

О.Б.ЛОРАН, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,
Л.А.СИНЯКОВА, д.м.н., профессор, И.В.КОСОВА, к.м.н., РМАПО, Москва

Медикаментозное лечение интерстициального цистита

Интерстициальный цистит (ИЦ) — это клинический синдром, основными симптомами которого являются хроническая тазовая боль, учащенное болезненное мочеиспускание, императивные позывы, никтурия при наличии стерильного посева мочи. В большинстве случаев, при отсутствии характерной для этого заболевания Гунеровской язвы, это диагноз исключения.

Учитывая трудность и неоднозначность диагностических критериев, проведение эпидемиологических исследований крайне затруднено. В Финляндии в 1975 г., по данным Oravisto, заболеваемость ИЦ у женщин составила 18,1 случаев на 100 000, суммарная заболеваемость мужчин и женщин — 10,6 на 100 000. В 10% случаев ИЦ характеризовался тяжелым течением [1]. В 1989 г. в США провели популяционное исследование, в ходе которого было выявлено 43500 больных с подтвержденным диагнозом ИЦ. В 1990 г. Held выявил 36,6 случаев заболеваемости ИЦ на 100 000 [2]. В 1995 г. в Нидерландах выявлено от 8 до 16 случаев на 100 000 [3]. Вместе с тем данные о распространенности ИЦ в нашей стране отсутствуют [4].

■ **Нарушения мочеиспускания, боли в области малого таза при ИЦ приводят к социальной дезадаптации больных.**

Нарушения мочеиспускания, боли в области малого таза, учащенное мочеиспускание (до 100 раз в сутки без наличия инконтиненции) — эти симптомы сохраняются и в ночное время, что приводит к социальной дезадаптации больных: 60% больных избегают сексуальных отношений, количество самоубийств у этих пациентов в 2 раза выше, чем в популяции [5].

Интерстициальный цистит является одной из причин хронической тазовой боли у женщин [6] и хронического абактериального простатита или простатодинии у мужчин.

В настоящее время принята многофакторная теория изменений стенки мочевого пузыря у больных ИЦ, которые включают в себя изменения поверхности уротелия (GAG) и экстрацеллюлярного матрикса, увеличение проницаемости уротелия, влияние тучных клеток и изменение афферентной иннервации стенки мочевого пузыря (нейроиммунный механизм).

Основные этапы диагностики ИЦ включают: анализ жалоб пациента (в т.ч. с использованием раз-

личных видов опросников) и данных осмотра, проведение цистоскопии, уродинамических исследований, исключение других заболеваний нижних мочевых путей, протекающих со сходной клинической симптоматикой [7].

В 1987 г. в National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) были разработаны основные критерии диагностики ИЦ (табл. 1) [8].

Установить диагноз ИЦ достаточно сложно в связи с интермиттирующим и прогрессивным нарастанием симптоматики, а также с неспецифичностью симптомов, которые могут быть обусловлены и другими гинекологическими и урологическими заболеваниями [9]. Характеристика симптомов представлена в таблице 2.

К факторам риска развития ИЦ относятся: гинекологические, акушерские, хирургические вмешательства, спастический колит, синдром раздраженной толстой кишки, ревматоидный артрит, астма, аллергические реакции на медикаменты, аутоиммунные и некоторые другие заболевания.

Таким образом, несмотря на многообразие теорий развития ИЦ: нарушение проницаемости клеток уротелия, аутоиммунных механизмов, генетическая предрасположенность, нейрогенные и гормональные факторы или воздействие токсических агентов — этиология и патогенез заболевания остаются неизвестными. В связи с этим лечение данной категории больных — сложная задача. Из множества препаратов, применяемых для лечения ИЦ, ни один не имеет 100% эффективности.

По механизму действия основные виды неоперативного лечения ИЦ могут быть разделены на три категории [4]:

1. Лекарства, которые прямо или косвенно изменяют нервную функцию: наркотические или ненаркотические анальгетики, антидепрессанты, антигистаминные, противовоспалительные, антихолинергические средства, спазмолитики.

Таблица 1. Критерии NIH/NIDDK диагностики интерстициального цистита

Критерии исключения	Позитивные факторы	Критерии включения
Возраст < 18 лет	1. Боль в мочевом пузыре при его наполнении, стихающая при мочеиспускании	Наличие Гуннеровской язвы в мочевом пузыре
Опухоль мочевого пузыря	2. Постоянные боли в проекции малого таза, над лоном, в промежности, влагалище, уретре	
Камни мочеточника, мочевого пузыря	3. Цистометрическая емкость мочевого пузыря < 350 мл, отсутствие нестабильности детрузора	
Туберкулезный цистит	4. Гломеруляции при цистоскопии	
Бактериальный цистит		
Постлучевой цистит		
Вагиниты		
Опухоли гениталий		
Генитальный герпес		
Дивертикул уретры		
Частота мочеиспусканий < 5/ч		
Никтурия < 2 раз		
Продолжительность заболевания < 12 мес.		

2. Цистодеструктивные методики, разрушающие зонтичные клетки мочевого пузыря и приводящие к ремиссии после их регенерации. К этим видам лечения относятся гидробужирование мочевого пузыря, инстилляции диметилсульфоксида, хлорпактина, нитрата серебра.

3. Цитопротективные методики, защищающие и восстанавливающие слой муцина в мочевом пузыре. К этим препаратам относятся полисахариды — такие как гепарин, пентозан полисульфат (PPS) и гиалуроновая кислота.

Препараты, используемые для медикаментозной терапии, с учетом уровня доказательности (приложение 1), представлены в таблице 3.

Гистамин — это вещество, которое высвобождается тучными клетками и индуцирует развитие боли, вазодилатации и гиперемии. Принято считать, что инфильтрация тучными клетками и их активация является одним из многочисленных звеньев патогенеза развития ИЦ [10,11]. Эта теория и послужила обоснованием применения антигистаминных препаратов в лечении ИЦ.

Гидроксизин — это антагонист трициклического пиперазингистаминового 1 рецептора. Theoharides Т.С. и соавт. впервые указали на эффективность его применения в дозе 25—75 мг в день у 37 из 40 больных ИЦ [12]. В другом исследовании была указана эффективность применения этого препарата ежедневно в течение 3 мес. примерно у 40% больных [13]. Исследование Interstitial Cystitis Clinical Trials Group показало с высокой степенью доказательности неэффективность монотерапии

ИЦ является одной из причин хронической тазовой боли у женщин и хронического абактериального простатита у мужчин.

Таблица 2. Характеристика основных симптомов интерстициального цистита [4]

Симптомы	≤ 5 лет, в %	5–10 лет, в %	10–15 лет, в %	≥ 15 лет, в %
Императивные позывы	91,2	92,8	96,0	99,2
Поллакиурия	84,0	93,6	94,4	96,2
Тазовая боль	67,2	73,6	77,6	80,8
Давление над лоном	57,6	58,4	60,0	74,4
Спазмы мочевого пузыря	51,2	56,8	60,8	78,4
Жжение в мочевом пузыре	53,6	55,2	64,8	69,6
Боли при coitus	70,4	68,0	68,8	54,4
Боли, нарушающие сон	44,8	57,6	55,2	59,2
Число мочеиспусканий в сутки	19,4	26,8	49,6	88,9
Интервал между микциями днем, ч	1,2	0,9	0,5	0,3

Hydroxyzine в лечении больных ИЦ. В исследование были включены 121 пациентки, которые получали плацебо, гидроксизин, PPS или сочетание гидроксизина с PPS. Эффективность применения препарата по сравнению с плацебо составила 31 и 20% соответственно [14]. Отсутствие рандомизированных исследований с включением как минимум 1000 больных не позволяет с достоверной уверенностью доказать, что препарат неэффективен, и в то же время редукция симптомов менее чем у 50% больных указывает на минимальную эффективность препарата.

Циметидин — гистамин-2 антагонист. Клиническая эффективность препарата (400 мг x 2 раза в сутки) была доказана в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом проспективном исследовании у 34 больных с неязвенной формой ИЦ [15]. Получено достоверное снижение симптоматики в группе пациентов, получавших лечение (с 19,7 до 11,3), по сравнению с плацебо (19,4 до 18,7). Боль над лоном и никтурия оказались симптомами, по которым у большинства больных наступила регрессия.

Следует отметить, что при повторной биопсии до и после лечения антигистаминными препаратами изменений слизистой мочевого пузыря выявлено не было, поэтому механизм эффективности этих препаратов остается неясным [16].

Амитриптилин (элавил, эндеп) — трициклический антидепрессант, оказывает влияние на центральную и периферическую антихолинергическую активность, обладает антигистаминовым, седативным эффектом, ингибирует обратный захват серотонина и норэпинефрина.

В 1989 г. Hanno et al. впервые указали на эффективность амитриптилина у больных с наличием болей над лоном и частым мочеиспусканием [17]. В настоящее время безопасность и эффективность применения препарата в течение 4 мес. в дозе 25—100 мг доказана в двойном слепом рандомизированном

плацебо-контролируемом проспективном исследовании. В исследование были включены 5 групп больных, при этом снижение симптоматики с 26,9 до 18,5 баллов наблюдалось у больных, получавших препарат, и с 27,6 до 24,1 — в группе плацебо ($p=0,005$). Боль и urgency значительно снизились в лечебной группе, емкость мочевого пузыря увеличилась незначительно, но в группе у больных, получавших препарат, больше по сравнению с плацебо [18]. Через 19 мес. после окончания лечения сохранялся хороший ответ на применение препарата [19]. Амитриптилин обладает выраженным анальгезирующим эффектом в рекомендуемой дозировке 75 мг (25 мг до 100 мг). Эта доза ниже, чем та, которая применяется при лечении депрессии (150—300 мг). Регресс симптоматики развивается достаточно быстро: от 1 до 7 дней после начала приема препарата. Применение дозы более 100 мг ассоциировано с риском развития внезапной коронарной смерти [20].

L-аргинин — субстрат для окислительных процессов, существовало мнение, что применение этого препарата приведет к улучшению симптомов ИЦ. Оксид азота усиливает релаксацию гладкой мускулатуры, в связи с чем было выявлено снижение окислительных процессов у больных с ИЦ. Были проведены два двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых проспективных исследования использования L-аргинина в дозе от 1,5 г до 2,4 г ежедневно в течение 3 мес. и плацебо [21, 22]. При этом не было выявлено достоверных различий в симптоматике в лечебной и контрольной группах, поэтому применение препарата в лечении больных с ИЦ не рекомендовано.

Пентозанполисульфат (эльмирон) PPS — это синтетический мукополисахарид, который выпускается в форме для перорального приема, его действие заключается в коррекции дефектов глюкозаминогликанового слоя. Применяется в дозе 100 мг в день. Было проведено 6 двойных слепых плацебо-

Таблица 3. Препараты, используемые для терапии ИЦ, по уровню доказательности, эффективности [7]

Препарат	Уровень доказательности	Рекомендации	Рекомендации: использовать (+) / не использовать (-)
Циметидин	1 (эффективен)	B	(+)
Амитриптилин	1 (эффективен)	B	(+)
Пентозанполисульфат	Противоречивые данные, рекомендаций нет (D)		
Гидроксизин	1 (особой эффективности не выявлено)	B	(-)
L-аргинин	1 (особой эффективности не выявлено)	A	(-)

контролируемых исследований эффективности PPS в лечении ИЦ. Parsons и Muholland [24] провели лечение пентозанполисульфатом 62 больных с ИЦ в дозе 300–400 мг в течение более 4 мес. и получили улучшение симптоматики у более 50% пациентов. Эти же авторы провели повторное исследование: применяли препарат в дозе 300 мг в течение 3 мес., при этом улучшение симптоматики наблюдалось только у 28% пациентов, получавших препарат и у 13% — плацебо [25]. Авторы третьего исследования (применение препарата в дозе 300 мг в течение 3 мес.) указывают, что эльмирон улучшает симптоматику, связанную с болью, urgenностью, учащенным мочеиспусканием, но не влияет на никтурию [26]. Позже Nickel и соавт., применяя различные дозировки препарата, доказали, что увеличение дозировки не приводит к более значимому улучшению качества жизни больного, но определенное значение имеет длительность применения [27]. В сравнительном исследовании PPS, гидроксизина и плацебо авторы получили менее обнадеживающие данные: 34% в группе пентозансульфата по сравнению с 18% в группе плацебо. Наилучшие результаты были получены при применении обоих препаратов в сочетании — 40% [14].

Несмотря на ряд проведенных исследований, высокую степень доказательности имеет исследование Holm-Bentzen (1987), при котором не было зарегистрировано статистически значимых отличий в эффективности исследуемого препарата и плацебо [28].

Побочные эффекты применения PPS в дозе 100 мг 3 раза в день встречаются достаточно редко и составляют менее 4% [29], проявляются чаще всего в виде обратимой алопеции, диареи, тошноты и сыпи. Очень редко встречаются кровотечения [30]. Учитывая, что препарат усиливает пролиферацию клеток рака молочной железы MCF-7 *in vitro*, его следует с осторожностью назначать пациенткам с высоким риском развития рака груди и женщинам в пре-

менопаузальном возрасте [31]. Таким образом, данные использования аналогов мукополисахаридного слоя весьма противоречивы, применение препарата находится в группе D, поэтому необходимы рандомизированные исследования высокой степени доказательности.

К другим препаратам для перорального приема, когда-либо использованных в лечении ИЦ, относятся: нифедипин, мизопростол, метотрексат, монтелукаст, преднизолон, циклоспорин А. Однако их эффективность статистически не доказана, т.к. группы пациентов были относительно невелики (от 9 до 37 больных) [32–40].

ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ТЕРАПИЯ

Суммарные данные об эффективности внутрипузырной терапии представлены в *таблице 4*.

Эффективность гидробуживания при ИЦ была описана ранее, его действие основывалось на ишемическом некрозе нервных сенсорных окончаний в стенке мочевого пузыря, увеличении уровня гепарин-связанного фактора роста и изменении микроциркуляризации [41, 42].

Наибольшая группа пациентов (65 больных) перенесла гидробуживание у Glemain и соавт. [43]. Буживание проводилось под эпидуральной анестезией в течение 3 ч с небольшими перерывами. Эффективность метода при ретроспективном анализе составила 37,7% через 6 мес., 21,9% — через 1 год. При проспективной части исследования эффективность составила 60% через 6 мес. и 43,3% — через 1 год. Результаты гидробуживания у пациентов с первоначальной емкостью мочевого пузыря более 150 мл были лучше. Уровень доказательности метода 4, С.

Действие диметилсульфоксида (ДМСО) основано на повышении мембранной проницаемости, усилении абсорбции лекарственного препарата, противовоспалительном и анальгезирующем действии, способствовали диссоциации коллагена, расслабле-

Таблица 4. Препараты, используемые для внутрипузырной терапии ИЦ по уровню доказательности, эффективности [7]

Препарат	Уровень доказательности	Рекомендации	Рекомендации: использовать (+) / не использовать (-)
Гидробуживание	4	С	(+)
Диметилсульфоксид (ДМСО)	1	В	(+)
Гепарин (как монотерапия после проведенного лечения ДМСО)	4, 1	С, В	(+), (+)
БЦЖ	1 (не эффективна)	А	(-)
Гиалуриновая кислота	4	С	(+)
Клорпацетин	4	С	(+)
Резиниферотоксин	1 (не эффективна)	В	(-)
Ботулиновый токсин-А	4	С	(+)

нии мышечной стенки, выбросу гистамина тучными клетками.

Было проведено 3 исследования, при которых выявлено уменьшение симптоматики у 50–70% больных при использовании ДМСО в 50% концентрации [44]. Sant [45] наблюдал 22 пациента, у 40% больных после проведения 4 курсов терапии имел место рецидив. Perez-Marrero и соавт. [46] в плацебо-контролируемом исследовании подтвердили эффективность внутрипузырного введения ДМСО у 33 больных (93%) по сравнению с плацебо (35%). Данные подтверждены уродинамическими исследованиями, опросниками, дневниками мочеиспусканий. Однако после проведения 4 курсов терапии частота рецидива симптомов составила 59%.

Для снижения риска рецидива эти же авторы [47] провели работу, в которой часть пациентов получали внутрипузырно гепарин в дозе 10000 ЕД каждый месяц после курса ДМСО, а другая группа получала только ДМСО. Таким образом, авторам удалось добиться снижения процента рецидивов до 20% случаев в группе пациентов, получавших гепарин, по сравнению с 52% в группе монотерапии ДМСО. Уровень доказательности 1В (см. ниже), уровень рекомендательности В.

Учитывая, что повреждение гликозаминогликанового слоя является одним из факторов развития ИЦ, гепарин применяется как структура, являющаяся

аналогом мукополисахаридного слоя [48]. Кроме того, гепарин обладает противовоспалительным эффектом, ингибирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов и гладкой мускулатуры. Parsons [49] и соавт. указывают на эффективность введения 10000 ЕД гепарина 3 раза в неделю в течение 3 мес. У 56% больных ремиссия сохранялась в течение 6 мес. Авторы делают вывод о том, что более чем у 50% больных ремиссия сохранялась до 1 года. Другие авторы получили сходные результаты [50].

Как было указано выше, применение гепарина после курса внутрипузырного введения ДМСО является эффективным методом лечения. Уровень доказательности 1В, уровень рекомендательности С.

Хорошие результаты были получены при применении внутрипузырного введения гепарина с гидрокортизоном в сочетании с оксibuтинином и толтероидом. Эффективность метода составила 73% [51]. Монотерапия гепарином менее эффективна, уровень доказательности 4, уровень рекомендательности С.

Патогенетическое обоснование применения ВЦЖ включает иммунную дисрегуляцию с возможным развитием дисбаланса между Th₁ и Th₂. Внутрипузырное введение БЦЖ является методом иммунотерапии поверхностного рака мочевого пузыря.

Peters и соавт. провели рандомизированное проспективное исследование у 30 больных, которым

Таблица 5. Препараты, используемые для мультимодальной внутрипузырной терапии ИЦ по уровню доказательности, эффективности [7]

Препарат	Механизм действия	N	Период наблюдения (мес.)	Результаты	Уровень доказательности	Рекомендации: использовать (+), не использовать (-)
Доксепин 75 мг + пироксикам 40 мг Oral, С [71]	Антидепрессант + противовоспалительное	37	3	26 — ремиссия, 6 — улучшение ≥ 80%, релапс симптомов после прекращения приема	4 открытое исследование	С (+)
PPS + гидроксизин Oral, С [14]	Протектор гликозаминогликанового слоя + антигистаминный препарат	121	18	Эффективность метода 40%, NS	5 RCT	D (-)
DMSO + гепарин (внутрипузырно) [47]	Повышение проникновения гепарина в стенку	50	12	20% релапс при введении DMSO + Heparin по сравнению с 52% только DMSO	1 RCT	B (+)
Гепарин (внутрипузырно) + нейромодуляция [72]	Повышение проникновения гепарина в стенку, нейромодуляция воздействует на рефлексы мочеиспускания	10	13	Значительное улучшение по шкале симптомов, увеличение максимальной функциональной емкости мочевого пузыря	4 открытое исследование	С (+)
Метилпреднизолон+ DMSO + гепарин (внутрипузырно) [73]	Иммуномодулятор + нейромодулятор, протектор гликозаминогликанового слоя	25	12	У 23 ремиссия симптомов, в среднем в течение 8,1 мес.	4 открытое исследование	С (+)

Примечание. Исследование: Ns — клинически не значимо, С — продолжается, RCT — рандомизированное, контролируемое.

еженедельно проводились инстилляции БЦЖ или плацебо в течение 6 нед. Среднее время наблюдения составило 8 мес. Эффективность использования БЦЖ-терапии составила 60% по сравнению с плацебо — 27%, однако разница статистически недостоверна. Наибольшее время наблюдения составило 27 мес., при этом у 89% больных из числа положительно ответивших на терапию сохранялась стойкая ремиссия [52].

Peeker и соавт. [53] провели проспективное двойное слепое сравнительное исследование БЦЖ и ДМСО. Ни у одного из 21 пациента не было улучшения максимальной функциональной емкости. Количество мочеиспусканий уменьшилось после введения ДМСО, но только у пациентов с неязвенной формой, чего не было отмечено после введения БЦЖ. Боль уменьшилась у пациентов как с язвенной, так и с неязвенной формой, но только после введения ДМСО.

В исследовании ICCTG продемонстрированы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования внутрипузырного введения БЦЖ для лечения рефрактерного интерстициального цистита [54], в которое были включены 265 пациентов. Положительный ответ на введение БЦЖ составил 21%, на введение плацебо — 12%. Тем не менее разница статистически недостоверна. Это крупное исследование указывает, что применять БЦЖ в лечении интерстициального цистита с умеренной и выраженной симптоматикой нецелесообразно.

Несмотря на то что Peters и соавт. [52,55] указывают на эффективность БЦЖ-терапии, данные его статически недостоверны (уровень доказательности 5). И наоборот, авторы ICCTG с высокой степенью достоверности указывают на неэффективность применения внутрипузырного введения БЦЖ (уровень доказательности 1B) [7].

Гиалуроновая кислота — компонент гликозаминогликанового слоя, который находится в высоких концентрациях в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря и предназначен для защиты стенки мочевого пузыря от раздражающих компонентов мочи. Кроме того, гиалуроновая кислота связывает свободные радикалы и выступает в качестве иммуномодулятора.

Morales и соавт. [56] исследовали эффективность внутрипузырного введения гиалуроновой кислоты 1 раз в неделю в дозе 40 мг в течение 4 нед. Улучшение определялось как снижение выраженности симптомов более чем на 50%. Эффективность использования возросла с 56% после 4 нед. введения до 71% после 12 нед. Эффект сохранялся в течение 20 нед. Признаков токсичности препарата выявлено не было.

Nordling [57,58] предпринял проспективное нерандомизированное исследование эффективности

гиалуроновой кислоты с последующим 3-летним наблюдением у 20 больных с ИЦ. Лечение проводилось 1 раз в неделю в дозе 40 мг гиалуроновой кислоты в течение 1, 2, и 3 мес. После окончания этого этапа 11 пациентам было продолжено лечение. У 7 из них курс был продолжен до 37 мес., при этом признаков рецидива выявлено не было. Уровень доказательности 4, С.

Sodium oxychlorosene (хлорпактин) — дериват гипохлорной кислоты, действие которого обусловлено ее окисляющими свойствами. Введение препарата проводится под общим обезболиванием, т.к. внутрипузырная инстиляция болезненна. Наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса является противопоказанием из-за высокого риска развития фиброза мочеточника. Необходимо также защищать зону промежности и интроитуса от контакта с хлорпактином.

Messing и Stamey [59] провели лечение 52 больных путем введения 0,4% р-ра хлорпактина под давлением 10 см водного столба с перерывом 1 мес. Эффективность метода (улучшение симптоматики в течение более 6 мес.) составила 72%. Sant и LaRock [60] доложили о 50–60% улучшении симптоматики у 60 пациентов.

Необходимо помнить о том, что при недавно проведенных исследованиях в биопсийном материале стенки мочевого пузыря больных ИЦ не было выявлено бактериальных и вирусных агентов [61]. Уровень доказательности 4, С.

Резиниферотоксин (RTX) — это ванелоидный нейротоксин. Препарат может быть эффективен при лечении больных ИЦ за счет повреждающего воздействия на С-волокна мочевого пузыря, которые переносят болевой стимул и приводят к развитию учащенного мочеиспускания и ургентности. Lazzigi и соавт. [62] опубликовали пилотное исследование применения RTX у 5 больных с хорошими результатами. Раупе и соавт. провели мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для определения эффективности и безопасности однократного введения препарата при лечении больных ИЦ [63]. В отличие от Lazzigi, при этом исследовании не было выявлено различий между лечебными группами (10, 50 и 100 мг RTX) по сравнению с плацебо. Кроме того, было указано на появление дозозависимой болезненности в области мочевого пузыря при инстиляции RTX, что подтверждено другими авторами [64]. Первый уровень доказательности указывает на неэффективность однократного внутрипузырного введения RTX.

■ Из множества препаратов, применяемых для лечения ИЦ, ни один не имеет 100% эффективности.

Ботулинический токсин (ВТА) ингибирует выброс ацетилхолина в пресинаптических нейромускулярных соединениях [65]. Известен также антионцицептивный эффект ВТА [66]. Schurch и соавт. [67] впервые продемонстрировали эффективность и безопасность инъекций ВТА для лечения нейрогенной инконтиненции. Smith и соавт. впервые описали внутридвурзорную инъекцию ВТА для лечения больных ИЦ [68]. Из 30 больных у 9 наступило улучшение симптоматики в первую неделю после применения препарата в дозе 100—200 ЕД. Симптоматика улучшилась на 71%. Согласно заполненным опросникам VAS, количество дневных мочеиспусканий, никтурия и боли уменьшились на 44, 45 и 79% соответственно. Позыв к мочеиспусканию и максимальная цистометрическая емкость увеличились на 58 и 57% соответственно.

И наоборот, Rackley и соавт. указывают на отсутствие изменений клинической симптоматики при введении ботулотоксина [69]. Таким образом, применение ВТА в лечении ИЦ может быть рекомендо-

вано только после проведения контролируемых клинических исследований.

В последнее время внутривезикулярное применение оксибутинина в дозе 10 мг показало свою эффективность, однако требуется проведение дальнейших исследований [70].

Учитывая многофакторную этиологию развития ИЦ, ряд авторов предлагают применять мультимодальную терапию, рассчитывая на синергизм эффектов и лучшие клинические результаты. Данные представлены в *таблице 5*.

Таким образом, несмотря на многообразие препаратов, применяемых в лечении ИЦ, ни один из них не является полностью эффективным. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для решения вопроса о целесообразности использования того или иного метода лечения. В 1969 г. Hanash и Pool так высказались об ИЦ: «...причина неизвестна, диагноз труден, а лечение паллиативное, эффект непродолжителен».

■ **Одна из гипотез, касающихся развития ИЦ, заключается в повреждении гликозаминогликанового слоя и диффузии повреждающих агентов в стенку мочевого пузыря [23].**



Приложение 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций

Рейтинговая система подразделения клинических исследований и вытекающих из них выводов на несколько групп. Уровней доказательности исследования может быть несколько (от 3 до 5—7. Ниже только 3 категории), их обозначают латинскими цифрами, чем меньше цифра, тем большую достоверность имеют данные исследования.

— К категории I относятся хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, контролируемые исследования, данные мета-анализов или систематических обзоров.

— К категории II относятся когортные исследования и исследования типа случай-контроль.

— К категории III принято относить неконтролируемые исследования и консенсусы специалистов.

Практические рекомендации по диагностике и лечению опираются как на данные исследований, так и на экстраполяции этих данных. С учетом этого обстоятельства рекомендации подразделяются на 3—5 уровней. Ниже только 4 уровня, которые принято обозначать латинскими буквами — A, B, C, D.

Рекомендации уровня A базируются на результатах исследований, относимых к I категории доказательности, и отличаются наиболее высоким уровнем достоверности.

Достоверность рекомендаций уровня B также довольно высока — при их формулировании используются материалы исследований II категории или экстраполяции исследований I категории доказательности.

Рекомендации уровня C строятся на основании неконтролируемых исследований и консенсусов специалистов (III категории доказательности) или содержат экстраполяции рекомендаций I и II категории.

К рекомендациям уровня D относят одну или более публикаций, основанных на 5 уровне доказательности или противоречивых данных, подтвержденных в исследованиях, соответствующих уровням доказательности от 1 до 4.

УРОВЕНЬ / ТЕРАПИЯ / ПРОФИЛАКТИКА, ЭТИОЛОГИЯ / РИСК

1a — Систематические Обзоры (мета-анализ), Рандомизированные Контролируемые Клинические Испытания (РКИ)

1b — Отдельные РКИ (с узким Доверительным Интервалом, низкий альфа- и бета-риск), обычно более 20 больных/1 группу

1c — РКИ с более высоким альфа- и бета-риском, обычно менее 20 больных/1 группа

2a — Высокого качества когортные проспективные исследования, Систематические Обзоры Когортных Исследований (серии, когорты из одного исследовательского центра с предложенной тактикой)

2b — Отдельные Когортные испытания высокого качества

3a — Высококачественные ретроспективные исследования Случай-контроль, включающих группы пациентов, рандомизированных по полу, возрасту и т.д., страдающих одним и тем же заболеванием, и контрольную группу из общей популяции.

3b — Отдельные высококачественные ретроспективные исследования Случай-контроль, или когортные исследования низшего уровня, где когорты подобраны в разное время и из разных исследовательских центров.

4 — Высококачественные исследования, где группы пациентов с одинаковыми заболеваниями, получавших одинаковое лечение, изучались без контрольной группы. Или исследования более низкого уровня, где общей и контрольной группам проведено лечение в разное время или в разных центрах.

5 — Мнение экспертов, основанное не на доказательствах, а на личном опыте без точной критической оценки.