Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

#### ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

**«ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ»**

#### Пірожок Ігор Олександрович

УДК: 616.62-008.6-0.55.8-0.85.254

**Клінічно-уродинамічне обгрунтування використання медикаментозної терапії гіперактивного сечового міхура у жінок**

**14.01.06 – урологія**

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

**Київ - 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України,

м. Чернівці.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

 **Зайцев Валерій Іванович,**

 Буковинський державний медичний університет МОЗ України,

 професор кафедри хірургії та урології.

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор

 **Пасєчніков Сергій Петрович,**

 Державна установа „Інститут урології АМН України”,

завідувач відділу запальних захворювань;

 доктор медичних наук, професор

 **Ухаль Михайло Іванович,**

 Одеський державний медичний університет МОЗ України,

 професор кафедри урології та нефрології.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року, о \_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при ДУ „Інститут урології АМН України“ за адресою: 04053, м. Київ, вул. Коцюбинського, 9-а

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ „Інститут урології АМН України“ за адресою: 04053, м. Київ, вул. Коцюбинського, 9-а

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

ст. н. с., к. мед. н. Л.М. Старцева

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

 **Актуальність теми**. За останні десятиріччя проблема гіперактивного сечового міхура (ГСМ), який супроводжується нетриманням сечі, набула актуальності в світі. Це обумовлено суттєвим зростанням захворюваності з віком, значною поширеністю симптомів незалежно від раси пацієнтів та географічного положення, зростанням економічних збитків внаслідок несвоєчасного лікування та інвалідизації хворих, прогресуючим погіршенням якості їхнього життя (Kelleher C.J., 2003). Частота симптомів ГСМ (за даними Європейського обстеження Sifo) варіює від 12 до 22% у віковій популяції до 40 років (Пушкарь Д.Ю., 2003). Дані EPIC – дослідження, яке охоплювало 14666 пацієнтів в чотирьох країн Європи показали не тільки зростання частоти симптомів з віком але й підтвердили зростання кількості хворих з такими симптомами (Reeves P., та ін. 2005). За даними В.О. Пирогова (2006) в Україні біля 20% жінок віком 40-65 років мають розлади сечовипускання, 49% жінок втрачають працездатність, 26% постійно залежать від наявності поруч туалету, 26% скаржаться на погіршення соціальних стосунків у сім’ї. Крім того, деякі автори (Milsom І, 2002) вважають, що реальна поширеність патології значно більша, оскільки велика частина жінок в силу різних причин не звертаються своєчасно до лікарів. В літературі простежується, але до кінця не визначено і тому дотепер лишаються актуальними питання взаємозв’язку між урологічними, гінекологічними захворюваннями та проявом гіперактивного сечового міхура із нетриманням сечі (Кулаков В.И., Аполихина И.А., 2005). Не визначені уродинамічні критерії діагностики, кореляція симптомів із уродинамічними показниками (Digesu A., 2003), ефективність, толерантність і тривалість збереження ефекту після завершення лікування (Brummen van H.J., 2003; Colli E., 2003). Розроблені препарати для фармакотерапії потребують подальшого удосконалення з метою покращення фармакодинамічних властивостей (Kumar V., 2005) зі зменшенням кількості побічних ефектів (Chapple C., 2005). Недостатньо вивченою залишається тривалість ефекту проведеного лікування (Chapple C., 2005). Вищевикладене обґрунтувало доцільність даного дослідження.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри хірургії та урології Буковинського державного медичного університету (державний реєстраційний №0100U005006). У роботі використовувались результати мультицентрового дослідження ефективності та толерантності пропіверину гідрохлориду у пацієнтів із ГСМ. Препарат використовувався у відповідності до Європейських стандартів якості GСP, затверджений дозволом етичної комісії (у відповідності до положень Гельсінкської декларації про участь людини у медичних дослідженнях 1964 р.) та згідно дозволу Державного фармакологічного центру при МОЗ України (№ наказу 5.12-38/КЕ від 24.07.2002 р.). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

 **Мета і задачі дослідження.** Поширити можливості консервативного лікування жінок із гіперактивним сечовим міхуром, який супроводжується нетриманням сечі, шляхом визначення особливостей клінічного перебігу захворювання, стану уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів та ефективності терапії різними фармакологічними формами препарату М-холінолітику.

 **Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічних проявів гіперактивного сечового міхура, який супроводжується нетриманням сечі у жінок, в тому числі залежно від супутньої патології.
2. Вивчити особливості уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів у жінок із гіперактивним сечовим міхуром, який супроводжується нетриманням сечі.
3. Дослідити ефективність лікування жінок із гіперактивним сечовим міхуром та нетриманням сечі різними формами пропіверину гідрохлориду та визначити фактори, які на неї впливають.
4. Вивчити переносимість лікування жінок із гіперактивним сечовим міхуром різними фармакологічними формами М-холінолітику.
5. Вивчити довготривалість ефекту лікування М-холінолітиками на підставі чого обґрунтувати терміни проведення контрольного обстеження та визначення подальшої тактики лікування.
6. Запропонувати алгоритм діагностики та лікування для жінок із гіперактивним сечовим міхуром та нетриманням сечі.

 **Об’єкт дослідження:** жінки з гіперактивним сечовим міхуром

 **Предмет дослідження:** клінічна та уродинамічна діагностика, фармакологічне лікування гіперактивного сечового міхура.

 **Методи дослідження:** Загальноклінічне обстеження пацієнток проводилось із використанням методик фізикального та лабораторно-інструментального обстежень. Урологічне опитування проводилось щодо наявності та інтенсивності основних симптомів гіперактивного сечового міхура, який супроводжується нетриманням сечі. Опитування проводилось на основі рекомендованих Європейським товариством урологів (EAU) та Міжнародним товариством по утриманню сечі (ICS) щоденників та опитувальників, таких як: щоденник сечовипускання, щоденник «частота-об’єм» та міжнародний опитувальник оцінки якості життя за Кінгом (KHQ). Інструментальні методи обстеження включали ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, заочеревинного простору, органів малого тазу, визначення об’єму залишкової сечі після сечовипускання. Дослідження уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів проводилось шляхом уродинамічного обстеження, яке включало: цистотонометрію, електроміографію м’язів тазового дна та урофлоуметрію. Оцінка ефективності, толерантності та побічних дій внаслідок проведеного лікування проводилась за вищезгаданими опитувальниками, зміни якості життя оцінювались згідно опитувальника KHQ. Результати проведеного курсу лікування через один та шість місяців оцінювались за допомогою опитувальника KHQ. Математична обробка отриманих даних проводилась на ліцензованій статистичній програмі STATISTICA (виробник StatSoft, версія 7.0, 2007).

 **Наукова новизна одержаних результатів.**

1. Вперше виявлено особливості перебігу гіперактивного сечового міхура при його поєднанні з урологічними та гінекологічними захворюваннями.
2. Вперше на підставі уродинамічних критеріїв виділено приховану форму гіперактивності детрузора у жінок та описані її відмінності від істинної гіперактивності, які полягають у її появі лише внаслідок проведення провокаційних проб під час цистотонометрії.
3. Вперше виявлені особливості змін показників урофлоуметрії, а саме (зростання максимальної швидкості сечовипускання – Qmax; зменшення об’єму до досягнення максимальної швидкості сечовипускання – VQmax; зростання загального потоку сечі – Qave та зменшення об’єму сечовипускання – Vura), які дозволили встановити специфічний (дизкоординований) тип урофлоуметричної кривої при гіперактивності детрузора та ургентному нетриманні сечі у жінок.
4. Вперше з використанням поєднання клінічних та уродинамічних методів доведено, що застосування ER-форми сповільненого вивільнення М-холінолітику забезпечує кращі показники ефективності і толерантності відносно стандартної IR-форми негайного вивільнення препарату при лікуванні ГСМ у жінок.
5. Вперше визначено тривалість збереження лікувального ефекту М-холінолітику (до одного місяця після завершення лікування), обґрунтовано терміни контрольного обстеження (через три місяця) та визначено тактику подальшого лікування хворих на гіперактивний сечовий міхур, яка полягає у інтермітуючих курсах прийому препарату впродовж життя.

 **Практичне значення одержаних результатів.**

1. Запропоновано використовувати дизкоординовану урофлоуметричну криву як скринінг діагностику гіперактивного сечового міхура у жінок із симптомами нижніх сечовивідних шляхів.
2. Доведено переваги ER-форми сповільненого вивільнення М-холінолітику відносно стандартної IR-форми негайного вивільнення при лікуванні гіперактивного сечового міхура із нетриманням сечі у жінок.
3. Запропоновано алгоритм для жінок із гіперактивним сечовим міхуром і нетриманням сечі, який об’єднує симптоматичний та уродинамічний підходи діагностики, вибору методу лікування та оцінки його ефективності.

 **Впровадження:** Результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-діагностичну роботу лікувальних закладів України різного рівня (акти впровадження), отримано один деклараційний патент на винахід (“Спосіб скринінгової діагностики ургентного нетримання сечі у жінок із гіперактивним сечовим міхуром” деклараційний патент України на винахід, № 69272А від 16.08.2004р.), впроваджено дві раціоналізаторські пропозиції (“Оптимізація уродинамічної діагностики різних форм нетримання сечі за допомогою поєднання цистометрії, електроміографії і урофлоуметрії” - посвідчення на раціоналізаторську пропозицію, № 40/06 від 18.05.2006 р.; „Оптимізація цистометрії для уродинамічної діагностики гіперактивного сечового міхура” - Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію, № 36/06 від 06.03.2006 р.).

 **Особистий внесок здобувача.** Автором запропонована ідея роботи, здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, сумісно із науковим керівником сформульовано мету і задачі дослідження. Здобувач проводив набір та уродинамічне обстеження пацієнтів, самостійно провів обробку отриманих даних та представлення результатів дослідження, написав всі розділи дисертаційної роботи. Автор підготував до друку статті, виступав із результатами основних положень дисертаційної роботи на національних та міжнародних наукових конференціях та симпозіумах, оформив дисертацію і автореферат.

 **Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені та обговорені на Всеукраїнській конференції з урології „Актуальні питання урології” (Чернівці, 2003), на ІІІ Українсько-польському симпозіумі з урології (Ужгород, 2003), Європейській школі з урології / ІІІ Центральних Європейських зборах (Краків, Польща 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції з урології „Актуальні питання урології” (Чернівці, 2006), V Українсько-польському симпозіумі з урології (Львів, 2007).

 **Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, в тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях рекомендованих ВАК України, 6 тез доповідей на національних та міжнародних конференціях. Отримано 1 деклараційний патент на вихід.

 **Структура та обсяг дисертації**. Дисертація виконана на 120 сторінках комп’ютерного набору, складається зі вступу, огляду літератури, викладених матеріалу і методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків. Бібліографічний вказівник містить 181 джерел, із яких 142 – латиницею. Робота ілюстрована 48 рисунками, 2 таблицями, має 5 додатків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

 **Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення задач дисертаційної роботи було обстежено 108 пацієнток передменопаузного та менопаузного вікового періоду, віком 40-75 років (середній вік 55,26±13,53 років), у яких було вперше діагностовано ГСМ із нетриманням сечі та які раніше не отримували лікування з приводу цього захворювання. Дослідження проводилось на базі Буковинського державного медичного університету. Відбір хворих відбувався при наявності симптомів ГСМ (мінімум два епізоди УНС/24 год., мінімум 10 епізодів сечовипускання/24 год.), та за умов відсутності попереднього лікування і підписання інформованої згоди щодо проведення дослідження. Провідним критерієм діагностики ГСМ була детрузорна гіперактивність (явна або прихована), яка виявлялась проведенням цистотонометрії. В результаті чого 108 пацієнток були розподілені на дві групи. До першої «основної» увійшло 62 особи, які мали підтверджену уродинамічно гіперактивність детрузора. Решта 46 пацієнток мали лише симптоми ГСМ, але уродинамічні показники не зазнали змін навіть при проведенні провокаційних проб. Ці жінки склали контрольну групу. Серед жінок основної групи (n-62) середня тривалість захворювання на ГСМ із нетриманням сечі складала 8,21±6,91 років, причому середня кількість епізодів сечовипускання у вдень (полакіурія) складала 11,86±3,58 епізодів/день, вночі (ніктурія) – 3,03±1,38 епізодів/ніч. Важкість нетримання сечі характеризувалась за кількістю гігієнічних прокладок, які були використані впродовж доби. Тривалість використання прокладок у жінок основної групи складала 6,67±4,42 років. Під час вивчення анамнезу хвороби були отримані дані про наявність супутніх захворювань, серед яких, гінекологічні захворювання спостерігались у 19 пацієнток (31%). До них належали 11 пацієнток (18%), які мали фіброміому матки; 6 пацієнток (10%) кисти яєчників; 2 пацієнтки (3%) хронічні запальні захворювання органів малого тазу та 6 пацієнток (10%) опущення тазових органів різного ступеню. З приводу гінекологічної патології 10 пацієнток отримали оперативне лікування, а саме трансабдомінальна гістеректомія виконана 6 пацієнткам (31%), видалення додатків матки 4 пацієнткам (21%).З наведених даних видно, що кожна третя жінка мала гінекологічну патологію, більшість з яких (52%) була оперована, що узгоджується з відомостями, які містяться в публікаціях за темою.

 Всі пацієнтки проходили загальноклінічне обстеження, яке включало визначення основних лабораторних показників крові та сечі, проведення тесту на вагітність. Інструментальні методи обстеження включали: ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, заочеревинного простору та органів малого тазу, визначення об’єму залишкової сечі після сечовипускання. Урологічне опитування пацієнток щодо наявності та інтенсивності симптомів ГСМ проводилось із заповненням пацієнтками спеціалізованих опитувальників, таких як щоденник сечовипускання, щоденник „частота-об’єм” та міжнародний опитувальник оцінки якості життя за Кінгом (KHQ).

 Уродинамічне обстеження проводились на обладнанні WIEST Urodynamics Sirius 8000 (Німеччина). У відповідності до критеріїв ICS, гіперактивність детрузора (ГД) - уродинамічно підтверджений стан, що характеризується наявністю скорочень детрузора (спонтанних або провокованих) під час фази наповнення сечового міхура. Критеріями ГД виступали – поява фазних або термінальних скорочень міхура внаслідок різкого зростання детрузорного тиску (Pdet, см вод.ст.) при малих об’ємах наповнення сечового міхура. Поява піків зростання Pdet під час провокаційних проб на фоні максимальної цистометричної ємності дозволяла виявити приховану форму ГД. Урофлоуметрія проводилась з метою дослідження уродинаміки під час фази вигнання після проведення цистотонометрії.

 Перед початком лікування пацієнтки основної групи (n-62) були розподілені на групи відповідно до методу лікування. Пацієнтки групи А перорально отримували препарат (пропіверину гідрохлорид, Mictonorm®, Apogepha Arzneimittel GmbH, Німеччина) у ER- формі (30 мг одноразово); групи В у ІR- формі (15 мг двічи на день) та група С (плацебо). Препарат та плацебо приймався всіма пацієнтками впродовж чотирьох тижнів. Після завершення прийому препарату проводилась оцінка ефективності, толерантності та побічних дій проведеного лікування на основі даних щодо об’єктивного покращення стану. Результати проведеного лікування пацієнтки оцінювали як «дуже добре», «добре», «помірно», «незадовільно». Об’єктивна оцінка здійснювалась за зменшенням симптомів, а також за зміною об’єму сечовипускання після проведення лікування. Толерантність (переносимість) препарату оцінювалась за кількістю його побічних дій під час та після завершення лікування.

 Математична обробка отриманих даних проводилась з використанням ліцензованої статистичної програми STATISTICA (виробник StatSoft, версія 7.0, 2007) та електронних таблиць статистичної програми Windows XP Excel. Статистична оцінка ефективності застосування препарату у двох формах відносно плацебо проводилась згідно до нульової гіпотези, що препарат у двох формах ефективніше за плацебо. Аналіз толерантності, побічних дій, лабораторних даних проводився методами описової статистики з використанням показників: кількості випадків (n), середнього значення (М), стандартного відхилення (м). Відмінність розподілу величин від нормального значення рахувалась статистично достовірною при p<0,05 та інтервалу довіри 95% .

 **Результати власних досліджень.** Аналіз особливостей клінічних проявів гіперактивного сечового міхура у жінок із нетриманням сечі показав, що такі симптоми як ургентність та ніктурія зустрічаються у 100% випадків. Полакіурія мала місце у 97% пацієнток. Помірний ступінь ніктурії (1-2 епізоди/ніч) зустрічається у 30% пацієнток, середній (3-4 епізоди/ніч) відповідно у 58% та важкий (більше 5 епізодів/ніч) у 12% випадків. У переважної більшості пацієнток основної групи (61%) нетримання сечі внаслідок імперативних покликів виникало на протязі першого року захворювання, у 7% на протязі перших трьох років, у 14% даний симптом турбував від 4 до 7 років та у 18% більше 8 років. Легкий ступінь нетримання сечі (1-3 прокладки/день) спостерігався у 45% пацієнток, середній ступінь (4-6 прокладки/день) у 16%, важкий ступінь (більше ніж 7 прокладок/день) у 6% пацієнток, взагалі не використовували прокладки 33% пацієнток. Оцінка тривалості використання прокладок показала, що 40% пацієнток використовували прокладки на протязі першого року від початку захворювання, 9% жінок на протязі перших трьох років, 3% впродовж 4-7 років, 12% більше 8 років, 36% жінок прокладками не користувались.

 Аналіз результатів цистотонометрії показав, що ГСМ уродинамічно проявляється фазними/термінальними скороченнями міхура під час наповнення (істинна гіперактивність) або під час провокаційних проб на фоні максимальної цистометричної ємності (прихована гіперактивність). У пацієнток основної групи на фоні достовірного зростання об’єму наповнення сечового міхура (від 70,8±10,2 мл при першому поклику до 179,2±19,4 мл при максимальному поклику) спостерігалось високе значення детрузорного тиску (від 5,2±1,2 мм. вод.ст. першому поклику до 8,42±1,9 мм. вод. ст. при максимальному поклику), яке статистично не відрізнялось між окремими покликами. Тоді як у пацієнток контрольної групи під час цистотонометрії достовірному зростанню об’єму наповнення сечового міхура (від 77,8±9,9 мл при першому поклику до 202,0±29,3 мл при максимальному поклику) відповідало достовірне зростання значень детрузорного тиску (від 3,5±0,7 мм. вод.ст. першому поклику до 7,2±1,4 мм. вод. ст. при максимальному поклику). При цьому варто наголосити, що показники детрузорного тиску, особливо при першому поклику, у жінок з ГД суттєво вищі ніж у пацієнток контрольної групи (в 1,5 рази при першому та в 1,2 рази при максимальному, р<0,05). На підставі графічного аналізу цистотонограм було виділено істинну (58% випадків) та приховану (42% випадків) форми ГД. Істинна ГД характеризується появою піків зростання детрузорного тиску під час проведення цистотонометрії до досягнення максимальної цистометричної ємності міхура. Істинній формі ГД суб’єктивно відповідає гіперчутливий сечовий міхур. Прихована форма ГД характеризується появою піків зростання детрузорного тиску лише внаслідок проведення провокаційних проб (покашлювання, проштовхування по череву) на фоні максимальної цистометричної ємності.

 Внаслідок проведеного дослідження у фазі вигнання сечі були виявлені урофлоуметричні особливості ГСМ. Вони полягають у: достовірному збільшенні максимальної швидкості сечовипускання - Qmax на 20% (24,0±2,3 мл/с - контрольна група; 29,2±2,5 мл/с – дослідна група); збільшенні об’єму досягнення максимальної швидкості сечовипускання - VQmax на 28% (70,5±12,0 мл - контрольна група; 90,2±13,4 мл - дослідна група), загального потоку сечі - Qave на 23% (13,7±1,8 мл/с - контрольна група; 16,0±2,1 мл/с - дослідна група) і зменшення об’єму сечовипускання - Vura на 22% (272,5±41,4 мл - контрольна група; 214,5±24,5 мл - дослідна група). Аналіз показників урофлоуметрії дозволив виділити три типи патологічних урофлоуметричних кривих. Серед них розрізняють ургентний, дизкоординований та обструктивний типи. Найбільш типовим виявився дизкоординований тип (53% випадків) урофлоуметричної кривої, який виникає внаслідок порушенням координації роботи детрузора та уретри у вигляді піків із значною амплітудою коливань, високим значеннями Qmax до досягнення максимальної швидкості сечовипускання - TQmax, низькими значеннями VQura при подовженому уретральному сегменті. Детрузорний сегмент складав менше третини часу потоку - TQ, коли уретральний був подовжений на більше ніж третину часу цього показника. Аналіз відносно контрольних показників виявив зростання Qmax, TQmax, Qave із зменшенням прискорення - Acc. Даний тип кривої може бути використаний для скринінгової діагностики дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок.

 Аналіз впливу супутньої гінекологічної патології на клінічні особливості гіперактивного сечового міхура із нетриманням сечі показав, що для пацієнток із фіброміомою матки частіше зустрічалась ургентність (4,92 епізодів/24год у 5% випадків), для кист додатків матки більш характерний прояв полакіурії (15,66 епізодів/24год у 16% випадків) та ніктурії (5,05 епізодів/24год у 5% випадків). Ургентне нетримання сечі з тривалим використанням прокладок (9,5 років) частіше зустрічалось у пацієнток із генітальним пролапсом (6% випадків). Після перенесеної резекції додатків матки в анамнезі більш вираженими симптомами виступали: полакіурія (9,75 епізодів/24год у 10% випадків) та ніктурія (4,33 епізодів/24год у 4% випадків). У пацієнток з гістеректомією в анамнезі інтенсивність епізодів нетримання сечі становила (4,58 епізодів/24год у 5% випадків).

 Ефективність проведеного лікування оцінювалась у відповідності до зменшення основних симптомів ГСМ. Зменшення вираженості полакіурії було виражено як у групі А (пропіверин-ER) так і у групі В (пропіверин-IR). Ургентність у групі А внаслідок проведення лікування була в 2,42 рази меншою ніж до лікування та в 1,42 рази менше у групі С (плацебо). В групі В достовірної різниці між групою С не було виявлено. Оцінка вираженості нетримання сечі внаслідок лікування показала відсутність значного ефекту у групі А у порівнянні з плацебо. Вираженість ніктурії у групі А препарат зменшував в 1,62 рази, у групі В у 1,34 разів відносно плацебо. Препарат у ER-формі (група А) показав кращу ефективність відносно плацебо по всіх основних симптомах гіперактивного сечового міхура (p<0,05). Препарат у ІR-формі (група В) показав кращу ефективність відносно групи С (плацебо) лише відносно полакіурії та ніктурії. Щодо ургентності та нетримання сечі відносно групи С значної ефективності препарату у ІR-формі не було зафіксовано. Препарат у новій ЕR-формі має переваги щодо ефективності по всіх симптомах гіперактивного сечового міхура відносно стандартної ІR-форми.

 Аналіз результатів лікування показав, що для пропіверину-ЕR (група А) та пропіверину-ІR (група В) «дуже добра» ефективність спостерігалась у 33% та 36% випадків, що незначно відрізняється між собою. «Добра оцінка» ефективності більше спостерігалась для пропіверину-ЕR ніж для пропіверину-ІR. Зміна об’єму сечовипускання була зафіксована лише для пропіверину-ЕR із його збільшенням на 38% від значення до лікування. При оцінці сумарних показників переносимості, які пацієнтки оцінювали як «дуже добрі» та «добрі» для пропіверину-ЕR було зафіксовано у 96% випадків, для пропіверину-ІR у 68% випадків, для плацебо у 92% випадків відповідно.

 Найбільш вагомими периферичними побічними ефектами препарату були порушення зору (нечіткість зору внаслідок порушення акомодації кришталика) та сухість слизових оболонок рота та очей. Так, для пропіверину-ER сумарна кількість побічних ефектів (порушення зору та сухість слизових оболонок) складала 74%, для пропіверину-ІR відповідно 59% у порівнянні з плацебо. По важкості вони були незначні, легко переносились пацієнтками та не погіршували їх якість життя.

 Оцінка якості життя та тривалості збереження ефекту лікування проводилась одразу після завершення лікування та через 6 місяців на основі даних опитувальника якості життя за Кінгом. Аналіз показників всіх доменів опитувальника (КHQ1-5) показав перевагу препарату в групах А і В відносно плацебо по загальним складовим показникам якості життя одразу після завершення лікування. Практично по всіх доменах опитувальника спостерігався виражений ефект плацебо (група С) відносно початкового рівня. Найбільший ефект препарату в порівнянні з плацебо було досягнуто в показниках психологічного стану (КHQ1) та суспільної діяльності (КHQ3) пацієнток. Загальний бал опитувальника КHQ через шість місяців (KHQ1-5 групи А – 38,6; В – 33,8; та С – 38,0) практично відповідав такому як до початку лікування ( групи А – 39,5; В – 41,6; С – 39,7). Такий сумарний бал якості життя відповідав її помірному та значному погіршенню. При аналізі кожного із доменів КHQ показники балів також відповідали значенням до початку лікування. Суб’єктивно пацієнтки розцінювали свій стан як такий же, або гірший ніж перед початком лікування. Тривалість збереження ефекту лікування складала до трьох місяців після завершення останнього прийому препарату. Починаючи з четвертого місяця після завершення лікування спостерігалось поступове повернення симптомів ГСМ із погіршенням якості життя.

 Вищевикладене дозволило запропоновувати алгоритм діагностики та лікування хворих на ГСМ із нетриманням сечі. Він дозволяє використовувати окремо та поєднано симптоматичний та уродинамічний підходи у діагностиці, проводити вибір тактики лікування, вибір препарату, його фармакологічної форми та тривалості застосування, об’єктивно оцінювати ефективність та його переносимість (рис.1). На першому етапі у пацієнток із скаргами на симптоми нижніх сечовивідних шляхів (НСШ) проводиться детальний збір анамнезу та скарг. За допомогою лабораторно-інструментальних методів виявляється наявність або відсутність анатомічної патології НСШ (пухлини, вади розвитку). При оцінці симптомів, особлива увагу приділяється їх тривалості, попереднє лікування та його ефективність, зв'язок із перенесеними запальними захворюваннями НСШ, гінекологічними захворюваннями та оперативними втручаннями на органах малого тазу. Серед гінекологічних захворювань, які можуть супроводжуватись симптомами ГСМ із нетриманням сечі, виділяються запальні захворювання НСШ, кісти додатків матки тощо. В меншій мірі симптомами ГСМ можуть супроводжуватись фіброміома матки та генітальний пролапс.



Рис. 1. Алгоритм клінічно-уродинамічної діагностики та вибору лікування жінок із гіперактивним сечовим міхуром та нетриманням сечі.

 Симптоматичний підхід заснований на виявленні симптомів ГСМ (ургентності, полакіурії, ніктурії, нетриманні сечі), їх об’єктивній кількісно-якісній оцінці (щоденники сечовипускання і щоденники „частота-об’єм“) із виключенням інших причин дисфункцій НСШ. На основі отриманих даних встановлюється симптоматичний діагноз ГСМ .

 Уродинамічна діагностика ГСМ заснована на використанні цистотонометрії для підтвердження ГД. Форми фазної і термінальної ГД є специфічними уродинамічними ознаками ГСМ. Уродинамічні показники не мають кореляції із симптомами гіперактивності міхура. Тому уродинамічна діагностика використовується у складних випадках нетримання сечі та перед проведенням оперативного втручання. Урофлоуметрія використовується з метою загальної оцінки сечовипускання внаслідок надмірних скорочень детрузора. До специфічних урофлоуметричних ознак ГСМ із нетриманням сечі належать: зміни детрузорного сегмента урофлоуграми (показників: Qmax, TQmax і VQmax), уретрального сегментів та поява особливого дизкоординованого типу урофлоуграми. Уродинамічне обстеження після проведення лікування не використовують, оскільки лікування в першу чергу направлено на зниження симптомів ГСМ із нетриманням сечі. Якщо проведене лікування не приносить ефекту, тоді проводять повтор уродинамічного обстеження з використанням комплексних методів (відеоуродинаміка, профілометрія).

 Встановлення діагнозу ГСМ із нетриманням сечі є показом до початку лікування першої лінії – М-холінолітичної терапії. Вибір препарату для кожного пацієнту індивідуальний. Головна умова вибору: максимальна ефективність при мінімальній кількості побічних дій. Ефективність препарату оцінюється кількісному зниження симптомів ГСМ (полакіурія, ургентність, ніктурія та нетриманням сечі) на основі даних щоденників сечовипускання, опитувальників „частота-об’єм“ та KHQ. Оцінка толерантності проводиться на основі кількості побічних дій, їх важкості для пацієнток. Об’єктивним показником ефективності лікування є збільшення об’єму сечовипускання внаслідок проведеного лікування. Препарат вибраний оптимально, коли при досягненні ефекту його дії, пацієнтка не відмовляється від його прийому незважаючи на можливі побічні дії. Вибір дози індивідуальний, оскільки пацієнтка сама підбирає її враховуючи ефект та побічні дії препарату. За нашими даними перевага надається препарату у ER-формі завдяки кратності прийому (одноразово), поступовому розвитку ефекту, кращим показникам ефективності при практично однаковій толерантності в порівнянні із IR-формою. Оцінка ефективності і толерантності проводиться через чотири тижні після початку лікування. На основі комплексної оцінки ефективності відносно толерантності, приймається подальше рішення щодо подальшого лікування ГСМ із нетриманням сечі. За умов низької ефективності препарату або значних побічних дій проводиться його заміна на інший. Можливі варіанти полягають у виборі: більш селективного аналогу (M3-специфічного) із меншою кількістю побічних дій; іншої фармакологічної форми (заміна IR- на ER-форму) або індивідуальним підбором препарату, до якого найкраща толерантність. За умов доброї ефективності препарату та задовільної його толерантності препарат рахується як оптимально вибраний та лікування їм продовжується. Після першого місяця лікування рекомендується тимчасово припинити прийом препарату для оцінки тривалості його ефекту та швидкості рецидиву симптомів ГСМ із нетриманням сечі. За нашими даними, ефект від місячного прийому препарату зберігається не більше двох місяців по завершенню яких симптоми повертаються. Пацієнткам слід індивідуально визначити тривалість збереження ефекту препарату та термін рецидиву симптомів. На основі цих даних препарат слід приймати курсами (мінімум чотири тижні) з індивідуальними перервами на протязі життя. Критеріями ефективного лікування виступають досягнення стійкої ремісії симптомів ГСМ впродовж тривалого часу із покращенням якості життя (QoL) пацієнток.

 Таким чином запропонований алгоритм дозволяє використовувати окремо симптоматичний, уродинамічний підходи, їх поєднання у діагностиці гіперактивного сечового міхура із нетриманням сечі; проводити вибір препарату; його фармакологічної форми та тривалості застосування; об’єктивно оцінювати ефективність і переносимість препарату; оцінювати вплив препарату на якість життя пацієнток.

**ВИСНОВКИ**

 У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуальної наукової задачі аналізу клінічного перебігу, особливостей використання уродинамічних методів у діагностиці та визначенні тактики лікування хворих на гіперактивний сечовий міхур, який супроводжується нетриманням сечі. На підставі цього запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм, який поширює можливості діагностики та лікування цих хворих, що має суттєве значення для сучасної урології.

1. У жінок з гіперактивним сечовим міхуром нетримання сечі виникає на першому році захворювання. Ургентне нетримання сечі частіше зустрічалось у пацієнток із генітальним пролапсом (6% випадків). Після перенесеної резекції додатків матки більш вираженими симптомами виступали: полакіурія (9,75 епізодів/24год у 10% випадків) та ніктурія (4,33 епізодів/24год у 4% випадків). Перенесена гістеректомія супроводжувалась більшою кількістю епізодів нетримання сечі (4,58 епізодів/24год у 5% випадків).
2. У пацієнток основної групи на фоні достовірного зростання об’єму наповнення сечового міхура (від 70,8±10,2 мл при першому поклику до 179,2±19,4 мл при максимальному поклику) спостерігалось високе значення детрузорного тиску (від 5,2±1,2 мм. вод.ст. першому поклику до 8,42±1,9 мм. вод. ст. при максимальному поклику), яке статистично не відрізнялось між окремими покликами. У пацієнток контрольної групи під час цистотонометрії достовірному зростанню об’єму наповнення сечового міхура (від 77,8±9,9 мл при першому поклику до 202,0±29,3 мл при максимальному поклику) відповідало достовірне зростання значень детрузорного тиску (від 3,5±0,7 мм. вод.ст. першому поклику до 7,2±1,4 мм. вод. ст. при максимальному поклику). На підставі графічного аналізу цистотонограм було виділено істинну (у 58% випадків) та приховану (у 42% випадків) форми гіперактивності детрузора. Прихована форма характеризується появою піків зростання детрузорного тиску лише внаслідок проведення провокаційних проб на фоні максимальної цистометричної ємності і може бути використана для ранньої діагностики гіперактивності детрузора.
3. Характерними особливостями урофлоуграми при гіперактивності детрузора є збільшення максимальної швидкості сечовипускання - Qmax на 20% (24,0±2,3 мл/с - контрольна група, проти 29,2±2,5 мл/с – дослідна група); збільшення об’єму досягнення максимальної швидкості сечовипускання - VQmax на 28% (70,5±12,0 мл; проти 90,2±13,4 мл відповідно), збільшення загального потоку сечі - Qave на 23% (13,7±1,8 мл/с; проти 16,0±2,1 мл/с) і зменшення об’єму сечовипускання - Vura на 22% (272,5±41,4 мл; проти 214,5±24,5 мл).
4. Аналіз показників урофлоуметрії дозволив виділити три типи патологічних урофлоуметричних кривих: ургентний (35% випадків), дизкоординований (53%) та обструктивний (12%). Типовим виступає дизкоординований тип урофлоуметричної кривої, який виникає внаслідок порушенням координації роботи детрузора та уретри у вигляді піків із значною амплітудою коливань, високим значеннями Qmax до досягнення максимальної швидкості сечовипускання - TQmax, низькими значеннями VQura при подовженому уретральному сегменті. Даний тип кривої може бути використаний для скринінгової діагностики дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів внаслідок гіперактивності детрузора.
5. Удосконалена форма сповільненого вивільнення М-холінолітику пропіверину (ER-форма) довела кращу ефективність і толерантність як відносно плацебо, так і відносно стандартної форми миттєвого вивільнення (ІR-форми).
6. Клінічний ефект після місячного курсу лікування пропіверином у 64% пацієнток утримується до трьох місяців. Через шість місяців після лікування показник якості життя за Кінгом (KHQ1-5 групи А–38,6; В–33,8; та С–38,0) досягає відповідного значення, як до початку лікування (А–39,5; В– 41,6; С–39,7).
7. Клінічні та уродинамічні особливості гіперактивного сечового міхура, який супроводжується ургентним нетриманням сечі, дозволили запропонувати діагностично-лікувальний алгоритм. Він базується на використанні уродинамічних методів діагностики, контролю ефективності проведеного лікування гіперактивного сечового міхура із нетриманням сечі клінічними методами.

**Практичні рекомендації**

1. Діагностику гіперактивного сечового міхура слід проводити комплексно з використанням адаптованих опитувальників та уродинамічного обстеження.
2. Для виявлення прихованої гіперактивності детрузора при проведенні цистотонометрії рекомендується використовувати провокаційні проби (поштовхування черевної стінки, покашлювання, проба з водою) на фоні максимальної цистометричної ємності.
3. Лікування М-холінолітиком рекомендовано проводити не менше чотирьох тижнів з контрольним обстеженням через три місяці та подальшими інтермітуючими курсами лікування впродовж життя.
4. Для забезпечення більшої ефективності і толерантності лікування гіперактивного сечового міхура у жінок рекомендується призначати ER-форму сповільненого вивільнення М-холінолітику.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Зайцев В.І. Місце урофлоуметрії в діагностиці ургентного нетримання сечі. / Зайцев В.І., Пірожок І.О., Цвітбаум Н.М. // Бук. мед. вісн. – 2003.- Т. 8., № 1. - С. 52-58.
2. Зайцев В.І. Сучасні підходи до патогенезу та класифікацій нейрогенних дисфункцій сечового міхура. / Зайцев В.І., Пірожок І.О., Ілюк І.І. // Урологія. – 2004. – № 2. - С. 58-64.
3. Зайцев В.І. Порівняння ефективності і толерантності пропіверину гідрохлориду у формах миттєвого (IR) та сповільненого (ER) вивільнення з плацебо у жінок з гіперактивним сечовим міхуром./ Зайцев В.І., Пірожок І.О., Екль К.М. та інш. // Урологія. – 2006 – № 2. – С. 32-39.
4. Зайцев В.І. „Спосіб скринінгової діагностики ургентного нетримання сечі у жінок із гіперактивним сечовим міхуром” / Зайцев В.І., Пірожок І.О., Цвітбаум Н.М. // – Деклараційний патент України на винахід, № 69272А від 16.08.2004 р., Бюл. № 8, 2004, МПК А61 В5/20.
5. Зайцев В.І. Зміни урофлоуметричних кривих у жінок з гіперактивним сечовим міхурем: / Зайцев В.І., Пірожок І.О., Цвітбаум Н.М. // Всеукраїнської конф. уролог. „Актуальні питання урології”. – 16-17 жовтня 2003 р. – Чернівці, 2003. – С.12-13.
6. Зайцев В.І. Уродинамічні особливості гіперактивного сечового міхура з ургентним нетриманням сечі у жінок. / Зайцев В.І., Пірожок І.О. // Збір. V Українсько-польського симпозіуму урологів. – Львів. – 2007. – С.117-119.
7. Пірожок І.О. Клінічні особливості гіперактивного сечового міхура з ургентним нетриманням сечі у жінок / Пірожок І.О. // Збір. Всеукраїнської наук-практ. конф. уролог. „Актуальні питання урології”. – Чернівці. – 2006. – С.29-31.
8. Zaytsev V. Urodynamic Findings in Women with Urge Urinary Incontinence / Zaytsev V., Pirozhok I. // Adv. Clin. Exper. Med. - 2003. - Vol.12, № 4., Suppl. 1, - P. 72-73.
9. Zaytsev V. Evaluation of Uroflowmetry Characteristics in Incontinent Women. / Zaytsev V., Pirozhok I., Tsvitbaum N. // Proc. Central Europ. Meet. 3rd. – Krakow (Poland). – 2003. – P.93.
10. Zaytsev V. The efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended release (ER) and immediate release (IR) in comparison with placebo in 62 female patients with overactive bladder / Zaytsev V, Pirozhok I, Eckl KM, та інш. // Збір. V Українсько-польського симпозіуму урологів. – Львів. – 2007. – С.125-126.

**АНОТАЦІЯ**

**Пірожок І.О. Клінічно - уродинамічне обгрунтування використання медикаментозної терапії гіперактивного сечового міхура у жінок**. – Рукопис.

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія. – ДУ «Інститут урології АМН України», Київ, 2008.

 Дисертація присвячена вивченню клінічних та уродинамічних особливостей гіперактивного сечового міхура, який супроводжується ургентним нетримання сечі у жінок, обґрунтуванню доцільності використання нової сповільненої ER-форми М-холінолітику (пропіверину гідрохлориду), визначенню строків терапії та покращення її ефективності.

 Встановлено, що симптоми гіперактивного сечового міхура мають свої властиві характеристики та зустрічаються при гінекологічних захворюваннях. Уродинамічною головною ознакою гіперактивного сечового міхура є гіперактивність детрузора, у явній та прихованих формах. Виділено і описано особливий патологічний тип урофлоуметричної кривої (дизкоординований тип), який дозволяє проводити скринінгову діагностику гіперактивного сечового міхура. Нова ER-форма сповільненого вивільнення М-холінолітика пропіверину гідрохлориду має кращі показники ефективності і толерантності лікування як відносно плацебо, так і відносно стандартної IR-форми миттєвого вивільнення. Лікування М-холінолітиком слід проводити курсами, постійно з вибором індивідуальної схеми призначення препарату та оцінкою якості життя до та після лікування. Створений діагностично-лікувальний алгоритм покращує діагностику і вибір тактики лікування гіперактивного сечового міхура на основі об’єднання уродинамічного та клінічного підходів.

 **Ключові слова:** гіперактивний сечовий міхур, ургентне нетримання сечі, уродинаміка, М-холінолітики, пропіверину гідрохлорид.

**АННОТАЦИЯ**

**Пирожок И.А. Клинико-уродинамическое обоснование использования медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря у женщин.** – Рукопись.

 Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – урология. – ГУ «Институт урологии АМН Украины», Киев, 2008.

 Диссертация посвящена изучению клинических и уродинамических особенностей гиперактивного мочевого пузыря, который сопровождается ургентным недержанием мочи у женщин, обоснованию целесообразности клинического использования новой формы препарата М-холинолитика (пропиверина гидрохлорида), определению сроков холинолитической терапии, улучшения эффективности, толерантности и качества жизни пациенток после проведенного лечения.

 Установлено, что ургентное недержание мочи клинически проявляется, как правило, на первом году заболевания и характеризуется средней степенью тяжести. Сочетание гиперактивного мочевого пузыря с гинекологической патологией в анамнезе сопровождается более выраженными симптомами недержания мочи. Перенесенные гинекологические операции (гистеректомия) сопровождались в дальнейшем более выраженным недержанием мочи. Скрытая форма гиперактивности детрузора диагностируется в 42% случаев, характеризуется появлением пиков повышения детрузорного давления вследствие проведения провокационных проб на фоне максимальной цистометрической емкости пузыря. Особенностями урофлоуметрических показателей гиперактивного мочевого пузыря выступают увеличение максимальной и средней скоростей мочеиспускания с уменьшением объема мочеиспускания. Анализ показателей урофлоуметрии позволил выделить три типа патологических кривых: ургентный (35% случаев), дискоординированный (53% случаев) и обструктивный (12% случаев) типы. Типичная патологическая урофлоуметрическая кривая (дискоординированный тип) характеризируется появлением пиков со значительной амплитудой колебаний значений, высокими показателями максимальной скорости мочеиспускания, низкими значениями объема до достижения скорости мочеиспускания. Такой тип урофлоуметрической кривой может быть использован для скрининговой диагностики дисфункций нижних мочевых путей. Новая фармакокинетическая форма замедленного высвобождения пропиверина гидрохлорида (ER-форма) показала лучшую эффективность и толерантность как относительно плацебо, так и относительно стандартной формы немедленного высвобождения препарата. Клинический эффект лечения после проведения месячного курса у 64% пациенток сохраняется до трех месяцев. Через шесть месяцев показатель качества жизни пациенток относительно шкалы Кинга (KHQ) возвращался к значениям соответствующим до лечения. Фармакотерапию М-холинолитиком необходимо проводить курсами, постоянно, с выбором индивидуальной схемы использования препарата и оценкой качества жизни до и после проведенного лечения. Созданный диагностически-лечебный алгоритм улучшает диагностику и выбор тактики лечения гиперактивного мочевого пузыря на основании сочетания уродинамического и клинических подходов. При использовании алгоритма вначале оцениваются симптомы гиперактивного мочевого пузыря, их интенсивность, влияние на качество жизни пациенток с использованием стандартных опросников симптомов («мочевой дневник», дневник «частота-объем», опросник качества жизни Кинга). Для подтверждения гиперактивности детрузора используют цистометрию. Урофлоуметрия может использоваться как скрининговый метод диагностики нарушений нижних мочевых путей вследствие гиперактивности детрузора. Постановка диагноза гиперактивного мочевого пузыря есть показанием для начала М-холинолитической терапии. Препарат необходимо подбирать индивидуально учитывая его высокую эффективность при минимальном количестве побочных действий. При наличии выраженных побочных действий препарата и желании пациентки продолжить лечение, его необходимо заменить на более селективный, на другую фармакологическую форму или на препарат с наилучшей индивидуальной переносимостью. Лечение необходимо проводить постоянно, интермиттирующими курсами под контролем уменьшения симптомов и выраженности побочных действий.

 **Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, ургентное недержание мочи, уродинамика, М-холинолитик, пропиверина гидрохлорид.

**SUMMARY**

**Pirozhok I.A. Clinical-Urodynamical Rationale of Medical Treatment at Female Patients with Overactive Bladder.** – Manuscript.

 Thesis for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.06 –Urology. – State Institution “Institute of Urology, Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kiev, 2008.

 The thesis is dedicated to evaluation of clinical and urodynamical signs of overactive bladder with urge urinary incontinence at female patients, rationale of administration of newly-developed pharmacological form of M-cholinergic blocker (propiverine hydrochloride) and estimation of terms of M-cholineblocking therapy with improvement of its efficacy.

 It was ascertained that symptoms of overactive bladder have their peculiar signs and follow the gynecological diseases. The principal urodynamical sign of overactive bladder is considered to be the detrusor overactivity in patent and its hidden forms. There was described and evaluated the particular type of uroflowmetric curve (dyscoordinated) that serves as screening sign of overactive bladder. The newly-developed pharmacological form of extended release (ER) of propiverine hydrochloride is characterized by better efficacy and tolerance comparing both placebo and classical immediate release (IR) forms. The M-cholineblocking therapy should to be performed with the choice of individual scheme and evaluation of quality of life before and after the treatment. The developed diagnostic and treating scheme improves the diagnostic and choice of treatment on the background of involving both clinical and urodynamical approaches.

 **Keywords:** overactive bladder, urge urinary incontinence, urodynamics, M-cholineblockers, propiverine hydrochloride.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>