

© С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, А.Г.Борискин, М.Н.Слесаревская, С.Л.Кыркунова, 2011  
УДК 615.62:612.135]-08

*С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, И.В. Кузьмин<sup>1</sup>, А.Г. Борискин<sup>1</sup>, М.Н. Слесаревская<sup>1</sup>,  
С.Л. Кыркунова<sup>1</sup>*

## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*S.H. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, A.G. Boriskin, M.N. Slesarevskaya, S.L. Kyrkunova*

## CORRECTION OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER

<sup>1</sup>Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить эффективность использования вазоактивных препаратов в комплексном лечении женщин с гиперактивностью мочевого пузыря (ГАМП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено лечение ГАМП у 150 женщин. Помимо стандартной антихолинергической терапии, части пациентов, отметившей недостаточную эффективность лечения, был дополнительно назначен корректор микроциркуляции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведенные исследования показали высокую эффективность совместного назначения антихолинергических и вазоактивных препаратов для лечения ГАМП. Проведенная терапия привела к существенному снижению выраженности симптоматики ГАМП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недостаточная эффективность М-холинолитической терапии ГАМП обусловлена нарушением кровотока в стенке мочевого пузыря у таких больных. Является целесообразным включение вазоактивных препаратов в комплексную терапию ГАМП.

**Ключевые слова:** гиперактивность мочевого пузыря, внутрипузырная ультразвуковая доплерография, микроциркуляция, пентоксифиллин.

### ABSTRACT

**THE AIM.** To study the efficiency of use vasoactive drugs in complex treatment of women with overactive bladder (OAB). **PATIENTS AND METHODS.** 150 women with OAB were treated. In addition to standard anticholinergic therapy, some patients, noted a lack of efficacy of treatment, was additionally appointed corrector of microcirculation. **RESULTS.** Studies have shown high efficiency of the joint appointment of anticholinergic and vasoactive drugs for the treatment of OAB. Conducted therapy resulted in a significant reduction in severity of symptoms of OAB. **CONCLUSION.** Lack of efficacy of M-cholinergic OAB therapy was due to impaired blood flow in the wall of the bladder in such patients. It seems appropriate an inclusion of vasoactive drugs in complex therapy of OAB.

**Key words:** overactive bladder, intravesical ultrasound Doppler, microcirculation, pentoxifylline.

### ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП), часто осложняющаяся недержанием мочи, имеет место у 10–30% взрослых [1, 2]. Ее значимость обусловлена не только высокой частотой, но и негативным влиянием на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. К настоящему времени накоплен большой клинический опыт в диагностике и лечении расстройств мочеиспускания при ГАМП. С каждым годом появляются всё новые данные о причинах и механизмах ГАМП, что диктует необходимость соответствующей коррекции имеющихся и разработки новых методов лечения.

Изучение патогенеза ГАМП показало, что адек-

ватное функционирование детрузора и вообще стенки мочевого пузыря непосредственно зависит от состояния кровотока в нем и энергетического метаболизма [3, 4]. Нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря развиваются вследствие склеротических изменений, гормональных нарушений, атеросклеротических поражений сосудов малого таза [5–7]. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, ишемия стенки мочевого пузыря приводит к морфологическим изменениям детрузора и уротелия, приводящим, в свою очередь, к поражению интрамуральных нервов и денервации детрузора [8, 9]. Несмотря на важность проблемы, на сегодняшний день недостаточно данных относительно особенностей кровотока в мочевом пузыре у больных с ГАМП и связи параметров кровотока с симптоматикой за-

Борискин А.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Нефрокорпус, тел.: (812) 234-19-54, факс: (812) 234-19-54. E-mail: flounder@mail.ru

болевания. Установлено, что применение внутрипузырной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) позволяет выявить нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с ГАМП. Известно также, что степень нарушения микроциркуляции, по данным УЗДГ, коррелирует с выраженностью симптоматики заболевания [10, 11].

Основным направлением лечения больных с ГАМП в настоящее время является антихолинергическая терапия [12, 13, 14]. Однако, несмотря на значительное количество используемых М-холиноблокаторов, эффективность их применения, вероятность последующего рецидивирования заболевания, а также частота и тяжесть побочных проявлений от их применения заставляют вести поиск более эффективных и безопасных методов лечения. В этой связи представляется перспективным исследование возможности использования вазоактивных препаратов для коррекции ишемии в стенке мочевого пузыря, как одного из основных факторов патогенеза ГАМП.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 150 женщин с симптомами ГАМП, проведенных в урологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 2006 по 2008 г. Средний возраст больных составил  $55,3 \pm 2,9$  года и варьировал в диапазоне от 18 до 83 лет. В группу сравнения были включены 32 женщины без признаков ГАМП сопоставимого возраста. Всем больным перед включением в группу наблюдения проводили комплексное урологическое обследование для исключения какой-либо другой патологии, которая могла влиять на функцию нижних мочевых путей. При отсутствии таких заболеваний мы включали пациентов в настоящее исследование. Критериями не включения в настоящее исследование являлись:

- нейрогенная природа расстройств мочеиспускания;
- наличие значимого нарушения эвакуаторной функции мочевого пузыря;
- хирургические вмешательства на тазовых органах менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- наличие обострения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей;
- опухоли мочевого пузыря и уретры в настоящее время или в анамнезе;
- наличие камней в мочевом пузыре и мочеточнике, интерстициальный цистит, дивертикулы мочевого пузыря;

- наличие мочепузырного свища;
- проведение лучевой терапии в настоящее время или в анамнезе;
- любые внутрипузырные процедуры менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- пациенты с постоянным катетером или требующие периодической катетеризации;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию нижних мочевых путей и суточный диурез, и проведение немедикаментозной терапии ГАМП менее чем за 2 нед до включения в исследование;
- наличие полиурии по крайней мере в один из трех дней регистрации объема выделенной мочи в дневниках мочеиспускания;
- пациенты, которые не в состоянии самостоятельно заполнять дневник мочеиспускания и анкету качества жизни.

Всем больным проводили сбор анамнеза и жалоб заболевания, физикальное обследование, ультразвуковое определение количества остаточной мочи, лабораторные исследования крови (гематологический и биохимический анализы) и мочи (общий анализ). Все пациенты заполняли дневник мочеиспускания, где регистрировали частоту мочеиспускания, императивных позывов и ургентного недержания мочи (НМ) в дневное и ночное время на протяжении 3 сут, а также суточный диурез. Физикальное обследование больных включало в себя оценку состояния тазового дна: состояние и чувствительность кожи промежности, тонус перианальных и перивагинальных мышц, наличие пролапса тазовых органов, а также оценку периферических рефлексов.

Оценку кровотока в мочевом пузыре проводили методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Исследование выполняли с помощью высокочастотного ультразвукового доплера «Минимакс-Допплер-К» (Россия) с помощью внутрипузырного ультразвукового датчика с частотой 10 МГц в области мочепузырного треугольника. Использование данного датчика позволяло оценить состояние кровотока на глубине до 40 мм [15]. Исследование проводили при наполнении мочевого пузыря до 100 мл по результатам ультразвукового исследования.

Во время УЗДГ определяли значения линейной и объемной скорости кровотока отдельно для артериального, венозного и капиллярного кровотока. Показатели, характеризующие линейную скорость кровотока, включали максимальную систолическую скорость по кривой максимальной скорости ( $V_s$ ), максимальную систолическую скорость по кривой средней скорости ( $V_{as}$ ), среднюю скорость по кри-

Таблица 1  
**Выраженность симптомов ГАМП по данным дневников мочеиспускания (n=150)**

| Показатель (суммарно за 3 сут)                    | Среднее значение, $\bar{X} \pm m$ |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Количество мочеиспусканий                         | 35,9 $\pm$ 2,5                    |
| Количество ночных мочеиспусканий                  | 7,0 $\pm$ 1,2                     |
| Количество императивных позывов в дневное время   | 10,3 $\pm$ 1,5                    |
| Количество императивных позывов в ночное время    | 2,1 $\pm$ 0,1                     |
| Количество эпизодов ургентного НМ в дневное время | 3,1 $\pm$ 0,3                     |
| Количество эпизодов ургентного НМ в ночное время  | 0,5 $\pm$ 0,1                     |

вой максимальной скорости ( $V_m$ ) и среднюю скорость по кривой средней скорости ( $V_{am}$ ). К показателям, характеризующим объемную скорость кровотока, относились максимальная объемная систолическая скорость по кривой средней скорости ( $Q_{as}$ ) и средняя объемная систолическая скорость по кривой средней скорости ( $Q_{am}$ ). Показатели линейной скорости кровотока выражались в см/с, объемной скорости кровотока – в мл/с. На основе полученных при УЗДГ данных рассчитывали индекс периферического сопротивления (ИПС):

$$\text{ИПС} = (V_s - V_d) / V_s [16].$$

Для решения поставленных в настоящей работе задач была разработана формализованная карта обследования больных, которая в последующем была трансформирована в электронную базу данных.

Для научной систематизации, обобщения, обработки и анализа материалов исследования были использованы ряд общеупотребительных статистических методов параметрической и непараметрической статистики [17–19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные дневников мочеиспускания 150 пациентов, характеризующие основные параметры мочеиспускания.

Все пациенты в зависимости от степени тяжести симптоматики ГАМП были разделены на три группы: с легкой, умеренной и тяжелой степенью выраженности симптомов в соответствии с системой оценки тяжести симптомов ГАМП, разработанной на кафедре урологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова [20].

$$S = 2 \times A + B + 1^*, \text{ где:}$$

S – оценка тяжести симптоматики ГАМП в баллах;

A – частота мочеиспускания за 3 сут;

B – частота императивных позывов за 3 сут,

\* – прибавляется 1 балл, если у пациента имеется ургентное НМ.

I (легкая) степень тяжести симптоматики ГАМП диагностируется при 62 баллах и менее, II (умеренная) степень тяжести – от 63 до 80 баллов, III (тяжелая) степень тяжести – при более чем 80 баллах.

В табл. 2 представлено распределение больных с ГАМП по степени тяжести симптомов.

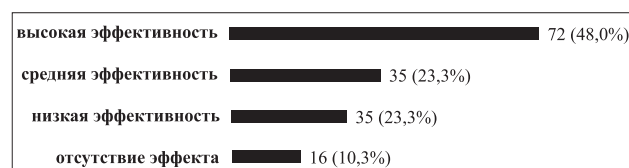
Доля пациентов с легкой степенью тяжести составила 22%, с умеренной степенью тяжести – 28%. Доля же пациентов с тяжелой степенью проявления симптоматики составила половину от общего числа обследованных больных с ГАМП.

После сбора жалоб, учета факторов анамнеза, оценки физических данных, определения параметров линейного и объемного кровотока в стенке мочевого пузыря всем пациентам с ГАМП (n=150) был назначен солифенацин в дозе 5 мг/сут на 4 нед. Далее пациенты были разделены в зависимости от наличия или отсутствия эффекта от антихолинергической терапии. Выбор срока оценки эффективности лечения в 4 нед был обусловлен тем, что при отсутствии положительной динамики в этот период продолжение изолированной антихолинергической терапии нецелесообразно [2, 20]. Таким образом, всем пациентам было предложено оценить эффективность проведенной терапии, выбрав один из четырех предложенных вариантов ответов – высокая, средняя, низкая эффективность или же отсутствие эффекта от проведенной терапии [20]. Результаты субъективной оценки лечения 150 пациентов представлены на рисунке.

К концу 4 нед лечения высокую и среднюю

Таблица 2  
**Распределение больных с ГАМП по степени тяжести симптомов (n=150)**

| Степень тяжести симптомов ГАМП | Количество больных | Средняя сумма баллов, $\bar{X} \pm m$ |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| I (легкая)                     | 33 (22,0%)         | 58,84 $\pm$ 3,66                      |
| II (умеренная)                 | 42 (28,0%)         | 72,65 $\pm$ 6,97                      |
| III (тяжелая)                  | 75 (50,0%)         | 105,38 $\pm$ 9,70                     |



Оценка эффективности назначения солифенацина в дозе 5 мг/сут по истечении 4 нед.

Таблица 3

**Изменение степени тяжести симптоматики ГАМП в группах с удовлетворительной и неудовлетворительной эффективностью изолированной антихолинергической терапии (n=150),  $\bar{X} \pm m$**

| Степень тяжести симптомов ГАМП в баллах | Средний балл до лечения | Средний балл после 4-недельного курса | P     |
|-----------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------|
| 1-я группа (n=107)                      | 82±6,9                  | 65±3,9                                | 0,032 |
| 2-я группа (n=43)                       | 90±7,1                  | 83±5,6                                | 0,426 |
| P                                       | 0,861                   | 0,019                                 |       |

эффективность лечения отметили 71,3% больных, в то время как 28,7% пациентов указали на недостаточный эффект (низкая эффективность или отсутствие эффективности).

На основании оценки больными эффективности лечения ГАМП все больные (n=150) были разделены на 2 лечебные группы. В 1-ю группу вошли 107 пациента (71,3%), указавшие на высокую или среднюю эффективность проводимой терапии, а во 2-ю – 43 пациента (28,7%), отметивших недостаточную эффективность лечения.

В табл. 3 представлено изменение степени тяжести симптоматики ГАМП в соответствии с системой оценки тяжести симптомов ГАМП [20] в группах с достаточной и недостаточной эффективностью после 4-недельного курса терапии солифенацином в дозе 5 мг/сут.

Средний балл оценки тяжести симптомов

ГАМП до лечения достоверно не отличался у пациентов обеих групп (P=0,861). У пациентов, отметивших достаточную эффективность проведенной холинолитической терапии (1-я группа), выявлено достоверное уменьшение степени тяжести симптоматики ГАМП в баллах (P<0,032). У пациентов с недостаточной эффективностью терапии подобного изменения не отмечено (P=0,426).

После разделения всех больных на 2 лечебные группы на основании оценки эффективности 4-недельного курса солифенацина в дозе 5 мг/сут был проведен ретроспективный анализ результатов исследования кровотока в стенке мочевого пузыря.

В табл. 4 приведены результаты исследования артериального отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у больных 2 лечебных групп с ГАМП по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

При анализе результатов УЗДГ артериального отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у пациентов, отметивших недостаточную эффективность стандартной холинолитической терапии, максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости оказалась достоверно ниже по сравнению с пациентами 1-й лечебной группы и с женщинами контрольной группы (P<0,0001 и P<0,0001 соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий данного показателя выявлено не было (P=0,161). Также

отмечено достоверное уменьшение показателя средней скорости по кривой максимальной скорости при сравнении 2-й лечебной группы с пациентами 1-й лечебной группы и женщинами контрольной группы (P<0,044 и P<0,007 соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий данного показателя выявлено не было (P=0,574). При статистическом анализе остальных показателей артериального отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря достоверных различий между пациентами лечебных групп и группы контроля не выявлено.

В табл. 5 приведены ре-

**Состояние артериального кровотока в мочевом пузыре у больных 2 лечебных групп и группы контроля,  $\bar{X} \pm m$**

| Показатели | Группа контроля(n=32) | 1-я группа (n=107) | 2-я группа (n=43) | P                                 |
|------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Vs, мм/с   | 19,4±1,5              | 16,2±1,2           | 9,6±0,9           | 1/2=0,161; 2/3=0,0001; 1/3=0,0001 |
| Vas, мм/с  | 4,7±0,3               | 4,4±0,3            | 4,3±0,3           | 1/2=0,590; 2/3=0,889; 1/3=0,696   |
| Vm, мм/с   | 9,4±0,9               | 8,7±0,7            | 6,4±0,6           | 1/2=0,574; 2/3=0,044; 1/3=0,007   |
| Vam, мм/с  | 1,8±0,3               | 1,6±0,1            | 1,5±0,1           | 1/2=0,394; 2/3=0,545; 1/3=0,262   |
| Qas, мл/с  | 2,0±0,2               | 1,9±0,2            | 1,9±0,2           | 1/2=0,787; 2/3=0,545; 1/3=0,999   |
| Qam, мл/с  | 0,9±0,1               | 0,8±0,1            | 0,7±0,1           | 1/2=0,541; 2/3=0,545; 1/3=0,167   |
| ИПС        | 0,8±0,1               | 0,7±0,1            | 0,6±0,1           | 1/2=0,590; 2/3=0,546; 1/3=0,166   |

Таблица 4

**Состояние венозного кровотока в мочевом пузыре у больных 2-х лечебных групп и группы контроля,  $\bar{X} \pm m$**

| Показатели | Группа контроля(n=32) | 1-я группа (n=107) | 2-я группа (n=43) | P                                |
|------------|-----------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------|
| Vs, мм/с   | 11,7±1,4              | 9,8±1,1            | 7,8±0,8           | 1/2=0,364; 2/3=0,256; 1/3=0,011  |
| Vas, мм/с  | 2,7±0,2               | 2,5±0,2            | 2,1±0,1           | 1/2=0,590; 2/3=0,201; 1/3=0,004  |
| Vm, мм/с   | 7,0±0,6               | 6,5±0,5            | 4,7±0,3           | 1/2=0,596; 2/3=0,023; 1/3=0,0003 |
| Vam, мм/с  | 1,8±0,1               | 1,6±0,1            | 1,1±0,1           | 1/2=0,282; 2/3=0,003; 1/3=0,0001 |
| Qas, мл/с  | 1,2±0,2               | 1,1±0,1            | 1,1±0,1           | 1/2=0,628; 2/3=0,999; 1/3=0,624  |
| Qam, мл/с  | 0,6±0,1               | 0,5±0,1            | 0,5±0,1           | 1/2=0,590; 2/3=0,999; 1/3=0,487  |
| ИПС        | 0,7±0,1               | 0,7±0,1            | 0,7±0,1           | 1/2=0,999; 2/3=0,999; 1/3=0,999  |

Таблица 5



**Состояние капиллярного кровотока в мочевом пузыре у больных 2 лечебных групп и группы контроля,  $\bar{X} \pm m$**

| Показатели | Группа контроля (n=32) | 1-я группа (n=107) | 2-я группа (n=43) | P                                 |
|------------|------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Vs, мм/с   | 5,8±0,3                | 5,5±0,1            | 4,8±0,1           | 1/2=0,219; 2/3=0,0001; 1/3=0,0006 |
| Vas, мм/с  | 1,7±0,2                | 1,6±0,1            | 1,2±0,1           | 1/2=0,600; 2/3=0,019; 1/3=0,017   |
| Vm, мм/с   | 2,8±0,3                | 2,5±0,2            | 1,8±0,1           | 1/2=0,442; 2/3=0,026; 1/3=0,0006  |
| Vam, мм/с  | 0,5±0,05               | 0,4±0,04           | 0,3±0,01          | 1/2=0,189; 2/3=0,001; 1/3=0,0001  |
| Qas, мл/с  | 1,1±0,05               | 1,05±0,03          | 0,7±0,01          | 1/2=0,17; 2/3=0,0001; 1/3=0,0001  |
| Qam, мл/с  | 0,2±0,02               | 0,2±0,01           | 0,2±0,01          | 1/2=0,999; 2/3=0,999; 1/3=0,999   |
| ИПС        | 0,6±0,05               | 0,5±0,04           | 0,5±0,03          | 1/2=0,189; 2/3=0,999; 1/3=0,069   |

зультаты исследования венозного отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у больных 2 лечебных групп с ГАМП по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

По данным исследования состояния венозного кровотока у пациентов, отметивших недостаточную эффективность стандартной холинолитической терапии, все показатели линейного кровотока (максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, средняя скорость по кривой максимальной скорости, средняя скорость по кривой средней скорости) оказались достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ( $P < 0,011$ ,  $P < 0,004$ ,  $P < 0,0003$ ,  $P < 0,0001$  соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий вышеперечисленных показателей выявлено не было. При сравнении показателей венозного кровотока между пациентами 1-й и 2-й лечебной группы достоверные различия были выявлены по величине средней скорости по кривой максимальной скорости ( $P < 0,023$ ) и по величине средней скорости по кривой средней скорости ( $P < 0,003$ ). При анализе показателей объемного кровотока в венозном отделе микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря достоверных различий между пациентами лечебных групп и группы контроля не выявлено.

В табл. 6 приведены результаты исследования капиллярного отдела микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря у больных 2 лечебных групп с ГАМП по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

При анализе капиллярного кровотока у пациентов, отметивших недостаточную эффективность стандартной холинолитической терапии, все показатели линейного кровотока (максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, средняя скорость по кривой максимальной скорости, средняя скорость по кривой

средней скорости) оказались достоверно ниже по сравнению как с пациентками 1-й лечебной группы ( $P < 0,0001$ ,  $P < 0,019$ ,  $P < 0,026$ ,  $P < 0,001$  соответственно), так и с женщинами группы контроля ( $P < 0,0006$ ,  $P < 0,017$ ,  $P < 0,0006$ ,  $P < 0,0001$  соответственно). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми

женщинами достоверных различий показателя линейного кровотока выявлено не было. При анализе показателей объемного кровотока в капиллярном отделе микроциркуляторного русла отмечено снижение максимальной объемной систолической скорости по кривой средней скорости у больных 2-й группы при сравнении как с пациентами 1-й лечебной группы ( $P < 0,0001$ ), так и с женщинами группы контроля ( $P < 0,0001$ ). При этом у пациентов 1-й лечебной группы по сравнению со здоровыми женщинами достоверных различий показателя линейного кровотока выявлено не было ( $P = 0,17$ ). Не получено достоверных различий по средней объемной скорости по кривой средней скорости и индексу периферического сопротивления между всеми группами сравнения.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа результатов исследования кровотока в стенке мочевого пузыря, оказалось, что пациенты, отметившие достаточную эффективность 4-недельного курса терапии солифнацином в дозе 5 мг/сут (1-я лечебная группа), не имели достоверного ухудшения показателей кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла, что позволило нам продолжить назначение солифенацина в дозе 5 мг/сут вплоть до истечения 12 нед терапии [21, 22]. В то же время у пациентов, отметивших недостаточную эффективность 4-недельного курса терапии солифнацином в дозе 5 мг/сут (2-я лечебная группа), было выявлено достоверное ухудшение показателей кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла по сравнению как с 1-й лечебной группой, так и с женщинами группы сравнения. Данный факт указал на целесообразность дополнения стандартной М-холинолитической терапии вазоактивным препаратом. [23]. В связи с чем все пациенты 2-й группы, начиная с 5-й недели лечения, получали комбинированную терапию солифенацином в дозе 5 мг/сут и корректором микроциркуляции – пентоксифиллином в дозе 200 мг/сут в течение 8 нед.

Таблица 7

**Изменение выраженности симптомов ГАМП у больных  
2-й лечебной группы от начала назначения пентоксифиллина,  $\bar{X} \pm m$**

| Показатель                             | Недели лечения |                   |                   |
|----------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
|                                        | 0 (n=43)       | 4-я (n=43)        | 8-я (n=43)        |
| Частота мочеиспускания, за 3 сут       | 36,2±2,4       | 27,6±1,9*(-23,8%) | 25,9±1,8*(-28,5%) |
| Частота императивных позывов, за 3 сут | 10,3±2,1       | 6,3±1,7(-38,8%)   | 5,1±1,4*(-50,5%)  |
| Частота ургентного НМ, за 3 сут        | 3,4±0,7        | 2,0±0,6(-41,2%)   | 1,9±0,6(-44,1%)   |
| Средний балл выраженности симптоматики | 83,7±3,7       | 62,5±3,2*         | 57,9±2,0*         |

\* Различие со значением показателя до лечения достоверно ( $p < 0,05$ ).

Проведен анализ результатов назначения комбинированной терапии антихолинергическим и вазоактивным препаратами для лечения больных с ГАМП.

В табл. 7 показана динамика выраженности симптомов ГАМП у больных 2-й лечебной группы, получавших комбинированную терапию солифенацином в дозе 5 мг/сут и пентоксифиллином в дозе 400 мг/сутки на протяжении 8 нед.

В процессе комбинированного лечения отмечено достоверное снижение частоты мочеиспускания на 23,8% к концу 4-й недели комбинированной терапии. Достоверное уменьшение частоты мочеиспусканий продолжилось и в дальнейшем, и к концу курса составило 28,5%. В то же время частота императивных позывов достоверно снизилась лишь к концу 8-й недели комбинированной терапии, тогда как после 4-й недели различие было недостоверным. Наблюдалось и уменьшение частоты встречаемости ургентного НМ, однако эти различия были недостоверны. Также отмечено снижение среднего балла выраженности симптоматики ГАМП с 83,7 до 57,9 баллов, что соответствует уменьшению на 31% по отношению к исходным данным. Наиболее выраженная положительная динамика имела место в первые 4 нед лечения – на этот период приходится большая часть уменьшения частоты любого из симптомов ГАМП.

После окончания курса комбинированной терапии с использованием корректора микроциркуляции всем пациентам 2-й лечебной группы (n=43) повторно было выполнено исследование кровотока в стенке мочевого пузыря.

В табл. 8 показано изменение показателей кровотока у больных 2-й лечебной группы в артериальном, венозном и капиллярном звене микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря после окончания 12-недельного курса комбинированной терапии с использованием пентоксифиллина по сравнению с исходными данными (n=43).

На фоне комбинированной терапии солифенацином в дозе 5 мг/сут и пентоксифиллином в дозе 400 мг/сут у пациентов 2-й лечебной группы отмечалось достоверное нарастание максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости и средней скорости по кривой максимальной скорости ( $P < 0,0001$  и  $P < 0,008$  соответственно) в артериальном звене микроциркуляторного русла. Остальные показатели артериального кровотока достоверно не отличались до и после лечения. Все показатели, характеризующие венозный кровоток в стенке мочевого пузыря, достоверно не отличались до и после лечения. В капиллярном звене микроциркуляторного русла все показатели линейного кровотока (максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, средняя скорость по кривой максимальной скорости, средняя скорость по кривой средней скорости) достоверно улучшились по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения ( $P < 0,002$ ,  $P < 0,018$ ,  $P < 0,003$  и  $P < 0,0002$ , соответствен-

Таблица 8

**Динамика показателей кровотока в мочевом пузыре  
у больных 2-й лечебной группы (n=43) до лечения (0 нед) и после 12-недельного курса комбинированной терапии с использованием пентоксифиллина,  $\bar{X} \pm m$**

| Показатели | Артериальный кровоток |               | Венозный кровоток |               | Капиллярный кровоток |               |
|------------|-----------------------|---------------|-------------------|---------------|----------------------|---------------|
|            | до лечения            | после лечения | до лечения        | после лечения | до лечения           | после лечения |
| Vs, мм/с   | 9,6±0,9               | 19,4±1,5*     | 7,8±0,8           | 8,2±0,8       | 4,8±0,1              | 5,8±0,3*      |
| Vas, мм/с  | 4,3±0,3               | 4,7±0,3       | 2,1±0,1           | 2,3±0,1       | 1,2±0,1              | 1,7±0,2*      |
| Vm, мм/с   | 6,4±0,6               | 9,4±0,9*      | 4,7±0,3           | 5,2±0,3       | 1,8±0,1              | 2,8±0,3*      |
| Vam, мм/с  | 1,5±0,1               | 1,8±0,3       | 1,1±0,1           | 1,3±0,1       | 0,3±0,01             | 0,5±0,05*     |
| Qas, мл/с  | 1,9±0,2               | 2,0±0,2       | 1,1±0,1           | 1,4±0,2       | 0,7±0,01             | 1,1±0,05*     |
| Qam, мл/с  | 0,7±0,1               | 0,9±0,1       | 0,5±0,1           | 0,7±0,1       | 0,2±0,01             | 0,2±0,02      |
| ИПС        | 0,6±0,1               | 0,8±0,1       | 0,7±0,1           | 0,9±0,1       | 0,5±0,03             | 0,6±0,05      |

\* Различие со значением показателя до лечения достоверно ( $p < 0,05$ ).

но). При анализе показателей объемного кровотока в капиллярном отделе микроциркуляторного русла на фоне лечения отмечено повышение максимальной объемной систолической скорости по кривой средней скорости ( $P < 0,0001$ ). Не получено достоверных различий по средней объемной скорости по кривой средней скорости и индексу периферического сопротивления до и после лечения.

Переносимость применения солифенацина в дозе 5 мг/сут в комбинации с пентоксифиллином в дозе 400 мг/сут была удовлетворительной. Из-за развития побочных эффектов ни один пациент не прекратил лечения досрочно. Наиболее часто пациенты жаловались на сухость во рту (7 человек, 16,2%), тошноту (5 человек, 11,6%), ощущение жара на лице – 4 человека (9,3%). 3 (6,9%) пациента указали на наличие головной боли. Реже отмечены другие побочные эффекты. На наличие запоров указали 2 (4,6%) пациента. По 1 (2,3%) больному отметили рвоту, метеоризм, диарею и нарушение четкости зрения. Ни у одного больного не было побочных эффектов тяжелой степени.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали высокую эффективность совместного назначения антихолинэргических и вазоактивных препаратов для лечения ГАМП. Проведенная терапия привела к существенному снижению выраженности симптоматики ГАМП. Побочные эффекты лечения были незначительными и прекращать терапию из-за их наличия не пришлось ни у одной из участниц исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Недостаточная эффективность М-холинолитической терапии ГАМП обусловлена нарушением кровотока в стенке мочевого пузыря у таких больных.

2. Является целесообразным включение вазоактивных препаратов в комплексную терапию ГАМП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пушкарь ДЮ. Гиперактивный мочевой пузырь. Материалы пленума правления Рос. о-ва урологов. Тюмень 2005; 283-306
2. Lee SR, Kim HJ, Kim A, Kim JH. Overactive bladder is not only overactive but also hypersensitive. *Urology* 2010; 75 (5): 1053-1059
3. Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: Abrams P. et al., eds. *Incontinence: 2<sup>nd</sup> International consultation on incontinence*. Monte Carlo (Monaco) 2002; 167-201
4. Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Golabek T et al. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010; 183 (1): 362-369
5. Гаджиева ЗК. Функциональное состояние нижних мо-

чевых путей и методы коррекции нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; 23.

6. Балан ВЕ, Анкирская АС, Есесидзе ЗТ, Муравьева ВВ. Патогенез атрофического циститрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. *Consilium medicum* 2001; 3 (7): 326-331

7. Yoshida M, Masunaga K, Inadome A et al. The effects of atherosclerosis-induced chronic ischemia on bladder function in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Abstr. of 35<sup>th</sup> Annu. Meet. of Int. Continence Soc.* Montreal, 2005; Abstr. № 238.

8. Brading A, Pessina F, Esposito L, Symes S. Effects of metabolic stress and ischaemia on the bladder, and the relationship with bladder overactivity. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2004; 215: 84-92

9. Liang CC, Tseng LH, Ko YS, Lee TH. Expression of nerve growth factor immunoreactivity and messenger RNA in ischemic urinary bladder. *NeuroUrology Urodyn* 2010; 29 (3): 512-516

10. Кузьмин ИВ, Борискин АГ, Слесаревская МН, Лукина ЕЕ. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2008; 12 (2): 70-74

11. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ, Слесаревская МН, Борискин АГ. Оценка и значение нарушений кровотока в стенке мочевого пузыря у женщин с гиперактивностью мочевого пузыря. В: Глыбочко ПВ, ред. *Фундаментальные исследования в уронефрологии: Материалы Российской научной конференции с международным участием (14-16.05.2009)*. Изд-во СГМУ, Саратов, 2009; 305

12. Chapple C. The contemporary pharmacological management of overactive bladder. *BJOG* 2006; 113 [Suppl 2]: 19-28

13. Nabi G, Cody JD, Ellis G et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD003781

14. Yokoyama O. Pharmacological and genetic analysis of mechanisms underlying detrusor overactivity in rats. *NeuroUrology Urodyn* 2010; 29 (1): 107-111

15. Гирина МБ, Морозова ЕА. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии. Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике: Материалы науч.-практ. конф. СПб., 2004; 17-24

16. Козлов ВА, Артюшенко НК, Шалак ОВ и др. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. СПб. Минимакс, 2000; 5-31

17. Пеккер ЯС, Фокин ВА. Анализ и обработка медико-биологической информации. Учеб. пособие. Изд-во ТПУ, Томск, 2002; 7-120

18. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М., Практика, 1999; 5-459

19. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. ВМедА., СПб., 2002; 4-267

20. Кузьмин ИВ. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007; 18.

21. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93 (3): 303-310

22. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol* 2005; 48 (3): 483-487

23. Juan YS, Chuang SM, Kogan BA et al. Effect of ischemia/reperfusion on bladder nerve and detrusor cell damage. *Int Urol Nephrol* 2009; 41 (3): 513-521

Поступила в редакцию 20.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.