. Urol.* 2007. – Vol. 178. – P. 2488–2494.
19. Nitti V.W. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in continent patients with overactive bladder and nocturia / V.W. Nitti, R. Dmochowski, R.A. Appell [et al.] // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1262–1266.
20. 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. Descalzaud [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 118–140
21. Okada S. Loxoprofen sodium treatment for elderly men with refractory nocturia: effect on night-time urine production / S. Okada, H. Watanabe, Y. Kojima [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 462–464.
22. Reynard J.M. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of furosemide against placebo / J.M. Reynard, A. Cannon, Q. Yang, P. Abrams // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 215–218.
23. Robinson D. Antidiuresis: a new concept in managing female daytime urinary incontinence / D. Robinson, L. Cardozo, M. Akesson [et al.] // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 93. – P. 996–1000.
24. Roehrborn C. 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, placebo-controlled studies / C. Roehrborn, P. van Kerrebroeck, J. Nordling // *BJU Int.* – 2003. – Vol. 92. – P. 257–261.
25. Rovner E.S. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms / E.S. Rovner, K. Kreder, D.O. Sussman [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 1034–1041.
26. Schneider T. Nocturia: A non-specific but important symptom of urological disease / T. Schneider, J. de la Rosette, M.C. Michel // *Int. J. of Urology.* – 2009. – Vol. 16. – P. 249–256
27. Seki N. Analysis of the prognostic factors for overactive bladder symptoms following surgical treatment in patients with benign prostatic obstruction / N. Seki, K. Yuki, M. Takei [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2009. – Vol. 28(3). – P. 197–201.
28. Standardisation and Terminology Committees IUGA and ICS, Joint IUGA / ICS Working Group on Female Terminology / B. T. Haylen, D. de Ridder, R.M. Freeman, S.E. Swift [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2010. – Vol. 29(1). – P. 4–20.
29. Steers W.D. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder / W.D. Steers, S. Herschorn, K.J. Kreder [et al.] // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100. – P. 337–345.
30. Tikkinen K.A. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland / K.A. Tikkinen, T.L. Tamela, H. Huhtala, A. Auvinen // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175. – P. 596–600.
31. Valiquette G. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial / G. Valiquette, J. Herbert, P. Maede-D'Alisera // *Arch. Neurol.* – 1996. – Vol. 53. – P. 1270–1275.
32. Van Doorn B. Mortality in older men with nocturia. A 15-year followup of the Krimpen study / B. Van Doorn, M.H. Blanker, E.T. Kok [et al.] // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 187(5). – P. 1727–1731.
33. Van Doorn B. Prevalence, incidence, and resolution of nocturnal polyuria in a longitudinal community-based study in older men: the Krimpen Study / B. Van Doorn, M.H. Blanker, E.T. Kok [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 542–547.

34. van Kerrebroeck P. The standardisation of terminology in nocturia: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society / P. van Kerrebroeck, P. Abrams, D. Chaikin [et al.] // *NeuroUrol. Urodyn.* - 2002. - Vol. 21. - P. 179–183.
35. Yoshimua K. Prevalence and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program / K. Yoshimua, N. Terada, Y. Matsui [et al.] // *Int. J. Urol.* - 2004. - Vol. 11. - P. 282–287.
36. Zinner N. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial / N. Zinner, M. Gittelman, R. Harris [et al.] // *J. Urol.* - 2004. - Vol. 171. - P. 2311–2315.

**УДК 615.03-616.631.13**

### **НОКТУРИЯ: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ І СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ**

**Щукін Д.В., Ермоленко Т.І., Демченко В.М.**

**Резюме.** Ноктурія є широко поширеним симптомом, який превалює з віком і має множинні патофізіологічні механізми. Перед початком медикаментозної терапії пацієнт повинен обов'язково пройти через етапи поведінкової терапії та модифікації способу життя. Медикаментозна терапія ґрунтується на ретельній діагностиці типу та механізму ноктурії. Нещодавно були продемонстровані два важливих феномена, пов'язаних з десмопресином: ефект препарату на нічні сечовипускання суворо залежить від дози і жінки мають більшу чутливість до препарату ніж чоловіки. Ці знахідки говорять про існування відмінностей мінімально-ефективної дозування десмопресина у чоловіків і жінок.

Зниження вираженості ноктурії в ряді випадків виявляється у пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування з приводу доброякісної гіперплазії простати. Результат операції менш очевидний у пацієнтів старшого віку і у хворих з малою об'ємною швидкістю сечовипускання. Необхідні подальші дослідження нових діагностичних підходів для більш точної ідентифікації виду ноктурії у конкретного пацієнта.

**Ключові слова:** ноктурія, нічна поліурія, симптоми нижніх сечових шляхів,  $\alpha$ 1-адреноблокатори, десмопресин.

**УДК 615.03-616.631.13**

### **НОКТУРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

**Щукін Д.В., Ермоленко Т.І., Демченко В.М.**

**Резюме.** Ноктурия является широко распространенным симптомом, который превалирует с возрастом и имеет множественные патофизиологические механизмы. Перед началом медикаментозной терапии пациент должен обязательно пройти через этапы поведенческой терапии и модификации образа жизни. Медикаментозная терапия основывается на тщательной диагностике типа и механизма ноктурии. Недавно были продемонстрированы два важных феномена, связанных с десмопрессином: эффект препарата на ночные мочеиспускания строго зависит от дозы и женщины имеют большую чувствительность к препарату нежели мужчины. Эти находки говорят о существовании различий минимально-эффективной дозировки десмопресина у мужчин и женщин.

Снижение выраженности ноктурии в ряде случаев обнаруживается у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. Результат операции менее очевиден у пациентов старшего возраста и у больных с малой объемной скоростью мочеиспускания. Необходимы дальнейшие исследования новых диагностических подходов для более точной идентификации вида ноктурии у конкретного пациента.

**Ключевые слова:** ноктурия, ночная полиурия, симптомы нижних мочевых путей,  $\alpha$ 1-адреноблокаторы, десмопресин.

**UDC 615.03-616.631.13**

### **Nocturia: Clinical Value and Contemporary Capability of Conservative Therapy**

**Shchukin D.V., Yermolenko T.I., Demchenko V.N.**

**Abstract.** Nocturia is a wide-spread symptom that prevail with age and depends on multiple pathophysiological mechanisms. Despite only one episode nightly stated in International Continence Society definition the necessity to wake up during the night twice and more for urination deeply disturbs the patients and diminishes the health dependent quality of life.

Nocturia is characterized by dynamic development. However, despite of intensity fluctuations this symptom presents definite increase of incidence depending on age. Therapeutic strategy in patients with nocturia grossly depends on clinical features and etiology of this condition, i.e. nocturnal polyuria, total polyuria, decrease of bladder storage capacity etc. Nocturnal polyuria is the most common cause probably of nocturia in the elderly and in most cases is caused by combination of various factors including vasopressin endogen synthesis disorders, increased production of atrial natriuretic peptide, nocturnal excretion of accumulated fluids and variety of exogenous factors like diuretics or liquids consumption overnight.

Prior to conservative therapy it is obligatory for the patient to complete several stages of behavioral therapy and lifestyle modification. Conservative therapy is based on thorough diagnosis of type and mechanism of nocturia.

Since desmopressin has been proved to be the most effective medication in treatment of nocturia due to nocturnal polyuria, there is little or no use for other pharmaceutical groups in such cases. Recently two significant phenomena

associated with desmopressin have been demonstrated. The efficacy of the medication strongly correlated with the dose and females are significantly more susceptible to the medication than males. These findings suggest on the difference in minimal effective desmopressin dosing in males and females.

Most of placebo-controlled clinical trials aimed at conservative therapy of LUTS/BPH included testing of alpha-blockers. Those studies were not oriented particularly on the dynamics of nocturia, nevertheless, they questioned about the nocturia at the time of IPSS assessment. The positive effect of various alpha-blockers in nocturia treatment has been noted. Those included alphasosine of both immediate and delayed release, doxasosine, delayed-release tamsulosine, naftopidil, and terasosine. However, some studies have not found any significant improvement in terms of nocturia treated with alpha-blockers, which is possibly due to small number of clinical observations. Nevertheless, it is commonly accepted in practical clinical settings that alpha-blockers prescription can reduce the nocturnal urination in half.

The decrease in nocturia severity is often noted in patients who have undergone the BPH surgery. The effect of the surgery is less noticeable in patients of old age group and in those with low urine flow velocity. Further clinical studies are required for development of new precise diagnostic approaches in nocturia typing for an individual patient.

**Keywords:** nocturia, nocturnal poyuria, lower urinary tract symptoms, a1-adrenoceptor antagonists, desmopressin.

*Рецензент – проф. Соннік Є.Г.*

**Стаття надійшла 08.06.2015 р.**