

# Высокие дозы троспия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС

Г.Г.Кривобородов<sup>✉</sup>, Е.И.Тур, Н.С.Ефремов, М.Е.Школьников

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В многоцентровую наблюдательную программу РЕСУРС были включены 324 (181 женщина и 143 мужчины) больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Средний возраст пациентов составил 59,4±0,7 года (от 23 до 94).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность высоких доз троспия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. По результатам исследования оказалось, что 11 пациентов прекратили лечение по причине выраженных побочных эффектов, 8 предпочли дозу троспия хлорида 15 мг/сут, 25 – 30 мг/сут, 155 – 45 мг/сут, 115 – 60 мг/сут, 7 – 75 мг/сут, 2 – 90 мг/сут и 1 – 120 мг/сут. Не выявлено прямой пропорциональной зависимости между увеличением дозы данного препарата и улучшением симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания. Таким образом, индивидуальный подход в выборе дозы троспия хлорида у больных нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем может являться эффективной и довольно безопасной мерой в достижении оптимального клинического результата с хорошим профилем безопасности.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, ургентное недержание мочи, неврологические заболевания, троспия хлорид.

<sup>✉</sup>dr.krivoborodov@yandex.ru

**Для цитирования:** Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Высокие дозы троспия хлорида у больных гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64–67.

## High doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease. The multicenter observational program RESOURCE

G.G.Krivoborodov<sup>✉</sup>, E.I.Tur, N.S.Efremov, M.E.Shkolnikov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

In a multicenter observational programs RESOURCE were included 324 (181 female and 143 male) patients with overactive bladder due to neurologic disease. The average age of patients was 59.4±0.7 years (23 to 94). The purpose of research was to evaluate the efficacy and safety of high doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease. According to the study it was found that 11 patients stopped treatment because of severe side effects, 8 preferred dose of trospium chloride 15 mg/day, 25 – 30 mg/day, 155 – 45 mg/day, 115 – 60 mg/day, 7 – 75 mg/day, 2 – 90 mg/day and 1 – 120 mg/day. There was no direct proportional relationship between increasing doses of trospium chloride, and improving symptoms of urgent and frequent urination. Thus, an individual approach in dose selection trospium chloride in patients with neurogenic overactive bladder can be quite effective and safe measure to achieve optimal clinical outcome with a good safety profile.

**Key words:** overactive bladder, urge urinary incontinence, neurological diseases, trospium chloride.

<sup>✉</sup>dr.krivoborodov@yandex.ru

**For citation:** Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S., Shkolnikov M.E. High doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease. The multicenter observational program RESOURCE. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64–67.

### Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это клинический синдром, для которого характерно наличие ургентного мочеиспускания с наличием или без ургентного недержания мочи в сочетании с учащенным мочеиспусканием в дневное и ночное время суток [1]. Хорошо известно, что данное состояние часто встречается среди женщин и мужчин любого возраста [2]. По своей распространенности ГМП сопоставим с такими заболеваниями, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет и многие другие. Согласно прогнозам ученых процент населения, страдающего симптомами ГМП, будет прогрессивно увеличиваться год от года [3]. Симптомы ГМП в значительной степени приводят к изменению качества жизни не в лучшую сторону, зачастую способствуя полной социальной дезадаптации пациентов, и становятся причиной сниженного настроения и депрессии.

Хорошо известно, что одной из основных причин развития симптомов ГМП являются различные неврологические заболевания и состояния, чаще с супрасакральным уровнем поражения. Они приводят к так называемой нейрогенной детрузорной гиперактивности.

На сегодняшний день терапией 1-й линии для больных с ГМП по-прежнему являются антихолинергические препараты [3–5]. Данная группа лекарственных средств включает в себя так называемые третичные и четвертичные аммониевые соединения. Основным отличием между ними является наличие положительного заряда в структуре четвертичных аминов, что придает им свойство гидрофильности. Как известно, гидрофильные соединения, распределяясь в плазме крови и контактируя с плотными межклеточными соединениями гематоэнцефалического барьера, неспособны преодолеть его. Вот почему молекулы четвертичных аминов, в отличие от третичных, не проникают через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывают воздействия на центральную нервную систему. Это обстоятельство особенно важно у больных с неврологическими заболеваниями, так как в данном случае у специалистов появляется возможность увеличения дозы препарата с целью достижения хорошего клинического результата, вызывая при этом минимальные побочные эффекты. На сегодняшний день единственным таким М-линоблокатором является препарат троспия хлорид, который был изобретен специально для лечения больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

Принимая во внимание изложенные факты, мы сочли целесообразным оценить эффективность и безопасность высоких доз троспия хлорида у больных с ГМП вследствие неврологических заболеваний.

### Материалы и методы

В многоцентровую наблюдательную программу РЕСУРС были включены 324 больных (181 женщина и 143 мужчины) с ГМП вследствие неврологических заболеваний: острое нарушение мозгового кровообращения – 133 (41%), болезнь Паркинсона – 68 (21%), рассеянный склероз – 62 (19%), spina bifida – 49 (15%), диабетическая полинейропатия – 10 (3%), полиомиелит – 3 (1%). Неврологические заболевания были установлены после консультации невролога и соответствующего обследования. Средний возраст больных данной группы составил  $59,4 \pm 0,7$  года (от 23 до 94).

Критериями включения в исследование являлись: не менее двух эпизодов ургентного недержания мочи в течение 3 дней, более 8 мочеиспусканий в сутки, продолжительность симптомов не менее 3 мес, максимальная скорость потока мочи более 14 мл/сек, отсутствие остаточной мочи, а также бактериурии и лейкоцитурии. ГМП определяли на основании заполнения дневника мочеиспусканий, в котором фиксировали частоту мочеиспусканий, количество ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи за 72 ч. Оценку качества жизни осуществляли при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой нанесенную на лист бумаги горизонтальную линию длиной 100 мм. Левый конец линии соответствует состоянию больного, когда «имеющиеся симптомы ГМП крайне негативно влияют на качество жизни», а правый конец соответствует состоянию, когда «симптомов ГМП нет». Также всем больным выполняли ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и остаточной мочи. Пациенты должны были прекратить прием других М-холиноблокаторов, включая троспия хлорид, не менее чем за 3 мес до начала исследования. На 1-м визите всем пациентам назначали троспия хлорид в стандартной дозе 45 мг/сут. Результаты лечения оценивали на 4 последующих визитах, имевших место через 3, 6, 9 и 12 нед. Помимо дневника мочеиспусканий, ВАШ и данных ультразвукового исследования, на визитах также подробно опрашивали пациентов с целью выявления возможных побочных эффектов. В зависимости от результатов обследования корректировали дозу препарата как в сторону ее снижения (при наличии побочных эффектов), так и в сторону увеличения (при

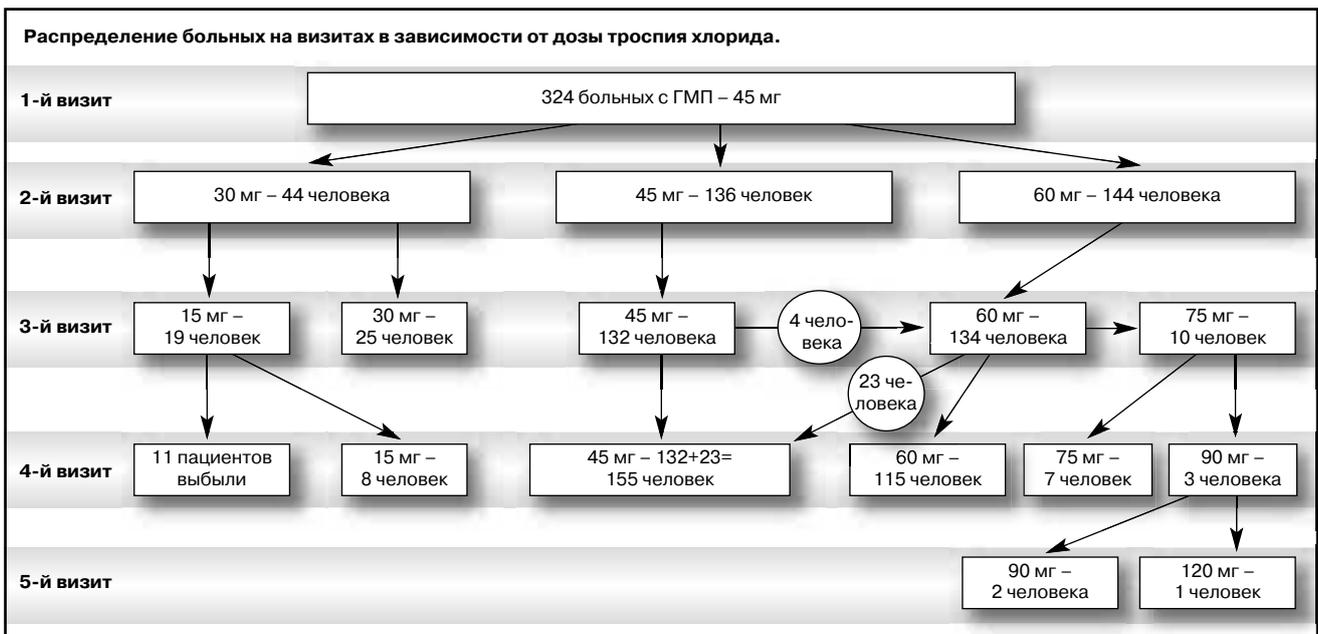
недостаточном эффекте лечения). Перед началом исследования все больные подписали информированное согласие.

### Результаты

По данным дневника мочеиспусканий, в результате применения 45 мг/сут троспия хлорида у 180 пациентов отмечалось улучшение симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания уже через 3 нед после начала терапии. Однако 44 из 180 больных отметили появление выраженных побочных эффектов, что потребовало снизить дозу троспия хлорида до 30 мг/сут. У оставшихся 144 больных доза троспия хлорида 45 мг/сут не привела к значимому улучшению симптомов ургентного, учащенного мочеиспускания. Так, у данной подгруппы среднее число мочеиспусканий в сутки снизилось с  $13,3 \pm 0,7$  до  $11,93 \pm 2,4$  ( $p > 0,05$ ), а среднее число эпизодов ургентного недержания мочи – с  $3,87 \pm 0,03$  до  $2,61 \pm 1,0$  ( $p > 0,05$ ). После обсуждения с врачом сложившейся ситуации они предпочли увеличить дозу троспия хлорида до 60 мг/сут.

На 3-м визите 25 из 44 пациентов, принимавших 30 мг/сут троспия хлорида, сообщили о том, что связанные с приемом препарата побочные эффекты купированы, и согласились продолжить прием препарата в такой же дозе. Однако 19 человек указывали на то, что нежелательные реакции сохраняются. Это потребовало снижения дозы препарата до 15 мг/сут. Из 136 пациентов, принимавших 45 мг/сут троспия хлорида, 4 сообщили о недостаточной эффективности лечения в отношении симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания. Поэтому им доза препарата была увеличена до 60 мг/сут. Десяти пациентам, принимавшим 60 мг/сут троспия хлорида, в связи с отсутствием значимого эффекта лечения доза препарата была увеличена до 75 мг/сут.

На 4 и 5-м визитах в результате лечения троспия хлоридом 25 пациентов, принимавших 30 мг, и 8 пациентов, принимавших 15 мг/сут, отмечали сохранение клинического эффекта наряду с хорошей переносимостью препарата; 11 больных, которым дозу препарата снизили до 15 мг/сут, несмотря на это отмечали сохранение побочных эффектов и предпочли завершить исследование. В группе пациентов, принимавших 60 мг/сут препарата, 23 человека из 138 сообщили о возникновении нежелательных реакций ввиду повышения дозы троспия хлорида. Учитывая сложившиеся обстоятельства, им было предложено вернуться к приему 45 мг/сут. Из тех 10 человек, которые получали дозу 75 мг/сут, 7 пациентов отмечали улучшение в отношении



симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания и продолжили прием данной дозы до конца всего исследования. Трое из этих больных высказали пожелание увеличить дозу препарата до 90 мг/сут. Двое из них имели улучшение результатов лечения, а 3-й пациент увеличил дозу препарата до 120 мг/сут на 5-м визите (см. рисунок).

Таким образом, по результатам исследования оказалось, что из 324 больных, первоначально включенных в исследование, 11 пациентов прекратили исследование по причине выраженных побочных эффектов, 8 предпочли дозу троспия хлорида 15 мг/сут, 25 – 30 мг/сут, 155 – 45 мг/сут, 115 – 60 мг/сут, 7 – 75 мг/сут, 2 – 90 мг/сут и 1 – 120 мг/сут.

При оценке результатов лечения были получены следующие клинические результаты в 3 основных группах. В группе пациентов, получавших 30 мг/сут троспия хлорида, среднее число эпизодов ургентного недержания мочи снизилось с  $3,83 \pm 0,03$  до  $2,19 \pm 0,05$  через 12 нед лечения ( $p < 0,05$ ), среднее число мочеиспусканий уменьшилось с  $13,0 \pm 0,6$  до  $11,17 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ) и средний балл ВАШ увеличился с  $61,12 \pm 3,0$  до  $76,6 \pm 2,7$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов, принимавших троспия хлорид в дозе 45 мг/сут, отмечали снижение общего числа эпизодов ургентного недержания мочи с  $3,82 \pm 0,04$  до  $1,85 \pm 0,04$  через 12 нед лечения ( $p < 0,05$ ). Что касается среднего числа мочеиспусканий в сутки, то у больных данной группы этот показатель снизился с  $13,1 \pm 0,6$  до  $10,19 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ) и средний балл ВАШ увеличился с  $61,14 \pm 2,1$  балла до  $80,07 \pm 2,8$  балла ( $p < 0,05$ ).

В группе больных, получавших препарат в дозировке 60 мг/сут, через 12 нед лечения отмечена следующая динамика клинических показателей: среднее число эпизодов ургентного недержания мочи в сутки снизилось с  $3,87 \pm 0,03$  до  $1,23 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ), среднее число мочеиспусканий в сутки уменьшилось с  $13,3 \pm 0,7$  до  $9,4 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) и средний балл ВАШ увеличился с  $60,8 \pm 2,2$  до  $81,9 \pm 2,0$  ( $p < 0,05$ ). Все полученные результаты оказались статистически достоверными.

Из 324 больных 44 (12%) при назначении троспия хлорида в дозе 45 мг/сут отметили наличие выраженных побочных эффектов. Так, самым распространенным из них являлась сухость во рту, которую отметили 19 пациентов (44%). Нарушение опорожнения мочевого пузыря выражалось в увеличении объема остаточной мочи более 100 мл и снижении скорости потока мочи и отмечалось у 12 больных (27%). Нарушение опорожнения кишечника имело место у 8 пациентов (17%), сухость кожных покровов – 4 (10%) и тахикардия – 1 (3%). Перечисленные побочные

эффекты привели к необходимости снижения дозы препарата до 30 мг/сут. Однако 19 пациентов не смогли продолжить прием и этой дозы, поэтому им был назначен прием 15 мг/сут троспия хлорида. Тем не менее 11 пациентов отказались продолжить исследование ввиду выраженности нежелательных явлений (сухость во рту – 5 человек, нарушение опорожнения кишечника – 4 и сухость кожных покровов – 2).

Что же касается 23 больных, которые по причине побочных эффектов потребовали снижения дозы препарата с 60 до 45 мг/сут, то большинство из них также предъявляли жалобы на сухость во рту – 10 (43%) человек, а также на нарушение опорожнения мочевого пузыря – 7 (30%) человек. Трое предъявляли жалобы на нарушение опорожнения кишечника, что соответствует 13%, и 2 (7%) человека отметили возникновение сухости кожных покровов.

## Обсуждение

Нейрогенная детрузорная гиперактивность является одним из вариантов ГМП и по праву считается наиболее тяжелой его формой. Дело в том, что произвольные сокращения детрузора при таком состоянии возникают вследствие нарушения нервного контроля и поэтому нередко имеют высокую амплитуду. Это, в свою очередь, вызывает более выраженные клинические проявления, чем при других формах ГМП. На сегодняшний день для лечения ГМП используются следующие методы: поведенческая терапия, биологическая обратная связь, медикаментозная терапия (М-холиноблокаторы и агонисты  $\beta_3$ -адренорецепторов), внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А, разные виды электростимуляции и нейромодуляции, а также аугментация мочевого пузыря. Для лечения ГМП вследствие неврологических заболеваний Европейской и Американской ассоциациями урологов официально одобрены лишь антихолинергические препараты, инъекции ботулинического токсина типа А и аугментация мочевого пузыря. Вот почему очень важным мы считаем использование полного ресурса терапии М-холиноблокаторами у данной категории больных, так как они представляют собой единственный доступный неинвазивный способ лечения.

Троспия хлорид – один из немногих препаратов наряду с оксibuтинином и толтероидом, которые рекомендованы Европейской ассоциацией урологов к применению у неврологических больных [6–8]. Этот препарат был специально разработан для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности, и в настоящее время в литературе

имеет место наибольшее количество клинических исследований, посвященных применению троспия хлорида среди остальных препаратов, предназначенных для лечения данной категории больных.

Эффективность и безопасность троспия хлорида обусловлены химической структурой его молекулы: он является единственным четвертичным аммониевым соединением. За счет такого строения он приобретает свойства гидрофобности. Вследствие этого его молекулы не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывают побочных эффектов центрального действия, что особенно важно для неврологических больных. Данный препарат имеет высокое сродство к М2- и М3-холинорецепторам, что также уменьшает вероятность развития побочных эффектов в отношении различных органов и систем. Известно, что троспия хлорид не метаболизируется в печени при помощи системы цитохрома Р450 и поэтому в основном выводится с мочой в неизменном виде. Считают, что за счет этого он обладает способностью непосредственно воздействовать на рецепторы, расположенные в уретелии и подслизистом слое мочевого пузыря.

Принимая во внимание эти свойства, мы решили оценить эффективность разных доз троспия хлорида с точки зрения не только его эффективности у больных с нейрогенным ГМП, но и его безопасности. Наблюдательная программа РЕСУРС проводилась на протяжении 18 мес и включала в себя 34 клинических центра во многих городах Российской Федерации.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании вопрос переносимости препарата являлся ведущим, так как именно выраженность побочных эффектов является одним из важнейших поводов для отмены М-холиноблокаторов у больных с ГМП, даже несмотря на их высокую эффективность. Как правило, появление и выраженность нежелательных явлений напрямую связаны с повышением дозы препарата. Необходимо отметить, что троспия хлорид – один из немногих холинолитиков с возможностью титрования дозы. Результаты нашего исследования показывают, что 136 (42%) из 324 больных при назначении 45 мг/сут троспия хлорида имели хорошую эффективность и переносимость препарата. Однако 144 (44%) не имели клинически значимого улучшения и предпочли увеличить дозу троспия хлорида. Через 12 нед лечения 60 мг/сут получали 115 больных, 75 мг/сут – 7, 90 мг/сут – 2 и 120 мг/сут – 1 пациент. В свою очередь, значимые побочные эффекты были отмечены у 44 (12%) больных при использовании дозы 45 мг/сут и у 23 (17%) пациентов, принимавших 60 мг/сут троспия хлорида. Это обстоятельство вызвало необходимость снижения дозы троспия хлорида. Тем не менее ряд больных – 11 (3%) человек – покинули исследование, несмотря на то что им была назначена минимальная дозировка – 15 мг/сут. Наиболее часто встречающимися

были осложнения в виде сухости во рту и нарушение функции опорожнения мочевого пузыря. Сухость во рту является типичным и ожидаемым осложнением антихолинэргической терапии ГМП. Нарушение функции опорожнения мочевого пузыря встречается редко. Мы объясняем высокий процент данного побочного эффекта в нашем исследовании нейрогенной причиной ГМП. Возможно, в исследование были включены больные с нарушением сократительной способности детрузора и сфинктерными проблемами вследствие неврологических заболеваний, что и явилось причиной увеличения объема остаточной мочи. Выполнение комплексного уродинамического обследования, несомненно, позволило бы избежать включения таких больных в исследование. Тем не менее ни у кого не было острой задержки мочеиспускания, потребовавшей катетеризации мочевого пузыря.

Также важно отметить, что мы не выявили прямой пропорциональной зависимости между увеличением дозы троспия хлорида и улучшением симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания. Так, мы не выявили какого-либо статистически достоверного отличия между такими клиническими показателями, как среднее число эпизодов ургентного недержания мочи, число мочеиспусканий в сутки и средний балл качества жизни по ВАШ до и после лечения в 3 основных группах (30, 45 и 60 мг/сут).

Таким образом, наши данные показывают, что индивидуальный подход в выборе дозы троспия хлорида у больных с нейрогенным ГМП может являться эффективной и довольно безопасной мерой в достижении оптимального клинического результата с хорошим профилем безопасности.

#### Литература/References

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *Br J Urol Int* 2001; 87: 760–6.
3. Reeves P, Irwin D, Kelleher C et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 1050–7.
4. Stohrer M et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56 (1): 81–8.
5. Andersson K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol* 2011.
6. Madhuvrata P et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62 (5): 816–30.
7. Menarini M et al. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (12): 623–32.
8. Isik AT et al. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2009; 13 (8): 672–6.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кривобородов Григорий Георгиевич** – проф. каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru

**Тур Елена Ивановна** – аспирантка каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: amadeymozart@yandex.ru

**Ефремов Николай Сергеевич** – ассистент каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

**Школьников Максим Евгеньевич** – доц. каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова