

Д.Г. Кулай¹, В.В. Протошак², А.Ю. Шестаев²,
В.Н. Цыган², А.М. Гулько², А.И. Матич²

Особенности антидиуретической терапии у больных с ноктурией

¹Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен обзор современной литературы по проблеме наиболее частого дизурического явления – ноктурии. Показаны этиопатологические аспекты данного расстройства мочеиспускания. Доказано, что помимо патологии мочеполовых органов, большой вклад в генез ноктурии вносят заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой систем и возрастные особенности организма человека. Ночная и суточная полиурия, уменьшение объема мочевого пузыря, а также сочетание данных нарушений создают преграды в диагностике и лечении учащенного ночного мочеиспускания. Установлено, что существующие на сегодняшний день препараты для фармакотерапии учащенного мочеиспускания не всегда оказывают должного терапевтического эффекта, а лишь воздействуют на уродинамические показатели акта мочеиспускания. Рассмотрены современные рекомендации различных авторов по коррекции этиологических факторов ноктурии. В качестве дополнительной фармакотерапии ноктурии, причиной которой явилась ночная полиурия, предложено применение синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина. Последние публикации по теме антидиуретической терапии показали, что существует различие в дозозависимом эффекте у мужчин и женщин. Сделан вывод о необходимости выявления причин ноктурии на основании дневника мочеиспускания, своевременном определении показаний к назначению антидиуретической терапии. Кроме того, осуществлять подбор дозировки десмопрессина с целью профилактики водно-электролитных нарушений необходимо, исходя из пола и возраста пациентов.

Ключевые слова: ноктурия, ночная полиурия, никтурия, десмопрессин, антидиуретический гормон, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гипонатриемия, вазопрессин.

Ноктурия является одной из часто встречаемых проблем, с которой приходится сталкиваться урологам. Данное состояние вызывает значительные сложности в диагностике и лечении больных с заболеваниями мочеполовой системы. Международное общество по проблемам удержания мочи (ICS) в 2002 г. определило понятие «ноктурия», как необходимость опорожнения мочевого пузыря 1 и более раз за ночь, вследствие которого происходит нарушение сна [14]. Но существует ряд авторов, которые называют иные числовые характеристики этого расстройства – 2 и более раз за ночь [6, 24].

Эпидемиология. В исследовании M.P. Fitzgerald и соавт. [7] показано, что общая распространенность ноктурии на 5500 человек составила 28,4%, из них у 25,2% мужчин и у 31,3% женщин. В другой работе, которая включала в себя 19 000 больных, в том числе с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП), распространенность ноктурии – 48,6% у мужчин и 54,5% у женщин [11]. L.W. Gourvova [8] опросила 3000 мужчин в возрасте 55–75 лет, из них у четверти не было ночных мочеиспусканий, около половины имели один эпизод, два эпизода было у 20,8%, три у 7,1% больных, четыре у 2,4% и пять и более – 2,6%.

Установлено, что возраст оказывает значительное влияние на распространенность учащенного ночного мочеиспускания. Так, у людей 30–39 лет ноктурия

встречается в 20% случаев, а 60–79 лет – 41,2%. В молодом возрасте патологическое состояние чаще диагностируется у женщин, однако в более старшем возрасте половые различия отсутствуют [7].

Этиология. Основной причиной возникновения ноктурии у пожилых мужчин принято считать инфравезикальную обструкцию, но это предположение было не раз опровергнуто. R. Bruskewitz и соавт. [5] в своем исследовании выявили, что ноктурия сохраняется у 25% пациентов, которые были прооперированы по поводу обструкции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и наблюдались при этом 3 года. Аналогичным образом, G. Vodo и соавт. [4] сообщили, что учащенное ночное мочеиспускание сохраняется в 10% у мужчин, перенесших простатэктомию.

Причины ноктурии условно можно разделить на три группы. К первой группе относят заболевания мочеполовых органов, которые ведут к снижению общей и/или ночной ёмкости мочевого пузыря (ГАМП; инфекционный и интерстициальный цистит, аденома и рак простаты). Ко второй группе относят «неурологические состояния», которые в конечном счете приводят к возникновению синдрома суточной и ночной полиурии (сахарный и несахарный диабет; синдром обструктивного апноэ во время сна; гипокалиемия и гиперкальциемия; прием диуретиков перед сном;

хроническая болезнь почек; периферические отеки и т.д.). Смешанные причины относятся к третьей группе [6, 26]. Смешанная ноктурия является мультифакториальной патологией, часто не связанной с урологическими заболеваниями и представляет собой сочетание ночной (суточной) полиурии и снижения ночного объема мочевого пузыря.

М. Saito и соавт. [22] исследовали 85 человек с ноктурией в возрасте старше 65 лет. Среди них были пациенты с ДГПЖ, нейрогенным мочевым пузырем, циститом, сахарным и несахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек. В ходе исследования было выяснено, что самой распространенной причиной ноктурии была ночная полиурия (37%), а гиперактивный детрузор был на втором месте (34%).

Синдром ночной полиурии является одной из главных причин ноктурии [16]. Этиология данного нарушения включает в себя состояния, которые приводят к повышенной продукции мочи в ночное время суток. Ночная полиурия определяется как преобладание ночного диуреза над дневным, которое регулируется эндокринными и нейрогенными механизмами.

В норме у людей после 7 лет жизни дневной диурез в два раза больше ночного. У пациентов с ноктурией объем ночного диуреза составляет более 33% дневного, при этом количество мочи, выработанной за сутки, остается в норме [25]. Как и в патофизиологии энуреза, вероятной причиной повышенного мочеобразования является нарушение секреции вазопрессина [28].

D.G. Moon [19], изучая циркадные изменения показателей уровня антидиуретического гормона (АДГ) у пациентов с выраженной ноктурией, установил, что у больных с симптомами нижних мочевых путей основной причиной учащенного ночного мочеиспускания являлась ночная полиурия, т.к. пик секреции вазопрессина в ночное время суток не наблюдался. Однако дефицит уровня АДГ в ночное время суток не влияет на изменение экскреции натрия у этих пациентов [15]. У многих наблюдаемых по поводу синдрома ночной полиурии отсутствует изменение скорости клубочковой фильтрации, а экскреция креатинина и натрия увеличена ночью.

Диагностика. Каждому пациенту с ноктурией необходим индивидуальный подход. Важно установить, сколько человек потреблял жидкости раньше, какова была частота эпизодов ночных пробуждений с целью опорожнения мочевого пузыря, а также оценить динамику этих расстройств. Основным диагностическим методом определения ноктурии является дневник мочеиспускания. На основании показателей дневника врач может определить наличие учащенного ночного мочеиспускания, ночной и суточной полиурии, снижение ночного объема мочевого пузыря, а также смешанную ноктурию [1].

Антидиуретическая терапия. Доказано, что назначение α -адреноблокаторов пожилым мужчинам с симптомами инфравезикальной обструкции и ноктурией зачастую не оказывает должного терапевтического

эффекта [11]. J.S. Paick и соавт. [20] отметили, что применение α -адреноблокаторов у мужчин не всегда является эффективным методом лечения в качестве препаратов первой линии, так как они не оказывают должного влияния на ночную полиурию.

Лицам с синдромом ночной полиурии рекомендуется ограничить прием алкоголя и кофеина, а также сократить прием жидкости перед сном. Вечернее ограничение потребления жидкости приводит к значительному снижению ночного диуреза. Но существуют данные о том, что пациенты с двумя и более эпизодами ночного мочеиспускания, уже имеют ограничение потребления жидкости на ночь [2].

Коррекцию ночной полиурии как единственного симптома, так и в сочетании с другими этиологическими факторами ноктурии, необходимо осуществлять при помощи аналога антидиуретического гормона – десмопрессина. В ряде клинических исследований [3, 18, 27, 30] определялась и была полностью доказана эффективность лечения пациентов с ноктурией десмопрессином. Отмечено, что десмопрессин хорошо переносился большинством участников исследования. Наиболее частыми побочными эффектами в 5–10% случаев являются: головная боль, тошнота, головокружение. Также у 14% исследуемых пациентов была зафиксирована гипонатриемия.

Назначение низкой дозировки десмопрессина (≤ 100 мкг) лицам с учащенным ночным мочеиспусканием сопровождалось клиническим улучшением [30]. В краткосрочном исследовании (3 недели) у 33% мужчин и у 46% женщин количество ночных мочеиспусканий снизилось в 2 раза. 88% пациентов, прошедших краткосрочный курс, продолжили прием десмопрессина в течение года. Доля пациентов, которые отметили снижение количества эпизодов ночного мочеиспускания, у мужчин с 33% увеличилась до 67%, у женщин – с 46 до 67%. Однако следует отметить, что побочным эффектом приема данного лекарства может являться клинически незначимая гипонатриемия, наблюдаемая в 7,6% случаев.

Терапия аналогом АДГ назначалась в комбинации с α -адреноблокаторами у больных с рефрактерной ноктурией. Отмечено снижение баллов анкеты IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и повышение качества жизни [3]. Антидиуретическая терапия также оценивалась у лиц со смешанным типом ноктурии. Количество пациентов, у которых наблюдалось двукратное снижение ночного диуреза, составило 72%. Среднее число пробуждений сократилось с 3,2 до 1,3 раз за ночь, а средняя продолжительность сна увеличилась с $118,4 \pm 44,1$ до $220,3 \pm 90,7$ мин ($p < 0,001$). H.W. Lee et al. [17] пришли к выводу, что десмопрессин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения ноктурии, в том числе и смешанного генеза. Снижение ночной продукции мочи и, как следствие, эпизодов ночных мочеиспусканий у лиц, принимающих десмопрессин, было также отмечено и другими исследователями [9, 13, 21, 27, 32].

Рекомендуемой Европейской ассоциацией урологов дозировкой десмопрессина для снижения ночной продукции мочи у пациентов с ноктурией является 100–400 мкг перед сном. Тем не менее, в рекомендациях нет данных, что пожилой возраст и женский пол относятся к факторам риска десмопрессин-индуцированной гипонатриемии.

Как правило, у большинства пациентов симптоматика гипонатриемии отсутствует, но могут появляться различные патологические состояния. Однако следует помнить, что выраженная гипонатриемия может вызвать осмотическое перераспределение воды из плазмы крови в клетки организма, включая клетки мозга. Типичные симптомы в этом случае включают головокружение, рвоту, головные боли и общее недомогание.

В настоящий момент недостаточно внимания уделяется изучению половых различий в подборе эффективной дозировки, которая снизит вероятность развития гипонатриемии. Поэтому необходимы углубленные исследования, направленные на решение данной проблемы. До настоящего времени нет публикаций, которые могли бы рекомендовать эффективную терапевтическую дозу десмопрессина в зависимости от пола.

О. Yamaguchi и соавт. [31] изучили дозозависимый фармакологический эффект низкой дозировки десмопрессина 10, 25, 50, 100 мкг перед сном в форме орально диспергируемых таблеток (ОДТ). Авторы показали, что продолжительность антидиуретической терапии составила 1 месяц. Критерием включения в исследование был возраст 55–75 лет и количество ночных мочеиспусканий 2 и более раз. Продолжительность антидиуретического эффекта для дозировок 25, 50, 100 мкг/сут составила 2 ч ($p=0,01$), 3 ч 45 мин ($p<0,001$) и 5 ч 45 мин ($p<0,001$) соответственно. Кроме того, у женщин была отмечена повышенная чувствительность к препарату в дозе 25 и 50 мкг/сут. При назначении мужчинам 50 мкг/сут десмопрессина эквивалентный дозозависимый эффект будет наблюдаться у женщин при дозировке 25 мкг/сут. В целом, как отмечено автором, десмопрессин в низких дозах хорошо переносится всеми больными с ноктурией.

В другом исследовании оценивалась эффективность и половые различия при длительном приеме десмопрессина в форме ОДТ и простых таблеток у 351 больного в течение 40–56 недель. Спустя 52 недели после приема ОДТ в дозировке 25–100 мкг/сут среднее количество ночных мочеиспусканий снизилось в 1,4–2,1 раз, а при дозировке 100–400 мкг/сут в форме обычных таблеток этот показатель составил 0,8–1,5 раз. К. Juul и соавт. [12] отмечают что, средний показатель снижения числа эпизодов ночного мочеиспускания при дозировке ОДТ 25–50 мкг/сут достоверно выше у женщин. Для таблетированных форм принимаемых во внутрь, половые различия не наблюдались.

В исследовании, P.K. Sand и соавт. [23] приняло участие 261 женщина (19–87 лет) с наличием эпизо-

дов ночных мочеиспусканий, оценивался 3-месячный прием ОДТ аналога вазопрессина. Было установлено, что рекомендуемая и хорошо переносимая доза, при которой не наблюдается гипонатриемия, для женщин составляет 25 мкг перед сном. В аналогичном исследовании J. Weiss и соавт. [29] безопасная и эффективная дозировка для мужчин составила 50 мкг/сут.

Остаются неясны причины различий в чувствительности рецепторов к АДГ у мужчин и женщин. К. Juul и соавт. [12] полагают, что в развитии повышенной чувствительности к десмопрессину играют роль женские половые гормоны – эстрогены. Повышая порог чувствительности осморецепторов почки, эстрогены оказывают сенсibiliзирующие действие, тем самым повышая антидиуретический эффект вазопрессина и его синтетических аналогов.

Таким образом, у лиц с учащенным ночным мочеиспусканием на фоне ночной полиурии, применение десмопрессина является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения. Главным недостатком антидиуретической терапии может являться риск развития гипонатриемии. Для подбора эффективной дозы с целью профилактики побочных эффектов, необходимо учитывать пол и возраст больных.

Литература

1. Куренков, А.В. Ноктурия у пациентов пожилого возраста / А.В., Куренков, С.Б. Петров // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, – № 3 – С. 15–30.
2. Asplund, R. Health of the elderly with regard to sleep and nocturnal micturition. / R. Asplund, H. Aberg // Scand. j. prim. health Care. – 1992. – Vol. 10 (2). – P. 98–104.
3. Bae, W.J. Desmopressin add-on therapy for refractory Nocturia in men receiving α -blockers for lower urinary tract symptoms. / J.H. Bae // J. urol. – 2013. – Vol. 190 (1). – P. 180–186.
4. Bodo, G. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal / G. Bodo. [et al.] // Scand. j. urol. nephrol. – 1998. – Vol. 32 (5). – P. 320–324.
5. Bruskewitz, R.C. 3-year followup of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate / R.C. Bruskewitz [et al.] // J. urol. – 1986. – Vol. 136, (3). – P. 613–615.
6. van Doorn, B. Once nocturia, always nocturia? Natural history of nocturia in older men based on frequency-volume charts: the Krimpen study. / B. van Doorn [et al.] // J. urol. – 2011. – Vol. 186 (5). – P. 1956–1961.
7. Fitzgerald, M.P. The association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: results from the BACH survey / M.P. Fitzgerald [et al.] // J. urol. – 2007. – Vol. 177 (4). – P. 1385–1389.
8. Gourova, L.W. Predictive factors for nocturia in elderly men: a cross-sectional study in 21 general practices / L.W. Gourova [et al.] // B.j.u. int. – 2006. – Vol. 97 (3). – P. 528–532.
9. Hvistendahl, G.M. Gender differences in nighttime plasma arginine vasopressin and delayed compensatory urine output in the elderly population after desmopressin / G.M. Hvistendahl [et al.] // J. urol. – 2007. – Vol. 6. – P. 2671–2676.
10. 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 [et al.] // Eur. urol. – 2006. – Vol. 50 (6). – P. 1306–1314.
11. 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 [et al.] // J. urol. – 2003. – Vol. 170 (1). – P. 145–148.
12. Juul K, V. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin / V. JuulK [et al.] // Am. j. physiol. renal physiol. – 2011. – Vol. 5. – P. 1116–1122.
 13. Kang, D.I. Maximal bladder capacity is a positive predictor of response to desmopressin treatment in patients with MS and nocturia / D.I. Kang [et al.] // Int. urol. nephrol. – 2008. – Vol. 40. – P. 65–69.
 14. van Kerrebroeck, P. The standardisation of terminology in nocturia: Report from the standardisation Sub-committee of the International Continence Society / P. van Kerrebroeck [et al.] // Neuro-urol. urodyn. – 2002. – Vol. 21. – P. 179–83.
 15. Kirkland, J.L. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people / J.L. Kirkland [et al.] // Br. med. j. – 1983. – Vol. 287 (6406). – P. 1665–1667.
 16. Klingler, H.C. Nocturia: an Austrian study on the multifactorial etiology of this symptom / Klingler, H.C. [et al.] // Neuro-urol. urodyn. – 2009. – Vol. 28, (5). – P. 427–431.
 17. Lee, H.W. Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity / H.W. Lee [et al.] // J. Korean med. sci. – 2010. – Vol. 25 (12). – P. 1792–1797.
 18. Lose, G. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia / G. Lose [et al.] // J. urol. – 2004. – Vol. 172 (3). – P. 1021–1025.
 19. Moon, D.G. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: A circadian study / D.G. Moon [et al.] // B. j. u. int. – 2004. – Vol. 94. – P. 571–575.
 20. Paick, J.S. Alpha-blocker monotherapy in the treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: a prospective study of response prediction / J.S. Paick [et al.] // B.j.j. int. – 2006. – Vol. 97 (5). – P. 1017–1023.
 21. Rezakhaniha, B. Efficacy of desmopressin in treatment of nocturia in elderly men / B. Rezakhaniha [et al.] // J. res. med. sci. – 2011. – Vol. 16 (4). – P. 516–523.
 22. Saito, M. Frequency-volume charts: comparison of frequency between elderly and adult patients / M. Saito [et al.] // Brit. j. urol. – 1993. – Vol. 72. – P. 38.
 23. Sand, P.K. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study / P.K. Sand [et al.] // J. urol. – 2013. – Vol. 20. – P. 310–318.
 24. Tikkinen, K.A. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland / K.A. Tikkinen [et al.] // Eur. urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 488–496.
 25. Vande, J. Persistent enuresis caused by nocturnal polyuria is a maturation defect of the nyctihemeral rhythm of diuresis / J. Vande [et al.] // J. urol. – 1998. – Vol. 81. – P. 40–45.
 26. Varilla, V. Nocturia in the elderly: a wake-up call / V. Varilla [et al.] // Clev. clin. j. med. – 2011. – Vol. 78 (11). – P. 757–764.
 27. Wang, C.J. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study / C.J. Wang [et al.] // J. urol. – 2011. – Vol. 185 (1). – P. 219–223.
 28. Weiss, J.P., Blaivas, J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia / J.P. Weiss, Blaivas J.G. [et al.] // Urology. – 2002. – Vol. 60. – P. 28–32.
 29. Weiss, J.P. Efficacy and Safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-Blind, placebo controlled, parallel Group Study / J.P. Weiss [et al.] // J. urol. – 2013. – Vol. 13. – P. 313–330.
 30. Weatherall, M. The risk of hyponatraemia in older adults using desmopressin for nocturia: systematic review and meta-analysis / M. Weatherall [et al.] // Neuro-urol. urodyn. – 2004. – Vol. 23. – P. 302–305.
 31. Yamaguchi, O. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial / O. Yamaguchi // B.j.u. int. – 2013. – Vol. 3. – P. 474–484.
 32. Zahariou, A. Short term effect and safety of antidiuretic hormone in the patients with nocturia / A. Zahariou [et al.] // Int. neuro-urol. j. – 2010. – Vol. 14. – P. 227–231.

D.G. Kulai, V.V. Protoshchak, A.Yu. Shestayev, V.N. Tsygan, A.M. Gulko, A.I. Matich

Specifics of antidiuretic therapy in patients with nocturia

Abstract. We provide an overview of current literature on the most frequent dysuric pathology – nocturia. We showed the etiopathophysiological aspects of the urination disorders. It was proved that in addition to urinary tract pathology, large contribution to the genesis of nocturia make endocrine and cardiovascular systems, and age characteristics of the human. Nocturnal and daily polyuria, reduced bladder capacity, and the combination of data breaches are placing obstacles to the diagnostics and treatment of an increased nighttime urination. In addition, currently existing drugs for nocturia therapy do not always have the desired therapeutic effect, but only affect urodynamic parameters urination. We considered the current recommendations of various authors for correction of etiologic factors of nocturia. As an additional therapy of nocturia, which was the cause of nocturnal polyuria, provided the use of a synthetic analogue of vasopressin – desmopressin. Recent publications on the topic antidiuretic therapy have shown that there is a difference in the dose-dependent effects in men and women. The conclusion about necessary identifies the causes of nocturia based on the voiding diary, early indications for determining the antidiuretic therapy. In addition, based of gender and age of patients, it is necessary to carry out the selection of the correct dose of desmopressin to prevent fluid and electrolyte disturbances.

Key words: nocturia, nocturnal polyuria, nicturia, desmopressin, antidiuretic hormone, hyponatremia, benign prostatic hyperplasia, vasopressin.

Контактный телефон: +7 911 251 82 42; e-mail: protoshakurology@mail.ru