

## **ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ТРОСПИЙ ХЛОРИДОМ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

**Южакова Е.В.<sup>1</sup>, Смирнова Е.Н.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России г. Пермь, Россия (614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: uzkaty@mail.ru*

**В статье приведены результаты обследования и лечения 31 пациентки в постменопаузе с метаболическим синдромом и расстройствами нижних мочевых путей. Все участницы исследования были разделены на две группы. Первую группу составили 20 женщин с сахарным диабетом тип 2 (СД 2). Во вторую группу вошли 11 женщин с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Все участницы исследования имели ожирение и находились в состоянии физиологической постменопаузы. Пациенткам было выполнено обще-клиническое и специальное не инвазивное урологическое обследование. Женщины обеих групп также заполняли модифицированные опросники для выявления симптомов вегетативной нейропатии. Обследование показало, что наиболее частым видом нарушений мочеиспускания в обеих группах был гиперактивный мочевой пузырь. У женщин с СД2 чаще встречалась остаточная моча. Обструктивный тип мочеиспускания был диагностирован у трех женщин в первой группе. Мы предполагаем, что гиперактивный мочевой пузырь является ранним проявлением вегетативной нейропатии, которая развивается на стадии НТГ. Лечение гиперактивного мочевого пузыря Троспий хлоридом оказалось безопасным и эффективным.**

**Ключевые слова:** метаболический синдром (МС), постменопауза, гиперактивный мочевой пузырь, Троспий хлорид.

## **EFFECTIVE CORRECTION OF URINATION DISORDERS BY TROSPIUM CHLORIDE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM**

**Iuzhakova E.V.<sup>1</sup>, Smirnova E.N.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Perm State University of Medicine named after E.A. Vagner, Perm, Russia (614990, Perm, street Petropavlovskaya, 26), e-mail: uzkaty@mail.ru*

**The article presents the results of the examination and treatment of 31 postmenopausal women with metabolic syndrome and lower urinary tract dysfunction. All participants were divided in to two groups according to the stage of carbohydrate metabolism disorder. The first group consisted of 20 women with diabetes type 2 (DM 2). The second one was represented by 11 women with impaired glucose tolerance (IGT). All participants were obese and had the physiological postmenopausal period. The patients underwent a general clinical and specialized non-invasive urological examination. Also the patients of both groups filled out a modified questionnaire to identify the symptoms of autonomic neuropathy. The examination showed that the most common finding in both groups was overactive bladder. Women with DM 2 had more incidents of residual urine volume. The obstructive type of urination was detected in three cases in diabetic group. According to the date of the survey we assume that the overactive bladder is an early manifestation of autonomic neuropathy, which develops at the stage of IGT. Treatment of overactive bladder with Trospium chloride was safe and effective in patients of both groups.**

**Keywords:** metabolic syndrome, postmenopausal women, overactive bladder, Trospium chloride.

Дисфункция нижних мочевых путей (ДНМП) у больных с сахарным диабетом (СД) – явление распространенное, но мало обсуждаемое и слабо корректируемое. В ряде зарубежных, а также отечественных исследованиях указывается, что СД является предрасполагающим фактором к развитию микционных расстройств [2]. В настоящее время эта проблема представлена широким спектром симптомов, включающих недержание мочи, ургентность, никтурию и поллакиурию [8]. В классическом варианте ДНМП при СД характеризуется сниженной чувствительностью и плохой сократительной способностью

детрузора, а также наличием остаточной мочи [6]. Но эти изменения выявляются у больных СД далеко нечасто и присущи терминальной стадии, именуемой диабетической цистопатией. В зарубежных работах есть указание на то, что наиболее распространенной формой ДНМП у женщин с СД является гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), встречающийся с частотой 39-61% [5]. Также другими учеными было продемонстрировано, что женщины с метаболическим синдромом (МС) и ожирением имеют большую предрасположенность к развитию стрессового недержания мочи и ГАМП [7,9].

Существует несколько теорий, описывающих этио-патогенетические механизмы развития ДНМП у больных СД. В исследовании Daneshgarietal., была предложена «временная теория» возникновения ДНМП [4]. В ее основе лежит предположение о том, что гипергликемия, способствующая развитию полиурии, играет важную патофизиологическую роль на ранней стадии функциональных нарушений мочевого пузыря. С течением времени это приводит к развитию гипертрофии детрузора и клинической манифестации ГАМП.

По данным Д. Ю. Пушкаря, причиной нарушения функции мочевого пузыря может являться повышение активности симпатического отдела автономной нервной системы [1]. Гиперсимпатикотония приводит к развитию ангиоспазма, и, в итоге, к нарушению органного кровообращения.

**Целью** нашего исследования послужило изучение расстройств мочеиспускания у женщин с нарушениями углеводного обмена в постменопаузе, а также оценка возможности их медикаментозной коррекции селективным М-холинолитиком.

### **Материалы и методы**

В исследование вошла 31 женщина, давшая добровольное согласие на участие. Критериями включения пациенток были: естественная постменопауза, СД тип 2, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Критериями исключения служили: любые онкологические заболевания, патология нервной системы (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, травмы спинного и головного мозга, грыжи спинного мозга), декомпенсированная сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, постоянный прием диуретиков), урологической патологии (единственная почка, бактериурия, мочекаменная болезнь, полипы мочевого пузыря, механическая инфравезикальная обструкция, микроальбуминурия, протеинурия), недержание мочи при напряжении (стрессовое), закрытоугольной глаукомы, постоянный прием М-холиномиметиков или антихолинэстеразных препаратов.

Всем пациенткам выполнялся сбор анамнеза, обще-клиническое обследование, включающее лабораторные методы: измерение глюкозы тощачковой и постпрандиальной,

определение гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>,%), креатинина, общего анализа мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение микроальбуминурии в суточной моче (МАУ), С-пептида.

Больные были разделены по уровню гликемии на две группы: группа 1 включала 20 женщин с СД 2 длительностью от 1 до 20 лет, со средним HbA<sub>1c</sub> = 7,1(6,7-7,5), группа 2 состояла из 11 человек с НТГ и HbA<sub>1c</sub> = 6,2(6,2-6,3),  $p < 0,05$ . По возрасту (67,5(62,0-70,0) лет против 64,0(61,0-66,0) лет, соответственно по группам), длительности периода после менопаузы (16,5(12,0-19,0) и 14,0(11,0-16,0) лет соответственно), индексу массы тела 34,0(30,0-37,2) и 34,0(31,0-36,9) кг/м<sup>2</sup> соответственно) группы не различались. Пероральные сахароснижающие препараты в группе 1 получали все пациентки (100%), дополнительно 8 человек (40%) проводили инсулинотерапию. Все участницы исследования имели коррегированную артериальную гипертензию и получали антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы имидазолиновых рецепторов.

Для дифференциальной диагностики стрессового и ургентного НМ, пациентки заполняли опросник Abrams P., Wein A.J., (1998).

С целью определения степени выраженности симптомов НМ до и на фоне лечения, использовалась анкета расстройств мочеиспускания DAN-IPSS, являющаяся в настоящее время международным стандартом оценки нарушений мочеиспускания. Она включала в себя 12 вопросов о характере жалоб больной и 12 вопросов о влиянии расстройств мочеиспускания на качество жизни. Ответы оценивались по бальной шкале от 0 до 3. Клинические проявления ДНМП и их влияние на качество жизни оценивались отдельно. Пациентки с расстройствами мочеиспускания заполняли дневники мочеиспускания по стандартной методике в течение 48 часов с регистрацией времени и объема каждого мочеиспускания, количества выпитой жидкости, а также наличия императивных позывов и эпизодов недержания мочи.

Для определения объема остаточной мочи, до назначения медикаментозной терапии и на фоне приема препарата, выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря до и после опорожнения. С целью графической оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря использовалась урофлоуметрия.

При испытании клинической диагностической ценности урофлоуметрии было показано, что метод обладает 50-100% чувствительностью и более чем 70% специфичностью [3]. Исследование проводили на установке «Laboratoire Delphis 1P». Полученные номограммы оценивались качественно и количественно с учетом двух основных показателей: эффективного объема мочеиспускания и максимальной скорости

оттока мочи. При количественной оценке определяли показатели, представленные в таблицах 1 и 2. Для достоверности диагноза проводилось не менее 2 исследований. Согласно общепринятым стандартам, урофлоуграммы оцениваются при объеме мочи не менее 150 и не более 400 мл. С учетом того, что накопительная способность и максимальная скорость оттока мочи падает с возрастом, в нашем исследовании, минимальный выделенный объем мочи составил 100 мл. Гиперрефлексия детрузора диагностировалась в случае: 1) максимальной скорости оттока мочи более 20 мл/сек. и объеме выделенной мочи – до 300 мл., 2) максимальной скорости оттока мочи более 30 мл/сек. и объеме выделенной мочи от 300 до 400 мл., а, при максимальной скорости оттока мочи менее 15 мл/сек. и увеличении скорости мочеиспускания более 20 сек. предполагался обструктивный тип нарушения мочеиспускания.

Для коррекции мочеиспускания был выбран препарат из группы М-холинолитиков – Троспий хлорид (Спазмекс), применяемый в 2 приема по 15 мг в течение 2 недель.

У всех пациенток дополнительно изучался статус вегетативной нервной системы с помощью разработанного нами модифицированного опросника Eurodiab с целью определения субъективных симптомов вегетативной нейропатии для скрининга нейрогенного мочевого пузыря (таблица 1).

**Таблица 1**

1	Отмечаете ли Вы головокружение при переходе из горизонтального положения в вертикальное?	да	нет
2	Отмечаете ли Вы повышенную потливость или сухость кожных покровов?	да	нет
3	Отмечаете ли Вы снижение зрения в сумерках?	да	нет
4	Характерно ли для Вас учащенное сердцебиение в покое?	да	нет
5	Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, вздутие живота, запоры, поносы или их чередование?	да	нет
6	Есть ли у Вас проблемы с мочеиспусканием: Характерно ли для Вас учащенное (более 8 р/сут) или редкое (менее 4 р/сут) мочеиспускание?	да	нет
7	Бывают ли у Вас сильные позывы к мочеиспусканию или отсутствие позывов?	да	нет
8		да	нет
9	Отмечаете ли Вы непроизвольное подтекание (неудержание) мочи?	да	нет
10	Приходится ли Вам натуживаться чтобы начать и/или поддерживать мочеиспускание?	да	нет
	Бывает ли у Вас ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря?		

Вегетативная нейропатия предполагалась при наличии не менее трех положительных ответов с 1-5 вопросы и не менее двух положительных ответов с 6-10 вопросы. В остальных случаях при наличии утвердительных ответов этот диагноз носил вероятностный характер.

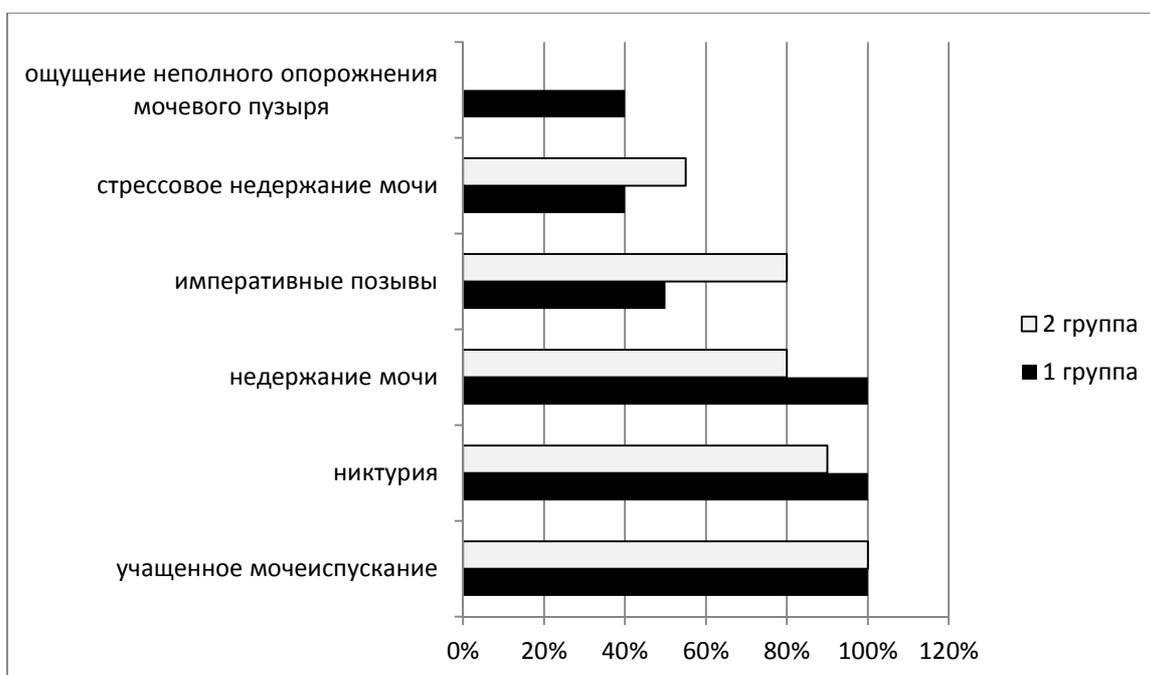
Статистический анализ полученных данных проводился с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica 6». Используются методы вариационного и корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Оценка достоверности различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам (критерий Мана-Уитни). Для корреляционного анализа использован критерий Спирмена (R). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты и их обсуждение**

Уровень HbA1c у большинства больных имел оптимальные значения. Большинство больных СД (80%) отмечали дизурические симптомы в течение 5 лет с момента установления диагноза, а 20% связывали ДНМП с началом манифестации СД. Результаты опросников показали, что наиболее распространенными жалобами у пациенток с ДНМП являются поллакиурия, никтурия и недержание мочи (рисунок 1). Стрессовый компонент: выделение мочи при повышении внутрибрюшного давления, присутствовал у 8 (40%) больных в 1 группе и у 6 человек (55%) - во второй.

При оценке степени тяжести ДНМП были выявлены более выраженные симптомы у женщин с СД. Восемь человек из 1 группы (40%) отмечали ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Средняя степень тяжести расстройств мочеиспускания (от 8-19 баллов) выявлена у 5 больных из 1 группы и у 2 пациенток с НТГ, а тяжелая (от 20-35 баллов) - у 15 и 9 человек, соответственно.

Анкетирование с помощью модифицированного опросника Eurodiab для скрининга нейрогенного мочевого пузыря выявило, что в первой группе 18 человек (90%) дали 3 и более утвердительных ответа с 1 по 5 и не менее двух – с 6 по 10 вопросы. У двух опрошенных из этой группы диагноз вегетативной нейропатии носил вероятностный характер. Во второй группе все пациентки дали 1 и более утвердительных ответа с 6 по 8 вопросы и не более двух с 1-5 вопросы.



*Рис.1. Распространенность жалоб среди пациенток обеих групп*

По данным дневников мочеиспусканий, медиана значений максимального и минимального объемов мочи составила в 1 группе: 300(220-400) мл. и 70(50-80) мл., во 2 группе: 370(320-450) и 150(120-180) мл., соответственно. Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о более выраженном нарушении накопительной функции мочевого пузыря. Минимальное количество мочеиспусканий в обеих группах составляло 12 микций, а частота ургентных позывов: 3-6 раз за сутки. При УЗИ мочевого пузыря у 13 человек (65%) в 1 группе была выявлена остаточная моча (9,5(0,0-32,0) мл). В 10% объем остаточной мочи превышал 50 мл. Во 2 группе остаточная моча после опорожнения мочевого пузыря по УЗИ не обнаружена. При оценке номограмм у 3 человек (15%) из 1 группы было выявлено мочеиспускание обструктивного типа. Остальные 17 пациенток имели признаки гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). У 11 человек с НТГ так же диагностирован ГАМП (таблица 2).

Пациенткам с обструктивным типом мочеиспускания было рекомендовано дальнейшее обследование и лечение у уролога. Двоим из них была проведена цистометрия, по результатам которой диагностирована детрузорно-сфинктерная диссинергия.

Таблица 2

Основные показатели номограмм в группах перед лечением и на фоне терапии Троспий хлоридом

Параметр	Группа 1 (n=17)		Группа 2 (n=11)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
Maximumflow, ml/s	33,1 (28,4-37,5)*	21,9(18,3-24,7)	38,1 (33,9-44,7)**	15,9(15,4-25,1)
Average flow, ml/s	19,3(16,4-21,6)*	13,8(10,8-15,0)	21,9(18,9-26,8)**	10,5(10,0-12,8)
Voiding time, s	15,7(12,0-18,7)	19,4(17,3-23,6)*	12,5(9,2-14,3)	19,6(17,5-22,6)**
Flow time, s	15,0(10,9-17,2)	18,3(16,5-21,5)*	11,6(8,3-13,5)	18,8(14,3-20,8)**
Time to peak flow, s	6,2(5,0-9,9)	6,6(5,5-8,4)*	5,2(4,2-6,5)	7,1(6,8-9,0)
Voided volume, ml	255(189,5-317,5)	230(200-310)	280(154-330)	184(160,0-340)

\*различия между показателями достоверны в 1 группе, ( $p \leq 0,05$ )\*\*различия между показателями достоверны во 2 группе, ( $p \leq 0,05$ )

Примечание. Maximumflow (ml/s)-максимальная скорость оттока мочи; Averageflow (ml/s)- средняя скорость оттока мочи; Voidingtime (s)- общее время мочеиспускания; Flowtime (s)-время оттока мочи; Timetopeakflow (s) – время, необходимое для достижения максимальной скорости; Voidedvolume (ml) - выделенный объем мочи.

На фоне приема препарата Троспий хлорид через 2 недели ни у кого из больных не отмечено увеличения остаточного объема мочи по УЗИ ( $p=0,18$ ). Через 4 недели приема препарата проводилась контрольная урофлоуметрия. Было выявлено достоверно-значимое снижение показателей максимальной и средней скорости оттока мочи и увеличение времени мочеиспускания ( $p<0,05$ ) в обеих группах (таблица 1).

При оценке дневников мочеиспусканий произошло уменьшение urgentных позывов до 1(1-2) раз в сутки в обеих группах с общим снижением частоты микций до 9(8-10) раз в 1 группе ( $p=0,00..$ ) и до 8(8-10) раз во 2 группе ( $p=0,00..$ ). Отмечено увеличение минимального объема мочи до 110(100-150) мл. ( $p=0,00..$ ) и 200(180-210) мл. ( $p=0,00..$ ), соответственно. Сумма баллов DAN-IPSS при повторном анкетировании достоверно снизилась и составила: в 1 группе – 12(10-16), ( $p<0,05$ ), а во 2 группе – 10(10-12), ( $p<0,05$ ).

Переносимость препарата, в целом, была хорошая. Отмечено усиление сухости во рту в двух случаях (12%), запоры - у 2 женщин (12%) в 1 группе, что не явилось препятствием к дальнейшему приему препарата.

### **Выводы**

У женщин в постменопаузе ДНМП имеет разнообразные клинические проявления: начиная от ГАМП и недержания мочи, до задержки мочи на фоне сниженной детрузорной чувствительности. Наиболее частым вариантом микционных расстройств при нарушениях углеводного обмена в пожилом возрасте является ГАМП. Однако, у пациенток с СД 2 типа, повышается риск развития нарушений мочеиспускания обструктивного характера. Тщательный опрос больных, а так же использование анкет DAN-IPSS и неинвазивных диагностических методик: УЗИ мочевого пузыря, урофлоуметрии, позволяет достаточно полно охарактеризовать дисфункцию мочевого пузыря и степень ее выраженности. Использование модифицированного опросника Eurodiab, позволяет предположить связь ДНМП с вегетативной нейропатией у больных с СД 2. Применение селективного М-холинолитика, такого как Троспий хлорид в средней терапевтической дозировке, является безопасным и эффективным способом коррекции детрузорной гиперактивности у пациенток в период постменопаузы с нарушенным углеводным обменом.

### **Список литературы**

1. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. Опыт медикаментозной терапии Дальфазом у пациентов с различными расстройствами мочеиспускания // Фарматека. – 2005. - №11. – С. 40.

2. Brown J.S., Vittinghoff E, Lin F., Nyberg L.M., Kusek J.W, Kanaya A.M. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002 // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, № 6. – P. 1307-1312.
3. Costantini E., Mearini L., Pajoncini C., Biscotto S., Bini V., Porena M. Uroflowmetry in female voiding disturbances // *Neurourology and Urodynamics*. – 2003. – Vol. 22, №6. – P. 569-573.
4. Daneshgari F., Liu G., Birder L., Hanna-Mitchell A.T., Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: Current translational knowledge // *J. Urol*. – 2009. – Vol.182. – P. 18-26.
5. Karoli R, Bhat S., Fatima J., Priya S. A study of bladder dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 552-557.
6. Kebapci N., Yanilmez A., Efe B., Entok E., Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurourol. Urodin.* – 2007. – Vol.6, №26. – P.814-819.
7. Lawrence J.M., Lukaez E.S., Liu I.L., Nager C.W., Luber K.M. Pelvic floor disorders, diabetes and obesity in women: Findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study // *Diabetes Care* – 2007. – Vol. 30. – P. 2536-2541.
8. Lee W.C., Wu H.P., Tai T.Y., Liu S.P., Chen J., Yu H.J.: Effects of diabetes on female voiding behavior // *Urol*. – 2004. Vol. 172. – P. 989-992.
9. Tai H.C., Chung S.D., Ho C.H., Tai T.Y., Yang W.S., Tseng C.H., Wu H.P., Yu H.J. Metabolic syndrome components worsen lower urinary tract symptoms in women with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №3. – P.1143-50.

**Рецензенты:**

Зиньковская Т.М., д.м.н., профессор кафедры терапии и семейной медицины факультета ДПО ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России г. Пермь;

Малютина Н.Н., д.м.н., профессор зав. кафедрой профзаболеваний ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России г. Пермь.