



Оценка эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациенток с гиперактивным мочевым пузырём и хроническим рецидивирующим циститом

© Наталья Г. Галкина^{1, 2}, Алексей В. Галкин^{2, 3}

¹ Пензенский государственный университет [Пенза, Россия]

² Клиника урологии № 1 [Пенза, Россия]

³ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко [Пенза, Россия]

Аннотация

Введение. Многочисленные исследования указывают на причастность истинной инфекции нижних мочевых путей к патогенезу гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у пациенток, не восприимчивых к стандартной терапии. В таком случае «идеальным» было бы лечение, направленное на все звенья патогенеза развития заболевания.

Цель исследования. Оценить результаты применения препарата Везуспен® при лечении ГАМП у женщин с хроническим рецидивирующим циститом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 пациенток с диагнозом ГАМП и хронический рецидивирующий цистит. В качестве терапии ГАМП все они получали препарат Везуспен® 5 мг внутримышечно 3 раза в неделю, всего 10 доз. Исследование состояло из трёх этапов: период скрининга продолжительностью до 14 дней; период оценки эффективности терапии — 42 дня от начала терапии, в том числе период терапии + дальнейшее наблюдение после окончания терапии; период наблюдения — 180 дней + 14 дней от завершения лечения.

Результаты. Установлена клиническая эффективность препарата в отношении выраженности симптоматики ГАМП и качества жизни пациенток. Так, через 3 недели после окончания лечения отмечено статистически значимое снижение степени тяжести симптомов ГАМП по шкалам PPIUS ($2,2 \pm 1,0$ против $0,95 \pm 1,0$ баллов) и TUFS ($28,4 \pm 11,6$ против $5,1 \pm 6,4$ баллов), уменьшение количества мочеиспусканий в дневное ($11,5 \pm 2,2$ против $8,8 \pm 2,7$ эпизодов) и ночное ($3,5 \pm 1,8$ против $1,4 \pm 1,5$ эпизодов) время ($p < 0,001$). Частота мочеиспусканий в ночное время снизилась более чем в 2,5 раза, при этом доля пациенток, которые не просыпались ночью для похода в туалет увеличилась с 10 до 35%. Оценка показателей опросника OAB-q после окончания курса лечения в сравнении с исходными данными выявила статистически значимое улучшение качества жизни, связанного с выраженностью симптомов ГАМП ($24,8 \pm 7,5$ против $15,7 \pm 6,4$ баллов; $p < 0,001$), и с общим состоянием здоровья ($74,0 \pm 31,7$ против $57,6 \pm 22,1$ баллов; $p = 0,0087$). Средняя продолжительность безрецидивного периода, включающего курс лечения Везуспен®, и период наблюдения статистически значимо увеличилась до $42,90 \pm 9,64$ недель в сравнении с длительностью безрецидивного периода до включения пациенток в исследование — $17,96 \pm 7,75$ недель ($p < 0,001$). За весь период участия пациенток в клиническом исследовании обострения хронического цистита отмечены у 8 женщин (20%).

Заключение. Результаты исследования показали, что препарат Везуспен® является эффективным средством лечения ГАМП на фоне хронического рецидивирующего цистита. На наш взгляд, препарат Везуспен® может быть рассмотрен для применения при лечении пациенток с хроническими рецидивирующими циститами.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; хронический рецидивирующий цистит; Везуспен; качество жизни; безрецидивный период

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в октябре 2013 года (Форталеа, Бразилия). **Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Н.Г. Галкина — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; А.В. Галкин — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Наталья Геннадиевна Галкина; natalya-galkina@mail.ru

Поступила в редакцию: 04.03.2024. **Принята к публикации:** 11.06.2024. **Опубликована:** 26.06.2024.

Для цитирования: Галкина Н.Г., Галкин А.В. Оценка эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациенток с гиперактивным мочевым пузырём и хроническим рецидивирующим циститом. *Вестник урологии*. 2024;12(3):36-45. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-36-45.

Evaluation of the efficacy of Vesusten® in patients with overactive bladder and chronic recurrent cystitis

© Natalya G. Galkina^{1,2}, Alexey V. Galkin^{2,3}

¹ Penza State University [Penza, Russian Federation]

² Urology Clinic No. 1, LLC [Penza, Russian Federation]

³ Burdenko Penza Regional Clinical Hospital [Penza, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Numerous studies have suggested that lower urinary tract infections may be involved in the development of overactive bladder (OAB) in patients who are resistant to standard treatment. In these cases, treatment targeting all stages of disease progression could be beneficial.

Objective. To evaluate the efficacy of Vesusten® in management of OAB in women with chronic recurrent cystitis.

Materials & methods. The study involved 40 patients diagnosed with OAB and chronic recurrent cystitis. All patients received Vesusten® as therapy for OAB. They received 5 mg of the medication intramuscularly three times per week for a total of 10 doses. The study included three stages: a screening period lasting up to 14 days; the stage for assessing the effectiveness of therapy (42 days from the start of therapy, including the therapy period + further follow-up after the end of therapy); follow-up period — 180 days + 14 days from completion of treatment.

Results. It was revealed Vesusten® clinical effectiveness on the severity of OAB symptoms and the quality of life of patients. Three weeks after the end of treatment, there was a statistically significant decrease in the severity of OAB symptoms on the Patient Perception Index of Urgency and Symptoms (PPIUS) (2.2 ± 1.0 vs 0.95 ± 1.0 points) and TUFS (28.4 ± 11.6 vs 5.1 ± 6.4 points), a decrease in the number of urinations during the day (11.5 ± 2.2 vs 8.8 ± 2.7 episodes) and at night (3.5 ± 1.8 vs 1.4 ± 1.5 episodes) time ($p < 0.001$). The nighttime urination frequency decreased by more than 2.5 times, while the proportion of patients who did not wake up at night for urination increased from 10 % to 35%. Evaluation of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-Q) after the completion of treatment compared with the initial data showed a statistically significant improvement in quality of life related to the severity of OAB symptoms (24.8 ± 7.5 vs 15.7 ± 6.4 points; $p < 0.001$), and with general health status (74.0 ± 31.7 vs 57.6 ± 22.1 points; $p = 0.0087$). The average duration of the relapse-free period, including the course of Vesusten® treatment and the follow-up period, significantly increased to 42.90 ± 9.64 weeks in comparison with the duration of the relapse-free period before patients' inclusion in the study — 17.96 ± 7.75 weeks ($p < 0.001$). During the clinical study, eight women experienced exacerbations of chronic cystitis (20%).

Conclusion. Study results suggest that the drug Vesusten® may be an effective treatment for OAB in combination with chronic recurrent cystitis. Based on our findings, we believe that Vesusten® can be considered as a potential treatment option for patients with chronic cystitis.

Keywords: overactive bladder; chronic recurrent cystitis; Vesusten; quality of life; relapse-free period

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: N.G. Galkina — supervision, study concept, research design development, data analysis, critical review, scientific editing; A.V. Galkin — data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Natalia G. Galkina; natalya-galkina@mail.ru

Received: 03/04/2024. **Accepted:** 06/11/2024. **Published:** 06/26/2024.

For citation: Galkina N.G., Galkin A.V. Evaluation of the efficacy of Vesusten® in patients with overactive bladder and chronic recurrent cystitis. *Urology Herald*. 2024;12(3):36-45. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-36-45.

Введение

Гиперактивный мочевого пузырь (ГАМП) — клинический синдром, включающий в себя несколько симптомов, таких как императивные позывы к мочеиспусканию, обычно сопровождающиеся учащённым мочеиспусканием и ноктурией, с ургентным недержанием мочи или без него, при отсутствии инфекций мочевыводящих путей или другой очевидной патологии [1].

ГАМП не является самостоятельным заболеванием. Это комплекс симптомов, который обычно не представляет опасность для жизни, но оказывает значительное влияние на её качество. Степень влияния симптомов ГАМП на социальное функционирование, сон, тревожность и другие domains качества жизни напрямую связана с обращением за медицинской помощью, удовлетворённостью лечением и оценкой

его эффективности.

В популяционных исследованиях уровень распространённости ГАМП варьируется от 7% до 27% у мужчин и от 9% до 43% — у женщин, в среднем составляя, по данным европейских исследований, 11,8% [2]. По данным некоторых исследований, распространённость ГАМП среди женщин выше, чем среди мужчин [3]. Возможно, это связано с более высокой заболеваемостью хроническими циститами среди женского населения.

Для объяснения патофизиологии ГАМП были предложены различные теории, самыми популярными из них в течение длительного времени являлись нейрогенная и миогенная теории. Последняя основана на предположении о том, что мышца детрузора становится более чувствительной к холинергической стимуляции, что приводит к увеличению её спонтанной активности. Однако точную конкретную причину в развитии ГАМП идентифицировать очень сложно, поэтому общепризнанной является идиопатическая природа ГАМП [4]. Но причина или, вероятно, даже несколько причин развития ГАМП в каждом конкретном случае всё же есть. И, возможно, одной из самых частых причин являются инфекции нижних мочевых путей (ИНМП).

Поскольку основные симптомы ГАМП связаны с сенсорной дисфункцией, логично предположить, что механизмы, лежащие в основе ГАМП, вероятно, связаны с изменениями возбудимости нейронов и / или чрезмерным возбуждением нейронов во время наполнения мочевого пузыря. Эта гипотеза хорошо подтверждается исследованиями, проведёнными с использованием животных моделей дисфункции мочевого пузыря [5]. Согласно недавним данным, отмечается очень тесная связь между ГАМП и хроническим рецидивирующим циститом [6]. Теория, согласно которой urgency определяется проблемой, связанной с патологическим процессом в уротелии / субуротелии мочевого пузыря, в последние десятилетия стала популярной. Всё больше данных о роли уротелия / субуротелия в иницировании императивных позывов при ГАМП, что свидетельствует в пользу афферентной «уротелиогенной» гипотезы [7]. В настоящее время многочисленные исследования указывают на причастность истинной ИНМП к патогенезу ГАМП у под-

группы пациентов, не восприимчивых к стандартной терапии. Показано, что обнаружение бактериальной инвазии уротелиальных клеток и последующего воспаления являются ключевыми элементами в повышении чувствительности сенсорных нервов, иннервирующих мочевой пузырь, к растяжению мочевого пузыря, что затем вызывает симптомы позывов, частоты мочеиспускания и ноктурии [8].

Выявление механизмов, вызывающих у пациента симптомы ГАМП, может помочь подобрать в каждом конкретном случае эффективную этиотропную и / или патогенетическую терапию. Но у одного пациента в развитии ГАМП может быть задействовано сразу несколько механизмов (например, одновременно и миогенный, и уротелиогенный), в таком случае «идеальным» было бы лечение, направленное на все звенья патогенеза развития заболевания. Учесть их не всегда предоставляется возможным. Известно, что в мочевом пузыре из 14 000 генов повышенную экспрессию имеют 90 генов, кодирующих белки, 61 из них мало изучены в контексте мочевого пузыря, и представляют большой интерес для более углубленных исследований [9].

Новый лекарственный препарат Везуспен®, состоящий из комплекса регуляторных пептидов, выделенных из тканей мочевого пузыря бычков, имеет высокую тканеспецифическую активность и может регулировать физиологические процессы, протекающие как в мышечной ткани, так и в эпителиальной.

Цель исследования: оценить результаты применения препарата Везуспен® при лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом.

Материалы и методы

В проспективном исследовании приняли участие 40 пациенток с установленным и верифицированным диагнозом ГАМП, а также имеющих хронический рецидивирующий цистит. Добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании было получено от каждой женщины, принявшей участие.

Диагноз «Гиперактивный мочевой пузырь» устанавливали на основании жалоб пациенток на императивные позывы к мочеиспусканию, учащённое мочеиспускание

с ургентным недержанием мочи или без него при нормальных показателях общего анализа мочи.

Обязательные критерии постановки диагноза «Хронический рецидивирующий цистит» были следующими: клиническая картина заболевания, наличие не менее трёх обострений цистита в год или двух в течение полугода; лейкоцитурия, положительный тест на нитриты и лейкоцитарную эстеразу в моче.

В исследование включали пациенток, отвечающих следующим критериям:

1. Возраст от 18 до 70 лет.

2. Наличие учащённого мочеиспускания — в среднем не менее 8 раз за сутки в течение трёхдневного ведения дневника мочеиспускания (эпизоды недержания не учитывали в качестве мочеиспускания).

3. Наличие императивных позывов — в среднем не менее 1 эпизода за сутки в течение трёхдневного ведения дневника мочеиспускания (степень 3 или 4 по опроснику представлений пациента о выраженности императивных позывов к мочеиспусканию / Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS)).

4. Наличие рецидивов хронического цистита с частотой не менее трёх эпизодов в год или двух эпизодов за последние 6 месяцев. При этом последнее обострение хронического цистита должно было быть купировано, как минимум, за 2 недели до начала терапии исследуемым препаратом.

5. Диагноз хронический рецидивирующий цистит установлен на фоне ранее установленного и верифицированного диагноза ГАМП.

Пациенток не включали в исследование, если имелось следующее: 1) клинически выраженная обструкция выходного отверстия мочевого пузыря с риском задержки мочеиспускания, значительный объём остаточной мочи (≥ 150 мл); 2) смешанное недержание мочи с преобладанием стрессового компонента; 3) обострение хронического цистита, интерстициальный цистит, любой перенесённый или текущий лучевой цистит, бессимптомная бактериурия; 4) клинические проявления мочекаменной болезни; 5) умеренная или тяжёлая печёночная недостаточность (класс В или С по шкале Чайлда-Пью); 6) клинически выраженные кардиоваскулярные или цереброваскулярные заболевания в течение 6 месяцев до

скрининга, такие как инфаркт миокарда, неконтролируемая стенокардия, выраженная желудочковая аритмия, инсульт и тяжёлая сердечная недостаточность (класс NYHA $\geq$ III); 7) выраженная гипертензия, которая определяется как среднее систолическое артериальное давление в положении сидя ≥ 180 мм рт. ст. и / или среднее диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст.; 8) текущее или перенесённое злокачественное заболевание органов таза; 9) алкогольная и / или наркотическая зависимость текущая или в анамнезе; 10) беременность и кормление грудью; 11) внутрипузырное лечение ботулотоксином, капсаицином в течение последних 12 месяцев.

Относительно сопутствующей терапии по поводу ГАМП и хроническим рецидивирующим циститом было применимо следующее:

1) допускалось применение гормональных препаратов, в том числе местной ГЗТ, профилактическое лечение обострений хронического цистита (например, препаратов клюквы, инстилляции гликозаминогликанами и прочее); при этом терапия должна была быть непрерывной в течение, как минимум, 3 месяцев на день включения в исследование;

2) медикаментозное и немедикаментозное лечение по поводу ГАМП должно было быть отменено как минимум за 28 дней до рандомизации.

Пациентки, удовлетворявшие критериям включения / невключения, в качестве терапии ГАМП получали препарат Везустен® 5 мг внутримышечно 3 раза в неделю, всего 10 доз.

Исследование состояло из трёх этапов:

Период скрининга продолжительностью до 14 дней.

Период оценки эффективности терапии — 42 дня от начала терапии (период терапии (21 день) + дальнейшее наблюдение после окончания терапии (21 день)).

Период наблюдения — 180 дней + 14 дней от завершения лечения.

Скрининг включал сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов малого таза, анализ мочи на беременность, бактериологическое исследование мочи с антибиотикограммой, оценку степени тяжести симптомов ургентности по

шкале PPIUS (Patient Perception of Intensity of Urgency Scale — Восприятие пациентом интенсивности ургентности), подсчёт баллов TUFs (Total Urgency and Frequency Score — Общий суммарный балл частоты и ургентности мочеиспусканий, представляющий собой сумму оценок по шкале PPIUS для всех эпизодов мочеиспусканий за сутки). В качестве исходного уровня PPIUS принимали среднюю оценку в сутки по дневнику мочеиспускания за последние 3 дня, предшествовавшие визиту рандомизации. Отдельно проводили подсчёт частоты мочеиспусканий в дневное время и ночное время (ноктурия), использовали средние показатели за предшествующие рандомизации три дня заполненного дневника мочеиспусканий. Оценку качества жизни проводили с использованием опросника для оценки симптомов ГАМП / OverActive Bladder Questionnaire (OAB-q), состоящего из 33 вопросов, разделённых на две шкалы: качества жизни, связанного с симптомами ГАМП (8 первых вопросов) и качества жизни, связанного с состоянием общего здоровья (25 вопросов). Также фиксировали длительность безрецидивного периода течения хронического цистита до включения в исследование; расчёт производили в неделях между датой последнего рецидива, зафиксированного до включения в исследование, и датой предшествующего ему обострения.

Визит 2 «Визит оценки эффективности терапии» проводили через 3 недели после завершения 3-недельного курса терапии (на 42-е сутки от начала исследования). Диагностические мероприятия включали физикальный осмотр, анализы мочи (общий и бактериологический с определением чувствительности к антибиотикам), оценку симптоматики по шкалам PPIUS, TUFs, оценку качества жизни посредством опросника OAB-q. Дневник мочеиспусканий заполнялся пациентками в течение 3 дней, предшествовавших Визиту 2; для оценки TUFs, частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время подсчитывали среднее значение за 3 дня до визита.

Визит 3 (завершающий) проводили через 180 дней + 14 дней после завершения терапии препаратом Везуспен® для контроля состояния женщин и оценки предполагаемого влияния лечения на течение хронического цистита. Для этого проводи-

ли оценку длительности безрецидивного периода на фоне лечения и после. При этом длительность безрецидивного периода считали в неделях от даты последнего обострения хронического цистита до даты проведения Визита 3. В ходе данного визита также выполняли физикальный осмотр, анализы мочи (общий и бактериологический с определением чувствительности к антибиотикам).

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 ("StatSoft Inc.", Tulsa, OK, USA). Проверку на нормальность распределения проводили с использованием теста Shapiro-Wilk. Описание показателей представлены в виде средних значений (M) с отклонением на величину стандартной ошибки ($\pm SD$). Сравнение количественных показателей внутри групп при наличии нормального распределения проводили с применением параметрических методов с использованием t -критерия Student для парных выборок. Принятый уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин составил $48,12 \pm 16,89$ лет; 23 из них находились в репродуктивном возрасте, 17 — в менопаузе и постменопаузе, средний период отсутствия менструаций составил $15,12 \pm 9,99$ лет. Средняя продолжительность симптомов ГАМП составила $53,2 \pm 17,36$ месяцев.

Оценка тяжести симптомов ГАМП и качества жизни

Шкала PPIUS. Через 3 недели после завершения терапии отмечено статистически значимое снижение степени тяжести симптомов ургентности. Так средний суммарный балл PPIUS до лечения препаратом Везуспен® составлял $2,2 \pm 0,99$ балла, после лечения — $0,95 \pm 1,01$ балла ($p < 0,001$).

Шкала TUFs. Сравнительный анализ суммы баллов шкалы TUFs также продемонстрировал улучшение показателей, оценивающих симптомы ГАМП: средний суммарный балл шкалы TUFs к Визиту 2 снизился с $28,37 \pm 11,56$ до $5,09 \pm 6,43$ баллов ($p < 0,001$).

Частота мочеиспусканий. По результатам анализа измерений частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время, отмечено статистически значимое улучшение показателей к Визиту 2 (через 3 недели

после завершения терапии). Так, среднее количество мочеиспусканий днём до лечения препаратом Везустен® составляло $11,45 \pm 2,20$ эпизодов, после лечения — $8,78 \pm 2,70$ эпизодов ($p < 0,001$). В то время как среднее количество мочеиспусканий ночью до лечения препаратом Везустен® составляло $3,50 \pm 1,84$ эпизодов, после лечения — $1,38 \pm 1,51$ эпизодов ($p < 0,001$). В целом частота мочеиспусканий в ночное время после лечения снизилась более чем

в 2,5 раза, при этом доля пациенток, которые не просыпались ночью для похода в туалет, увеличилась с 10 до 35%.
Опросник OAB-q. Сравнительная оценка общего суммарного балла опросника OAB-q, а также баллов шкалы качества жизни, связанного с симптомами ГАМП, и шкалы качества жизни, связанного со здоровьем представлена в таблице 1 и на рисунке 1. Установлены достоверные различия средних значений баллов.

Таблица 1. Качество жизни пациенток через 42 дня после начала лечения препаратом Везустен® в сравнении с исходным уровнем на основании оценки опросника OAB-q
Table 1. Quality of life assessment of patients 42 days after initiation of Vesusten® treatment compared to the baseline level based on OAB-q assessment

Шкала Scale	Вопрос Item	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	P
M ± SD				
Шкала качества жизни, связанного с симптомами ГАМП Overactive bladder symptom bother subscale	1 – 8	24,78 ± 7,49	15,68 ± 6,36	< 0,001
Шкала качества жизни, связанного со здоровьем Health-Related Quality of Life (HRQoL) subscale	9 – 33	74,00 ± 31,74	57,55 ± 22,11	0,008
Суммарный балл опросника Total scale score	1 – 33	98,78 ± 38,46	73,23 ± 26,97	< 0,001

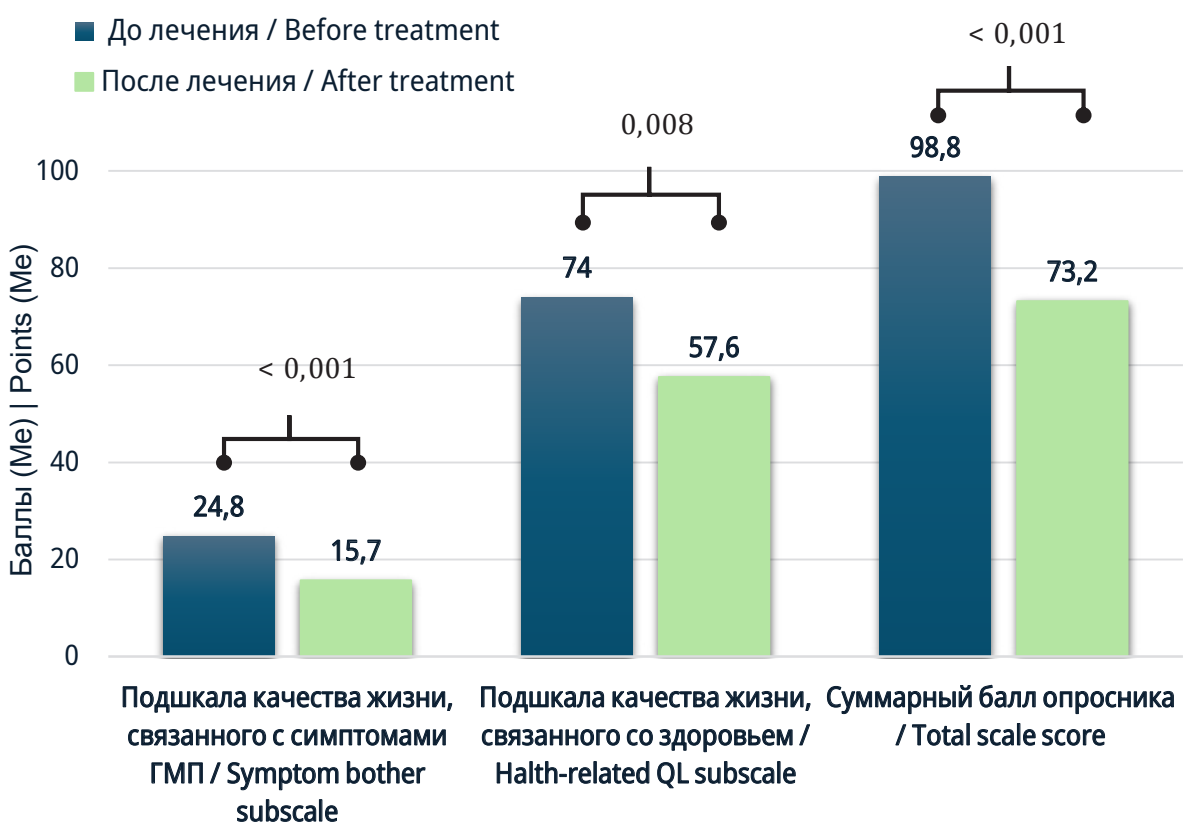


Рисунок 1. Оценка качества жизни пациенток после начала лечения препаратом Везустен® в сравнении с исходным уровнем на основании использования опросника OAB-q ($p < 0,001$)
Figure 1. Quality of life of patients after the initiation of treatment with Vesusten® compared to baseline using the OAB-q questionnaire ($p < 0,001$)

Таблица 2. Качество жизни пациенток через 42 дня после начала лечения препаратом Везу-стен® в сравнении с исходным уровнем на основании оценки шкалы качества жизни, связанно-го с симптомами ГАМП, опросника OAB-q

Table 2. Quality of life assessment of patients 42 days after initiation of Vesusten® treatment compared to the baseline level based on OAB-q assessment

Шкала Scale	До лечения	После лечения	p
	<i>Before treatment</i>	<i>After treatment</i>	
M ± SD			
Частое мочеиспускание в дневное время <i>Frequent urination during the daytime</i>	3,48 ± 1,01	2,30 ± 1,32	< 0,001
Неприятные позывы к мочеиспусканию <i>Uncomfortable urge to urinate</i>	3,33 ± 1,76	2,00 ± 0,99	< 0,001
Внезапный позыв к мочеиспусканию <i>A sudden urge to urinate with little or no warning</i>	3,05 ± 1,15	2,40 ± 1,46	0,030
Случайное выделение небольшого количества мочи <i>Accidental loss of small amounts of urine</i>	1,63 ± 1,01	1,25 ± 0,49	0,037
Мочеиспускание в ночное время <i>Nighttime urination</i>	3,73 ± 1,57	2,10 ± 1,26	< 0,001
Необходимость проснуться ночью из-за потребности в мочеиспускании <i>Waking up at night because you had to urinate</i>	3,83 ± 1,41	2,28 ± 1,41	< 0,001
Неконтролируемые позывы к мочеиспусканию <i>Uncontrollable urge to urinate</i>	3,20 ± 1,79	1,75 ± 0,71	< 0,001
Выделение мочи, связанное с сильным желанием помочиться <i>Urine leakage associated with a strong desire to urinate</i>	2,50 ± 1,36	1,60 ± 0,67	< 0,001

При детальной оценке ответов на вопросы шкалы качества жизни, связанного с симптомами ГАМП, выявлено статистически значимое снижение степени выраженности симптомов ГАМП и улучшение качества жизни пациенток через 21 день после окончания курса лечения препаратом Везуспен® (табл. 2).

Оценка течения хронического рецидивирующего цистита

По результатам сравнительного анализа длительности безрецидивных периодов цистита были выявлены статистически значимые различия (рис. 2). Средняя продолжительность безрецидивного периода, включающего курс лечения Везуспен® и период наблюдения, статистически значимо увеличилась до 42,90 ± 9,64 недель в сравнении с длительностью безрецидивного периода до включения в исследование — 17,96 ± 7,75 недели (p < 0,001).

За весь период участия пациенток в клиническом исследовании обострения хронического цистита отмечены у 8 женщин (20%).

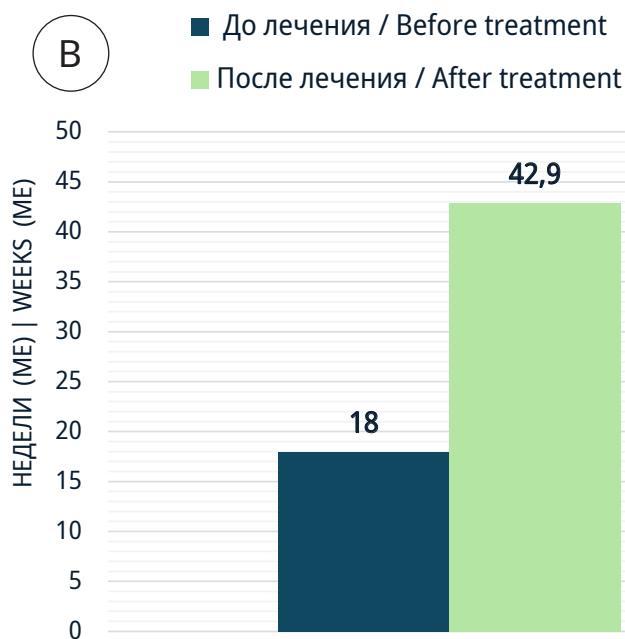
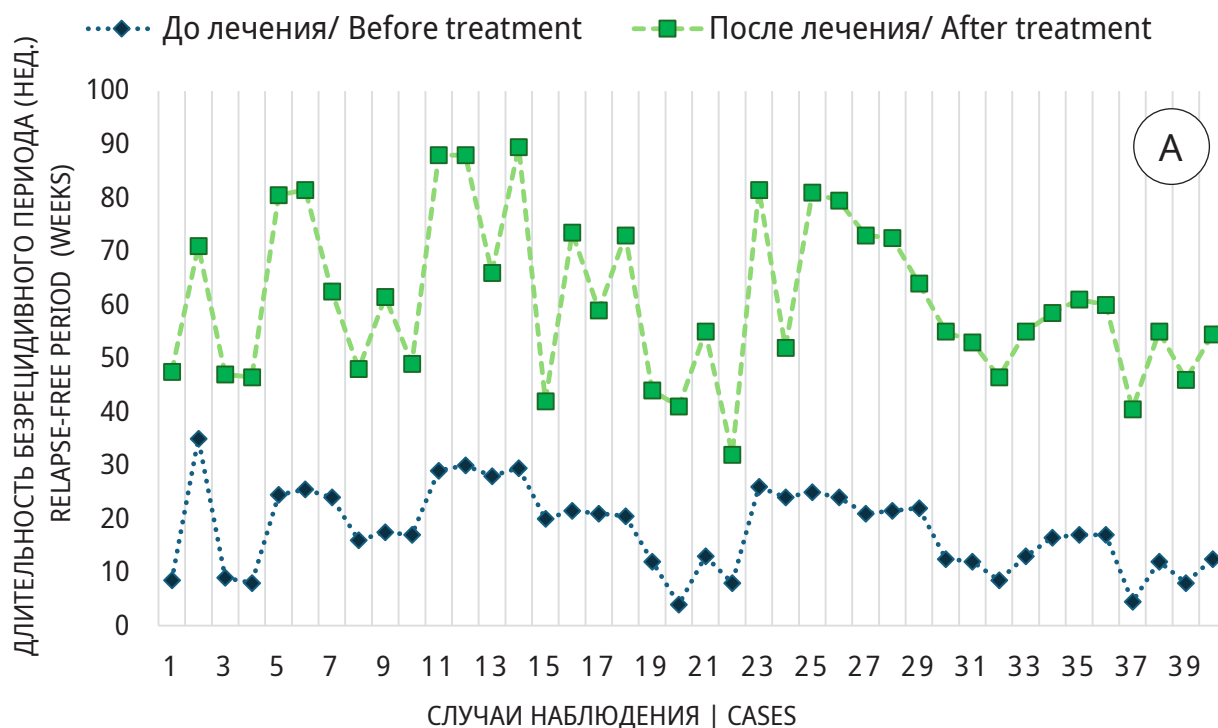
Обсуждение

В исследовании было установлено, что лекарственный препарат на основе регуляторных пептидов Везуспен® при курсовом применении (в дозировке 5 мг 3 раза в не-

делю, курс 10 инъекций) обладает клинической эффективностью, снижая степень тяжести симптоматики ГАМП и значительно повышая уровень качества жизни, связанного как с клиническими проявлениями ГАМП, так и с со здоровьем, в целом. Возможно, улучшение качества жизни пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим циститом на фоне ГАМП, связано и со значительным удлинением безрецидивного периода.

Вероятно, системы нейропептидов / рецепторов нижних мочевых путей являются мишенями для терапевтического воздействия Везуспена®. Многочисленные регуляторные пептиды, такие как вазоактивный кишечный полипептид, полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, пептид, связанный с геном кальцитонина, вещество Р, нейрокинин А, брадикинин и эндотелины, играют важную роль в норме и при патологических процессах, связанных с функционированием уротелия, миоцитов, иннервации мочевого пузыря [10].

С учётом того, что эффект от лечения препаратом оценивался в данном исследовании через 3 недели после окончания терапии, и был достаточно стойким, можно говорить о патогенетическом или этиотропном характере действия препарата Везуспен®.



Ранее проведённые исследования эффективности и безопасности применения Везустена® у пациентов с ГАМП подтверждают это предположение: отмечено улучшение состояния пациентов с продолжающимся нарастанием эффективности в отношении симптоматики через 3 недели после окончания курса терапии. Нарастание эффекта от лечения препаратом может свидетельствовать о возможном запуске каскада регуляторных процессов, которые включают активацию сигнальных путей,

Рисунок 2. Оценка длительности безрецидивного периода течения хронического цистита до лечения и после препаратом Везустен® ($p < 0,001$): А — линейный график безрецидивного течения; В — сравнительная оценка средних значений

Figure 2. Evaluation of recurrence-free length of chronic cystitis before and after treatment with Vesusten® ($p < 0.001$); A — linear graph of relapse-free course; B — comparative assessment of average values

запуск экспрессии генов, необходимых для восстановления нормального протеома, структуры и функции клеток, регуляцию передачи нервно-мышечного сигнала (в качестве важных ко-медиаторов) и паракринную регуляцию органа [11].

В нашем исследовании все пациенты имели хронический воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, проявляющийся рецидивирующим циститом со средней длительностью безрецидивного периода $17,96 \pm 7,75$ недель до включения в исследование. Такие частые обострения могут быть связаны с дефицитом барьерной функции зонтичных клеток и / или нарушением регенеративной способности эпителия мочевого пузыря, вследствие хронического субуротелиального воспаления, активации и усиления апоптоза уротелиальных клеток, ингибирования пролифе-

рации базальных клеток и созревание апикальных клеток [12].

Хронический воспалительный процесс в субуротелиальном пространстве может лежать в основе развития симптомов ГАМП [13]. Есть все основания предполагать, что регуляторные пептиды в составе препарата Везуспен®, способствуют восстановлению функции уротелиального барьера, нормализуют базальную пролиферацию и созревание эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря. Повышенная регенеративная активность уротелия способствует эрадикации возбудителей из слизистой мочевого пузыря, купированию хронического воспалительного процесса. Совместное применение Везуспена® с препаратами, входящими в стандартную терапию хронического цистита, потенцирует их действие, особенно в отношении профилактики развития рецидивов.

С учётом того, что период наблюдения в нашем исследовании был ограничен шестью месяцами, безусловно, требуется дальнейшее продолжение наблюдения пациенток с целью оценки длительности

безрецидивного периода, изучения причин возникновения обострения цистита в каждом конкретном случае.

Заключение

Результаты исследования показали, что препарат Везуспен® является эффективным средством лечения ГАМП на фоне хронического рецидивирующего цистита. Курсовое применение лекарственного препарата Везуспен® улучшает состояние данной группы пациенток, снижая степень тяжести симптоматики ГАМП и значительно повышая уровень качества жизни, связанного как с клиническими проявлениями ГАМП, так и с со здоровьем, в целом.

Учитывая стойкий эффект препарата не только в отношении симптоматики ГАМП и качества жизни пациенток, но также его влияние на удлинение безрецидивного периода течения хронического цистита в 2,4 раза, на наш взгляд, препарат Везуспен® может быть рассмотрен для применения в качестве лечения женщин с хроническими рецидивирующими циститами.

Список литературы | References

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5-26. DOI: 10.1007/s00192-009-0976-9
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-1314; discussion 1314-1315. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
3. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*. 2019;202(3):558-563. DOI: 10.1097/JU.0000000000000309
4. Ковалев Г.В., Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Зайцева А.О., Бородулина И.В., Мусиенко П.Е. Трансвертебральная магнитная нейромодуляция как метод лечения гиперактивности мочевого пузыря: 6 месяцев наблюдения. *Вестник урологии*. 2020;8(4):62-71. Kovalev G.V., Shkarupa D.D., Kubin N.D., Zaitseva A.O., Borodulina I.V., Musienko P.E. Transvertebral magnetic neuromodulation for the treatment of overactive bladder: 6 months follow-up. *Urology Herald*. 2020;8(4):62-71. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-62-71
5. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, Tyagi P. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. *Korean J Urol*. 2014;55(2):81-90. DOI: 10.4111/kju.2014.55.2.81
6. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J*. 2015;26(6):795-804. DOI: 10.1007/s00192-014-2569-5
7. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, Amarengo G, Gamé X, Kirby R, Van Der Aa F, Cornu JN. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*. 2019;75(6):988-1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
8. Mansfield KJ, Chen Z, Moore KH, Grundy L. Urinary Tract Infection in Overactive Bladder: An Update on Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2022;13:886782. DOI: 10.3389/fphys.2022.886782
9. Habuka M, Fagerberg L, Hallström BM, Pontén F, Yamamoto T, Uhlen M. The Urinary Bladder Transcriptome and Proteome Defined by Transcriptomics and Antibody-Based Profiling. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145301. DOI: 10.1371/journal.pone.0145301
10. Arms L, Vizzard MA. Neuropeptides in lower urinary tract function. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(202):395-423. DOI: 10.1007/978-3-642-16499-6_19
11. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х., Лерман Д.М., Гомберг В.Г., Богдан Е.Н., Щукин В.Л., Чибиров К.Х., Гелашвили В.В., Гураль А.К., Кешишев Н.Г., Старосельская М.А., Бастрикова Н.А. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациенток с гиперактивным мочевым. *Урология*. 2022;(3):42-51. Pushkar D.Yu., Kupriyanov Y.A., Gamidov S.I., Krivoborodov G.G., Spivak L.G., Al-Shukri S.Kh., Lerman D.M., Gomberg V.G., Bogdan E.N., Shchukin V.L., Chibirov K.H., Gelashvili V.V., Gural A.K., Keshishchev N.G., Staroselskaia M.A., Bastrokova N.A. Safety and efficiency of Vesu-

ten® for patients with overactive bladder. *Urologiia*. 2022;3:42-51. (In Russian).

DOI: 10.18565/urology.2022.3.42-51

12. Chuang FC, Kuo HC. Increased urothelial cell apoptosis and chronic inflammation are associated with recurrent urinary tract infection in women. *PLoS One*. 2013;8(5):e63760.

DOI: 10.1371/journal.pone.0063760

13. Ke QS, Lee CL, Kuo HC. Recurrent urinary tract infection in women and overactive bladder - Is there a relationship? *Tzu Chi Med J*. 2020;33(1):13-21.

DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_38_20

Сведения об авторах

Наталья Геннадиевна Галкина — канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-8548-2288>

natalya-galkina@mail.ru

Алексей Викторович Галкин

<https://orcid.org/0000-0003-4682-2969>

galkin81@inbox.ru

Information about the authors

Natalia G. Galkina — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0001-8548-2288>

natalya-galkina@mail.ru

Alexey V. Galkin

<https://orcid.org/0000-0003-4682-2969>

galkin81@inbox.ru