

**ГИПЕРАКТИВ ҚОВУҚНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ**

*Турсунбаев Ж.А.*

*TASHKENT MEDICAL PARK – dy Urologik Complex*

**Аннотация.** Такдим этилган адабиётларнинг шарҳ маълумотлари бўйича ҳаддан ташқари фаол сийдик пуфаги (генератив қовуқни) касаллигининг эпидемиологик, клиник ва даволашнинг замонавий ёндашувлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Касалликни даволашда етакчи рол ўйнайдиган антихолинергик препаратларни қўллашнинг фармакологик асослари тасвирланган. Ушбу ишда М-холиноблокатордан, хусусан, солифенацидан фойдаланишнинг фармакологик ва клиник жиҳатлари кўриб чиқилади. Ушбу препарат М3-холинергик рецепторларнинг рақобатбардош блокаторларига тегишли. Ўтказилган тадқиқотлар солифенациннинг юқори клиник самарадорлигини кўрсатди. Паст липофиллик ва юқори молекуляр оғирлик туфайли препаратнинг гематоэнцефалк тўсиғига кириш қобилияти минималдир, бу эса марказий асаб тизимидан ноҳўя таъсирларнинг паст частотасини келтириб чиқаради. Солифенациннинг фармакокинетик ва фармакодинамик хусусиятлари уни беморларнинг "заиф" гуруҳларига - қарияларга, марказий асаб тизими касалликлари ва когнитив нуқсонлари бўлган беморларга буюриш имконини беради.

ФОРТА тизимига кўра, солифенацин В тоифасига кирувчи антимукарин воситадир. Солифенацинни турли клиник ҳолатларда қўллашнинг амалий масалалари кўриб чиқилган.

**Калит сўзлар:** гиперактив сийдик пуфаги, антихолинергик даво, солифенацин, қарор қабул қилишнинг мультикритериал таҳлили, ФОРТА таснифи.

**Долзарблиги.** "Гиперактив сийдик пуфаги" (ГСП), "гиперактив сийдик пуфаги синдроми" атамалари симптомлар мажмуасини билдиради, шошилиш сийдик келишига ёлғон чақирув билан ёки сийиш учун мажбурий истакни ўз ичига олади, одатда кўп сийдик ва бошқа аниқ шикастланишлари бўлмаган тақдирда тезғтез сийиш ва ноктурия кучайиши билан бирга келади [1]. ГСПнинг асосий ва энг муҳим аломати бу мажбурий сийишга чақириқлардир, чунки улар беморларнинг ҳаёт сифатини катта даражада ёмонлаштиради ва уларнинг зўрайиши ГСПнинг бошқа клиник кўринишларининг оғирлик даражасини белгилайди [2].

ГСП тадқиқот натижалари юқори ва турли ҳисоб-китобларга кўра, катталар орасида 15% дан 25% гача, бу эса асосан аёллар ва кекса беморларда кўпроқ

учрайди [3, 4]. ГСП ривожланишининг энг кўп учпайдиган сабаблари бу неврологик касалликлар (нейроген ГСП), инфравезикал обструкция, сийдик пуфаги деворидаги ёшга боғлиқ ўзгаришлар сабаб. Кўпгина беморларда ГСП ривожланишининг аниқ сабаби йўқ, бундай ҳолларда "идиопатик ГСП" атамаси қўлланилади.

**Мақсад.** Клиник курснинг табиати бўйича ГСП ургент сийдик ушламаслиги ("курук" ГМП) ва ургент сийдик ушламаслиги билан ГМП ташхисланади. Аёлларда ушбу турдаги ГСП нисбати тахминан 1: 2 ва эркакларда— 2:1 [5, 6]. ГСП беморларнинг ҳаёт сифатининг деярли барча жиҳатларига салбий таъсир кўрсатади. Ҳаёт сифатининг ёмонлашув даражаси ГСП клиник белгиларининг табиати ва ўғир даражада кечиши билан белгиланади [7]. Касалликнинг юқори даражада тарқалиши ва ҳаёт сифатига салбий таъсири ушбу муаммонинг аҳамиятини белгилайди, шунингдек, улар тиббиёт ҳамжамиятининг унга қандай катта эътибор беришини аниқлайдилар.

ГСПни даволашда учта асосий йўналиш мавжуд - номедикаментоз, медакаментоз ва инвазив йўналишлар [8]. Даволаш тактикаси касалликнинг сабабларини, илгари ишлатилган терапевтик усулларнинг самарадорлиги ва бардошлилигини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда танланади, илгари ишлатилган терапевтик усулларнинг самарадорлиги ва бардошлилиги, касалликнинг қўшимча фони, ўтказилган давонинг табиати ва дориларнинг айрим турларига қарши кўрсатмалар мавжудлигидир.

М-холинергик рецепторларнинг блокадаси туфайли детрузорнинг тасир фаоллигини камайтириш, узоқ вақтдан бери ГСП билан оғриган беморларда антихолинергик препаратларни қўллашнинг асосий мақсади бўлиб келган. **Беморлар ва усуллар.** Бироқ, сўнгги йилларда антихолинергик дорилар сийдик пуфагининг сезгирлигини камайтиришга кодир эканлиги аниқланди [18]. Унинг афферент фаоллигининг холинергик модуляцияси, сийдик пуфаги деворининг М3-холинергик рецепторлари томонидан ҳам таъминланади, шу билан бирга, уларнинг тур хусусиятлари, зичлиги ва яқинлиги детрузордаги хусусиятларга ўхшайди [19]. Уротелий ва субмукозал қатламнинг м-холинергик рецепторларини антихолинергик дорилар билан блокировка қилиш ГСП билан оғриган беморларда уларнинг самарадорлигини таъминлашга катта ҳисса қўшади.

Шундай қилиб, ГСПни даволаш учун антихолинергик препаратларни қўллаш патогенетик ва фармакологик жиҳатдан ўзини оқлади. Асосий таъсир нуқталари сийдик пуфагининг мушак ва шиллиқ пардаларида асосан М3-холинергик рецепторлари бўлиб, уларнинг блокадаси эфферент ва афферент фаолликнинг пасайиши билан бирга келади. Мускарин рецепторларининг иккала кичик турида ҳам ҳаракат қилиш қобиляти нейроген ГСП ва беморларда

айниқса муҳимдир ва инфравезикал обструкция туфайли детрузор гипертрофияси фонида ГСП ривожланади.

Мускариник рецепторларнинг иккала кичик турида ҳам ҳаракат қилиш қобилияти инфравезикал обструкция туфайли детрузор гипертрофияси фонида нейроген ГСП ва ГСП бўлган беморларда айниқса муҳимдир.

**Натижалар ва муҳокима.** Ҳозирги вақтда ГСПни даволаш учун шифокорлар арсеналида бир нечта антихолинергик дорилар мавжуд. Улар фармакологик хусусиятлари билан фарқ қилади, бу эса уларнинг самарадорлиги ва толерантлигидаги фарқни аниқлайди. Бундай дориларга, масалан, энг замонавий м-холиноблокаторлардан бири бўлган солифенацин киради. 2020 йилда у ЕМА (European Medicines Agency) томонидан ГСПни даволаш учун тасдиқланган [20], ҳамда 2008 йилда FDA (Food and Drug Administration) АҚШ томонидан [21].

Солифенациннинг фармакологик хусусиятлари унинг юқори самарадорлигини ва салбий таъсирга эга эмаслигини аниқлайди. Препарат М2 – ва асосан М3-холинергик рецепторларнинг рақобатбардош блокаторларига тегишлидир. М-холинергик рецепторларнинг ушбу иккала субтипига тропиклик детрузорнинг беихтиёр қисқаришини сустлашишига олиб келади, унинг бўшашишига тўсқинлик қилувчи механизмларни блокировка қилиш, шунингдек сийдик пуфагининг сезгирлигини камайишига олиб келади [23]. Айтиш мумкинки, солифенациннинг мувозанатли асосан М3 рецепторлари яқинлиги туфайли мувозанатли фаоллик ва сийдик пуфаги сезгирлигини назорат қилишнинг икки томонлама таъсири препаратнинг муҳим фармакологик афзаллиги ҳисобланади [24]. ГСП билан оғриган беморларда солифенацинни қўллаш касалликнинг асосий клиник белгилари тасири кучининг пасайиши билан бирга келади [28]. солифенациннинг клиник таъсири дастлабки 2 ҳафтада намоён бўлади ва даволашнинг 3-4-ҳафтада максимал даражага етади ва даволанишни давом эттириш билан камаймайди [29]. Кўпинча солифенацинни қўллаш илгари ишлатилган м-холиноблокаторлар етарли даражада самарали бўлмаган беморларда яхши клиник натижаларга олиб келади [30]. Беморларнинг жинси ва ёши солифенацин билан даволаш натижаларига таъсир қилмайди [31]. Айниқса, кекса беморлар ва неврологик касалликларга чалинган беморлар учун марказий асаб тизимидан антихолинергик терапиянинг салбий таъсирини камайиши катта аҳамиятга эга, булар уйқучанлик, галлюцинациялар, когнитив бузилиш, чалкашлик ва ҳоказо. [36].

Уларнинг кучайиши М-холиноблокаторларнинг гематоэнцефалик тўсиғига (ГЭТ) кириб бориш ва нейротоксик таъсирга эга бўлиш қобилияти билан белгиланади. Кекса беморларга дори терапиясини қўллашни оптималлаштириш учун FORTA (Fit fOR the Aged classification) таснифи ишлаб чиқилган, унга

биноан қайси дорилар фойда-хавф нисбатига қараб 4 тоифага бўлинади - А, Б, С ва Д. Ушбу бўлиниш далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига ва ҳақиқий клиник амалиёт маълумотларига асосланади. 2015 йилда FORTA таснифига мувофиқ сийдик пастки йўллариининг белгилари бўлган кекса беморларга доридармонларни буюриш бўйича тавсиялар эълон қилинди [44]. ГСПни даволаш учун барча антимукариник препаратлардан фақат солифенацин “В” тоифаси (фойдали) деб таснифланган.

Қуйида турли хил клиник ҳолатларда ГСП билан оғриган беморларга солифенацинани буюриш мисоллари келтирилган.

### ***1-сонли клиник кузатув***

61 ёшли бемор тез-тез сийиш, сийиш учун кучли истак борлигидан шикоят қилди, уни жиловлаб бўлмайди. Сийдик чиқаришда оғриқ ёки қийинчилик йўқ эди. Бу шикоятлар 1 йил олдин пайдо бўлган, бундан олдин сийишда бузилиш сезмаган эди. Илгари эса сийдик касалликлари учун тиббий ёрдамга мурожаат қилмаган. У сурункали касалликларни рад этади. 11 йил давомида менопауза мавжуд. У уч ой олдин гинеколог томонидан текширилди: патология аниқланмади. Неврологик касалликлар йўқ. Ҳозирда у дори-дармонларни қабул қилмайди. Жисмоний текширув пайтида патологик ўзгаришлар аниқланмади, тос аъзолариининг пролапсаси йўқ ва йўтал тести салбий эди. Умумий сийдик таҳлилиниинг натижалари меёрида (лейкоцитлар ва эритроцитлар кўриш соҳасида ажратилади). 3 кунлик сийиш кундалигига кўра: кунига ўртача 16 маротаба сийдиш кузатилди, шу жумладан кечаси 3, 3 императив чақириқлар ва 3 шошилинч сийдик ўғирлаб кетиш эпизодлари. Кундалик диурез ўртача 1500 мл. Қувиқнинг ултратовуш текшируви: патология аниқланмади. Қолдиқ сийдик ҳажми 10 мл ни ташкил қилади.

Урофлоуметрияга кўра, сийдикнинг максимал оқим тезлиги 11,2 мл/с ни ташкил қилади, бироқ бу натижа 90 мл сийиш ҳажми билан олинган, бунда бемор аллақачон сийдик чиқариш учун кучли истакни бошдан кечирган. Юқори сийдик йўлларида ўзгаришлар йўқ. Ташхис: сийдик пуфагининг ҳаддан ташқари фаоллиги, шошилинч сийдикни чиқиши. Антихолинергик терапияни номедекаментоз даво билан биргаликда хулқ-атвор терапияси билан буюришга қарор қилинди. Беморга тегишли парҳез ва сийдик пуфагини машқ қилиш тавсия этилади (олдиндан белгиланган вақт оралиғида сийиш). Солифенацин кунига 5 мг дозада буюрилган. Беморни даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ҳар 2 ҳафтада 3 кун давомида сийиш кундалигини юритиш тавсия этилади. 4 ҳафтадан сўнг текширувда бемор касаллик белгилариининг яхшиланишини қайд этди. Кундаликларга кўра: кунига ўртача 11 сийиш, 1 императив истак ва шошилинч сийдик кетиш эпизоди билан. Даволашнинг таъсир доираси қониқарли. Кунига 5 мг дозада қабул қилишни давом эттиришга қарор қилинди. 8 ҳафтадан кейин.

бемор ГСП белгиларининг деярли тўлиқ йўқолишини кўрсатди: кунига 7-8 сийиш, императив чақириклар ва шошилиш сийиш ҳолатлари йўқ. Доридармонлар тўхтатилди, аммо хулқ-атвор терапиясини давом эттириш тавсия этилади. Ушбу клиник мисол ГСПнинг идиопатик шаклини самарали даволашни намойиш этади.

Даволаш кунига 5 мг солифенацин дозаси билан бошланди, уни ошириш имконияти мавжуд эди, аммо бошланғич дозанинг юқори самарадорлиги туфайли уни ошириш керак эмаслиги тасдиқланди.

#### **Хулоса:**

ГСП билан оғриган беморларнинг антихолинергик терапияси ҳар бир беморнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилиши керак. ГСП билан оғриган беморларни даволаш учун танланган дори солифенацин ҳисобланади, фармакокинетик ва фармакодинамик хусусиятлари юқори хавфсизлик профилини таъминлайди, бу эса уни беморларнинг "заиф" гуруҳларига - қарияларга, марказий асаб тизими касалликлари ва когнитив нуқсонлари бўлган беморларга буюриш имконини беради.

Натижаларига кўра, 5 мг дозада солифенациннинг фойдаси ва хавф профили бошқа м-холиноблокаторлар "В" гуруҳи орасида энг қулай деб тан олинди. Солифенациннинг муҳим афзалликлари-бу қабул қилиш қулайлиги, дозани танлаш имконияти, шунингдек даволаш харажатлари нисбати ва унинг самарадорлигида.

#### **Адабиётлар рўйхати:**

1. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760–766.
2. Nabi G., Cody J.D., Ellis G. et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;4 CD003781.
3. Abrams P., Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur. Urol.* 2005;48(3):483–487.
4. Chapple C.R., Martinez-Garcia R., Selvaggi L. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur. Urol.* 2005;48(3):464–470.
5. Cardozo L., Heßdörfer E., Milani R. et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *Br. J Urol. Int.* 2008;102(9):1120–1127.
6. Sears C.L.G., Lewis C., Noel K. et al. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010;183(3):1077–1081.

7. D'Souza A.O., Smith M.J., Miller L.A. et al. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Managed Care Pharmacy*. 2008;14(3):291–301.
8. Haab F., Castro-Diaz D. Persistence with antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):931–937.
9. Chapple C.R., Rosenberg M.T., Brenes F.J. Listening to the patient: a flexible approach to the use of antimuscarinic agents in overactive bladder syndrome. *Br J Urol Int*. 2009;104(7):960–967.
10. Wyndaele J.-J., Goldfischer E.R., Morrow J.D. et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):560–567.
11. Raxmanova L.K., Tursunbaev A.K. Pentalogy of athology of pregnancy in mothers is a risk factor for the development of Alport syndrome in children. *China Petroleum Processing and Petrochemical Technology*, Volume 23, Issue 2, October 2023, 2021-2036.
12. Chu F., Smith N., Uchida T. Efficacy and Safety of Solifenacin Succinate 10 mg Once Daily: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial in Patients With Overactive Bladder. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2009; 70: 405–420.
13. Chancellor M.B., Zinner N., Whitmore K. et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(10):1766–1781.
14. Zinner N., Kobashi K. C., Ebinger U. et al. Darifenacin treatment for overactive bladder in patients who expressed dissatisfaction with prior extended-release antimuscarinic therapy. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1664–1674.
15. Wyndaele J.-J., Goldfischer E.R., Morrow J.D. et al. Patient-optimized doses of fesoterodine improve bladder symptoms in an open-label, flexible-dose study. *Br J Urol Int*. 2011;107(4):603–611.
16. Karram M.M., Toglia M.R., Serels S.R. et al. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder; results from VENUS, a randomised double blind placebo-controlled trial. *Urology* 2009;73:14–18.
17. Garley A.D., Kaufman J.M., Sand P.K. et al. Symptom bother and healthrelated quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: the Vesicare open label trial. *Clin. Ther*. 2006;28:1935–1946.
18. Michel M.C., Wetterauer U., Vogel M. et al. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12 week open label postmarketing surveillance study. *Drug Saf*. 2008;31:505–514.