



(51) МПК

*A61M 31/00* (2006.01)*A61K 35/00* (2006.01)*A61P 13/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004114594/14, 13.05.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.05.2004

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2005

(45) Опубликовано: 20.03.2007 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **МАЗО Е.Б., КРИВОБОРОДОВ Г.Г.** Гиперактивный мочевого пузыря, 2003, с.121-132. SU 902728 A1, 07.02.1982. SU 1158172 A1, 30.05.1985. RU 2197234 C1, 27.01.2003. RU 2174368 C1, 10.10.2001, весь документ. SARICI S.U. Bone mineral density in children with nocturnal enuresis, Int. Urol. Nephrol., 2003, 35(3), 381-385.

Адрес для переписки:

453126, Республика Башкортостан, г.  
Стерлитамак, ул. Шафиева, 3, кв.38, пат. пов.  
В.А.Артамоновой

(72) Автор(ы):

Павлов Валентин Николаевич (RU),

Измайлов Адель Альбертович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Павлов Валентин Николаевич (RU),

Измайлов Адель Альбертович (RU)

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к урологии, и может быть использовано для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря гиперрефлекторного типа у взрослых независимо от пола и возраста. Способ заключается в сакральной нейромодуляции, включающей поиск и пункцию сакральных отверстий с использованием инъекционных игл, при этом проводят пункцию

правого и левого S3 сакральных отверстий с введением в них раствора аллопланта. Количество введенного раствора аллопланта составляет 2 мл в каждое отверстие. Курс лечения состоит из 3-х инъекций с периодичностью 1 раз в 3 дня. Изобретение расширяет методы сакральной нейромодуляции, является легко переносимым больными, позволяет получить эффект уже на 10-й день лечения. 3 з.п. ф-лы, 12 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*A61M 31/00* (2006.01)*A61K 35/00* (2006.01)*A61P 13/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004114594/14, 13.05.2004**(24) Effective date for property rights: **13.05.2004**(43) Application published: **27.10.2005**(45) Date of publication: **20.03.2007 Bull. 8**

Mail address:

**453126, Respublika Bashkortostan, g.  
Sterlitamak, ul. Shafieva, 3, kv.38, pat.  
pov. V.A.Artamonovoj**

(72) Inventor(s):

**Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),  
Izmajlov Adel' Al'bertovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),  
Izmajlov Adel' Al'bertovich (RU)**

(54) **METHOD FOR TREATING NEUROGENIC URINARY BLADDER DYSFUNCTION CASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves applying sacral neuromodulation treatment including search and puncture sacral orifices using injection needles. Right and left sacral apertures are punctured at S3 level with alloplant solution being introduced into them. The quantity of the alloplant solution

injected is equal to 2 ml in each orifice. The total treatment course is 3 injections long with one injection introduced every 3 days.

EFFECT: wider gamma of sacral neuromodulation methods; avoided adverse side effects; accelerated 10 days long treatment course.

4 cl, 12 tbl

Изобретение относится к медицине, в частности к урологии, и может быть использовано для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у взрослых независимо от пола.

В рамках Международного общества по удержанию мочи (2002 г.) предложен термин для обозначения учащенного и ургентного мочеиспускания - гиперактивный мочевой пузырь (ГМП).

Гиперактивный мочевой пузырь включает в себя идиопатическую детрузорную гиперактивность и нейрогенную детрузорную гиперактивность.

Типичными симптомами ГМП являются:

- увеличение числа мочеиспусканий (более 8 раз в день);

- наличие сильного внезапного позыва к мочеиспусканию (ургентность), который зачастую не может быть подавлен большим;

- императивное недержание мочи (ургентная инконтиненция), при котором количество потерянной мочи может быть значительным, так как часто пузырь опорожняется полностью.

В течение длительного времени считалось, что учащенное мочеиспускание всегда является следствием различных урологических, реже гинекологических и хирургических заболеваний.

В последние годы стали появляться сообщения, согласно которым нарушения уродинамики чаще всего возникают на уровне нижнего отдела мочевого тракта и они обусловлены детрузорно-сфинктерными диссинергиями (нейрогенные дисфункции мочевого пузыря - нейрогенный мочевой пузырь).

Отклонения в работе нижних мочевых путей указывают на наличие неврологических заболеваний, таких как различные травмы, повреждения, расстройства спинного мозга, а также врожденные спинномозговые изменения, например спинномозговая грыжа.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря также встречается при рассеянном склерозе, дискогенной миелопатии, спинной сухотке, а также при миелитах поясничной и крестцовой локализации, сахарном диабете, амилоидозе или опоясывающем лишае.

Наиболее тяжелые травмы спинного мозга бывают при переломах позвоночника, огнестрельных ранениях. В этих случаях часто полностью прерывается связь между вышележащими отделами спинного мозга и, следовательно, возникают серьезные нарушения в работе тазовых органов.

Если спинной мозг поврежден выше крестцового отдела, то развивается гиперрефлексия мочевого пузыря, состояние, для которого характерно частое мочеиспускание - нейрогенная детрузорная гиперактивность (нейрогенный ГМП) - нейрогенная дисфункция мочевого пузыря [Abrams P., Wein A., 1997, 2002]. Кроме того, на формирование нейрогенной дисфункции мочевого пузыря существенный отпечаток накладывают нарушение гемодинамики, биоэнергетики детрузора, а также многие урологические заболевания (цистит, уретит, камни мочевого пузыря, пиелонефрит и др.).

В зависимости от уровня поражения различных отделов нервной системы, нейрогенные дисфункции разделяют на супраспинальные, супрасакральные и сакральные неврологические расстройства.

В последнее время очень многие ученые и специалисты занимаются проблемами, связанными с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, например, выпущенная издательством «Медицина» книга под редакцией М.Д.Джавад-Заде, В.М.Державина. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, 1989 г.

Известно большое число экспериментальных и клинических исследований, направленных на лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Например, К.В.Косилов, В.Р.Орехов (1993 г) для лечения гиперрефлекторной формы нейрогенного мочевого пузыря у детей применяли внутрипузырное лазерное облучение в виде монотерапии.

В.А.Пирогов, Н.А.Севастьянова, И.А.Андреева (1995 г) разработали методику лечения лазеропунктурой нейрогенных расстройств мочеиспускания.

Е.А.Гаткин и соавторы (1997 г) применили низкоинтенсивное лазерное излучение для лечения детей с миелодисплазией.

Но, как отмечают все авторы, лазеротерапию рекомендуется проводить на фоне приема медикаментов.

В настоящее время для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря применяют фармакологические препараты с различной точкой их приложения, электростимуляцию рефлексогенных зон, вмешательства на нервной системе в виде блокады или пересечения сакральных корешков, гидравлическое растяжение мочевого пузыря под наркозом, множественную миотомию детрузора, аутоцистобликатуру и др. [Под ред. М.Д.Джавад-Заде, В.М.Державина. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, М., 1989, с.294-343].

Известно множество лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ГМП [Д.Ю.Пушкарь. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003, с.72-79].

Как отмечает автор, основными недостатками лекарственных препаратов является их недостаточная активность, кроме того, возможность проявления побочных явлений, таких как:

- 15 - сухость во рту;
- затуманенность зрения;
- тахикардия,
- появление сыпи, аллергических пятен;
- сонливость и др.

20 Новым перспективным препаратом является толтеродин (Детрузитол, торговое название Pharmacia & Upjohn).

Согласно исследованиям L.Nilvebrant и соавторов толтеродин обладает более выраженной селективностью в отношении воздействия на мочевой пузырь по сравнению с другими препаратами, например оксибутинином [D.L.Weese et al. Intravesical oxybutinin chloride: Experience with 42 patients. Urology, 1993, v.41, №6, pp.527-530], но тем не менее также имеет побочные действия по переносимости препарата [РМЖ, том 8, №3 (104), 2000, с.145].

Известен способ лечения ГМП путем введения в организм антихоло-энергического препарата, содержащего оксибутинит гидрохлорид, димексид и водный раствор поливинилового спирта, состоящий из следующих компонентов, мас. %:

оксибутина гидрохлорид	- 0,020-0,025
димексид	- 20,0-25,0
поливиниловый спирт	- 5,0-15,0
вода	ост. до 100

35 [Пат. RU №2193401, МПК А61К 31/10, 2001].

К недостаткам известного способа лечения следует отнести сложность приготовления лекарственного препарата и строгое соблюдение соотношения компонентов препарата, а также побочные действия, связанные с присутствием в лекарственном препарате оксибутина и поливинилового спирта.

40 Известен также способ лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря использованием альфа-адреноблокаторами, такими как доксазозин (кардура, артезин, камирен) [Пат. RU №2192864, МПК А61К 31/496, 2001].

К недостаткам известного способа следует отнести плохое восприятие препаратов и длительный период выздоровления, но не полного.

45 Более полный перечень использования лекарственных препаратов лечения ГМП представлен в кн.: Е.Б.Мазо и Г.Г.Кривобородов Гиперактивный мочевой пузырь, М., Вече, 2003, с.73-103.

В последнее время для лечения ГМП применяют новые методы лечения нейромодуляцией.

50 Повышенный интерес к нейромодуляции отмечен после успешных результатов стимуляции сакральных нервов у больных с ГМП [Tanagho E.A., Schmidt R.A. // J. Urol (Baltimore)/ - 1988. - vol.140. - p.1331-1339].

Рядом авторов предложена стимуляция тиббиального нерва (тибиальный нерв

формируется из I, II, III sacralных нервов). Часть нейронов тиббиального нерва располагается в непосредственной близости от sacralного центра мочеиспускания и по этой причине, а также вследствие его анатомического положения, этот нерв наиболее удобен для нейромодуляции при дисфункции нижних мочевых путей [Chartier-Kastler et al. // Ibid. - 2000. - Vol.164. - P.1476-1480].

Стимуляция тиббиального нерва в лечении симптомов ГМП была предложена E.J.McGuire, Zhang S. Horwinski E.R., Lytton B. // J. Urol. (Baltimore) / - 1983. - vol.129. p.78-79].

В журнале "Урология" №5 за 2002 г. с.37 - авторы Г.Г.Кривобородов, Е.Б.Мазо, П.Г.Шварц - приведена методика электростимуляции тиббиального нерва, которая заключается в следующем.

Иглу диаметром 0,3 мм и длиной 8 см (активный электрод) вводили через кожу в точку, находящуюся на 5 см краниально от медиальной лодыжки голеностопного сустава. Оба электрода соединяли с устройством для электростимуляции «Нейроэлект». Для стимуляции использовали монофазные прямоугольной формы импульсы длительностью 210 мкс с частотой 25 Гц и напряжением от 0,5 до 5,0 В.

Как отмечают авторы, этот вид лечения ГМП не достаточно эффективный - удовлетворительный результат отмечен не более чем у 75% больных.

Нейромодуляция sacralных корешков во многом представляет собой альтернативный вид лечения для больных с ГМП.

Доказано, что стимуляция слабым электрическим током нервного корешка третьего sacralного сегмента ( $S_3$ ) влияет на детрузорную активность.

Нейромодуляция приводит к подавлению незаторможенных сокращений мочевого пузыря вследствие электрической стимуляции афферентных аноректальных волокон тазового нерва и афферентных волокон пудендального нерва, которые достигают спинного мозга по дорсальным sacralным корешкам. Афферентные импульсы, поступая в sacralный отдел спинного мозга по интернейронам, подавляют активность тазового нерва, что сопровождается увеличением адаптационной способности мочевого пузыря [Е.Б.Мазо, Г.Г.Кривобородов. Временная sacralная нейромодуляция у больных с ургентным недержанием мочи. Журнал "Урология", №4, 2000, с.42-45].

Наиболее близким способом лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря к заявляемому является sacralная электростимуляция с использованием имплантируемого электрода [Е.Б.Мазо, Г.Г.Кривобородов. Гиперактивный мочевой пузырь, М.: Вече, 2003 г., с.121-132, рис.14-17].

Способ лечения заключается в следующем.

Сначала определяют костные ориентиры и поисковые пункции sacralных отверстий. Для этого используют иглы №18 G со специальным электроизоляционным покрытием.

После пункций пассивный электрод располагают в ягодичной области со стороны предполагаемой электростимуляции, а активный электрод поочередно подключают к нейростимулятору. Для электростимуляции используют монофазные импульсы прямоугольной формы с длительностью 210 мкс и частотой повторения 25 Гц. После проведения теста острой sacralной стимуляции и выбора sacralного отверстия по игле в sacralное отверстие вводят электрод. После установки электрод фиксируют к коже и подсоединяют к портативному устройству для нервной электростимуляции. Обычно временную электростимуляцию проводят в течение 5 дней, после чего электрод удаляют и проводят уродинамические исследования.

Как указывают и сами авторы, предложенный ими способ лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря sacralной нейромодуляцией длительный и достаточно сложен, а также трудно переносим больными.

Предложенное изобретение ставит своей задачей разработать новый способ лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

В основу предложенного способа лечения положен метод sacralной нейромодуляции, включающий поиск и пункцию правого и левого  $S_3$  sacralных отверстий с использованием

инъекционных игл с введением в них лекарственного препарата.

В качестве лекарственного препарата вводят аллоплант, растворенный в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Количество введенного раствора аллопланта составляет 2 мл в каждое отверстие. Курс лечения состоит из 3-х инъекций с

5 периодичностью 1 раз в 3 дня.

Аллоплант представляет собой лиофилизированный порошок, приготовленный из диспергированной трупной ткани, не обладающей антигенной активностью.

Аллоплант выпускается в соответствии с ТУ 42-2-537-2002. Имеется Сертификат соответствия №5501170. Орган по сертификации РОСС RU 0001.11ИМ02.

10 В настоящее время известно применение аллопланта в офтальмохирургии для пластики век, конъюнктивы, послойной кератопластики, для замещения пластинчатых и объемных дефектов и др.

[Регистрационное удостоверение №29/10081201/3584-02 от 22.05.2002 г].

Методика проведения сакральной нейромодуляции состоит в следующем.

15 Больного укладывают на операционный стол в положение на животе. После обработки нижних отделов спины, ягодич и крестцовой области выполняют пункцию левого и правого сакральных отверстий (S<sub>3</sub>). Далее через иглы, вставленные в левое и правое сакральные отверстия под углом 60° на глубину от 3 до 7 см (глубина введения зависит от

20 выраженности подкожной жировой клетчатки), вводят раствор аллопланта по 2 мл (для взрослого) в каждое отверстие. Аллоплант (в 1 флаконе 50 мг) разводится в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия - получают 0,005% раствор.

Курс лечения состоит из 3-х инъекций с периодичностью 1 раз в 3 дня. Через 10 дней после начала лечения снимают клиническую динамику по цистометрическим показателям и

25 дневникам мочеиспускания.

Для подтверждения сущности предлагаемого изобретения нами была обследована группа больных с различной длительностью нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, которым проведено лечение по предлагаемой методике, заявляемой по изобретению.

Клинические исследования

Больной 1. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.

30	Пол	- женский
	Дата рождения	- 1939 г.
	Возраст	- 65 лет
	Место работы	- пенсионерка
	Длительность заболевания	- 7 лет
	Дата обследования до лечения	- 11.03.04
35	Дата первого сеанса	- 15.03.04
	Дата 2-ого сеанса	- 19.03.04
	Дата 3-его сеанса	- 22.03.04
	Дата обследования после лечения	- 25.03.04

Динамика клинических симптомов до и через 10 дней после лечения

40	Клинические симптомы	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
	Количество мочеиспусканий	15	8
	Количество императивных позывов	3	1

Динамика цистометрических показателей до и через 10 дней после лечения

45	Показатели	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
	Цистометрическая емкость, мл	160	250
	Объем жидкости, вызывающий непроизвольное сокращение детрузора, мл	100	150

Больной 2. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.

50	Пол	- женский
	Дата рождения	- 1959 г.
	Возраст	- 45 лет
	Место работы	- работает на заводе, ИТР
	Длительность заболевания	- 3 года
	Дата обследования до лечения	- 05.03.04

Дата первого сеанса - 10.03.04  
 Дата 2-ого сеанса - 14.03.04  
 Дата 3-его сеанса - 17.03.04  
 Дата обследования после лечения - 20.03.04

5 **Динамика клинических симптомов до и через 10 дней после лечения**

Клинические симптомы	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Количество мочеиспусканий	12	6
Количество императивных позывов	2	0

10 **Динамика цистометрических показателей до и через 10 дней после лечения**

Показатели	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Цистометрическая емкость, мл	160	250
Объем жидкости, вызывающий непроизвольное сокращение детрузора, мл	100	150

15 **Больной 3. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.**

Пол - мужской  
 Дата рождения - 1970 г.  
 Возраст - 34 года  
 Место работы - инвалид 2 группы  
 Длительность заболевания - 5 лет, спинальная травма 1999 г., нижняя параплегия  
 Дата обследования до лечения - 02.03.04  
 Дата первого сеанса - 11.03.04  
 Дата 2-ого сеанса - 15.03.04  
 Дата 3-его сеанса - 19.03.04  
 Дата обследования после лечения - 24.03.04

25 **Динамика клинических симптомов до и через 10 дней после лечения**

Клинические симптомы	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Количество мочеиспусканий	14	7
Количество императивных позывов	2	0

30 **Динамика цистометрических показателей до и через 10 дней после лечения**

Показатели	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Цистометрическая емкость, мл	150	250
Объем жидкости, вызывающий непроизвольное сокращение детрузора, мл	70	130

35 **Больной 4. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.**

Пол - мужской  
 Дата рождения - 1954 г.  
 Возраст - 50 лет  
 Место работы - инвалид 2 группы  
 Длительность заболевания - 6 лет, спинальная травма 1998 г.  
 Проводившееся ранее лечение - Дриптан  
 Дата обследования до лечения - 02.03.04  
 Дата первого сеанса - 11.03.04  
 Дата 2-ого сеанса - 15.03.04  
 Дата 3-его сеанса - 19.03.04  
 Дата обследования после лечения - 24.03.04

45 **Динамика клинических симптомов до и через 10 дней после лечения**

Клинические симптомы	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Количество мочеиспусканий	12	6
Количество императивных позывов	1	0

50 **Динамика цистометрических показателей до и через 10 дней после лечения**

Показатели	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Цистометрическая емкость, мл	150	230
Объем жидкости, вызывающий непроизвольное сокращение детрузора, мл	90	150

**Больной 5. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.**

Пол - женский

Дата рождения	- 1957 г.
Возраст	- 47 лет
Место работы	- служащая госпредприятия
Длительность заболевания	- 4 года
Дата обследования до лечения	- 16.03.04
Дата первого сеанса	- 20.03.04
Дата 2-ого сеанса	- 24.03.04
Дата 3-его сеанса	- 27.03.04
Дата обследования после лечения	- 30.03.04

5

**Динамика клинических симптомов до и через 10 дней после лечения**

10

Клинические симптомы	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Количество мочеиспусканий	13	7
Количество императивных позывов	1	0

**Динамика цистометрических показателей до и через 10 дней после лечения**

15

Показатели	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Цистометрическая емкость, мл	140	230
Объем жидкости, вызывающий непроизвольное сокращение детрузора, мл	90	150

**Больной б. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.**

20

Пол	- женский
Дата рождения	- 1949 г.
Возраст	- 55 лет
Место работы	- работает на заводе, ИТР
Длительность заболевания	- 2 года
Дата обследования до лечения	- 01.03.04
Дата первого сеанса	- 06.03.04
Дата 2-ого сеанса	- 10.03.04
Дата 3-его сеанса	- 13.03.04
Дата обследования после лечения	- 17.03.04

25

**Динамика клинических симптомов до и через 10 дней после лечения**

30

Клинические симптомы	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Количество мочеиспусканий	11	5
Количество императивных позывов	1	0

**Динамика цистометрических показателей до и через 10 дней после лечения**

35

Показатели	До лечения	Ч/з 10 дней после лечения
Цистометрическая емкость, мл	140	230
Объем жидкости, вызывающий непроизвольное сокращение детрузора, мл	90	140

На основании представленных данных можно сделать вывод, что предлагаемый метод лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря расширяет методы сакральной нейромодуляции, является легко переносимым больными, позволяет получить эффективные результаты уже на 10-ый день.

40

Авторы надеются, что предлагаемый метод получит широкое распространение в урологических клиниках и избавит многих больных от длительной неприятной болезни.

**Формула изобретения**

45

1. Способ лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря гиперрефлекторного типа методом сакральной нейромодуляции, включающий поиск и пункцию сакральных отверстий с использованием инъекционных игл, отличающийся тем, что проводят пункцию правого и левого S<sub>3</sub> сакральных отверстий с введением в них раствора аллопланта.

50

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что аллоплант представляет собой лиофилизированный порошок, приготовленный из диспергированной трупной ткани, не обладающей антигенной активностью.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что вводимый аллоплант представляет собой 0,005%-ный раствор в изотоническом растворе хлорида натрия.



4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что раствор аллопланта вводят в сакральные отверстия по 2 мл 1 раз в три дня трехкратно.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50