

# Нейрогенный и идиопатический гиперактивный мочевого пузыря: камни преткновения

Е.С. Коршунова<sup>1-3</sup>, М.Н. Коршунов<sup>3</sup>, С.П. Даренков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

[e\\_korshunova@mail.ru](mailto:e_korshunova@mail.ru)

## Аннотация

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) является хроническим состоянием, которое оказывает большое влияние на качество жизни как мужчин, так и женщин. Симптомы ГМП ограничивают повседневную и социальную деятельность больных. Данное состояние не является самостоятельным заболеванием, но входит в клиническую картину ряда нозологических форм. Наиболее частыми из них принято считать заболевания головного мозга (болезнь Паркинсона, деменция и т.д.), генитоуринарный синдром менопаузы и доброкачественную гиперплазию простаты. Объективно подтвердить гиперактивность мочевого пузыря можно уродинамическим методом (цистометрией): в ходе исследования во время наполнения определяются непроизвольные сокращения детрузора, которые могут быть спонтанными и спровоцированными. В случаях наличия у больного неврологического заболевания детрузорную гиперактивность принято считать нейрогенной, при его отсутствии – идиопатической. В статье рассматриваются вопросы лечения больных как нейрогенным, так и идиопатическим ГМП, особенности подбора лекарственной терапии. При выборе М-холиноблокатора необходимо оценить когнитивный статус пациента и его коморбидность. Применение четвертичных аминов (троспиума хлорида) оправдано при любой форме ГМП. Троспиум хлорид безопасен у пожилых больных вследствие уменьшения риска снижения познавательной функции и изменения фармакодинамики при полипрагмазии. Быстрый лечебный эффект обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии тропиумом хлоридом.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, деменция, гиперактивный мочевой пузырь, тропиум хлорид, М-холиноблокатор, α-адреноблокатор, эстрогены, цитохром P450.

**Для цитирования:** Коршунова Е.С., Коршунов М.Н., Даренков С.П. Нейрогенный и идиопатический гиперактивный мочевой пузырь: камни преткновения. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 53–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190384

Review

## Neurogenic and idiopathic overactive bladder: stumbling blocks

Ekaterina S. Korshunova<sup>1-3</sup>, Maksim N. Korshunov<sup>3</sup>, Sergei P. Darenkov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central State Medical Academy, Moscow, Russia

[e\\_korshunova@mail.ru](mailto:e_korshunova@mail.ru)

## Abstract

Overactive bladder syndrome (OAB) is a chronic condition that has a significant influence on the quality of life of both men and women. OAB symptoms limit daily and social activity of patients. This disorder is not a separate disease but is included in clinical presentation of several diseases. The most frequent of them are brain disorders (Parkinson's disease, dementia and others), genitourinary syndrome of menopause and benign prostate hyperplasia. Bladder overactivity can be confirmed with urodynamic methods (cystometry) where involuntary detrusor contractions that can be spontaneous and provoked are detected at the bladder filling phase. If a neurological disorder is present, detrusor hyperactivity is considered neurogenic, if it is absent – idiopathic. The article discusses treatment of patients both with neurogenic and idiopathic OAB as well as special aspects of medical therapy choice. In M-cholinoblockers choice patient cognitive function and comorbid disorders should be evaluated. The use of quaternary amines (trospium chloride) is reasonable in any OAB syndrome form. Trospium chloride is safe for use in older patients as a result of decrease of risk of cognitive function impairment and pharmacodynamics modulation in polypharmacy. Rapid therapeutic effect supports high adherence to treatment with trospium chloride.

**Key words:** Parkinson's disease, dementia, overactive bladder syndrome, trospium chloride, M-cholinoblocker, alpha-adrenoblocker, estrogens, cytochrome P450.

**For citation:** Korshunova E.S., Korshunov M.N., Darenkov S.P. Neurogenic and idiopathic overactive bladder: stumbling blocks. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 53–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190384

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) – хроническое состояние, которое оказывает выраженное влияние на качество жизни как мужчин, так и женщин [1]. Симптомы ГМП ограничивают повседневную и социальную деятельность больных: работу, путешествия, физические упражнения, сон и сексуальную функцию. Примерно у 1/3 пациентов развивается депрессия [2], а в редких случаях агорафобия.

В соответствии с определением Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) ГМП – это симптомокомплекс, характеризующийся urgenностью, учащенным мочеиспусканием (более 8 раз в сутки), nocturiей, что в ряде случаев сопровождается urgenным недержанием мочи [3]. Важной особенностью постановки такого диагноза является отсутствие доказанной инфекции мочеполового тракта или другого явного патологического процесса (эндокринных, кардиальных заболеваний и т.п.).

Объективно подтвердить гиперактивность мочевого пузыря можно уродинамическим методом (цистометрией): в ходе исследования во время наполнения определяются непроизвольные сокращения детрузора, которые могут быть спонтанными и спровоцированными. В случаях наличия у

больного неврологического заболевания детрузорную гиперактивность принято считать нейрогенной, при его отсутствии – идиопатической [4].

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о большой социальной значимости ГМП как в общей популяции, так и среди больных неврологическими заболеваниями.

Так, национальное американское исследование NOBLE (National Overactive BLadder Evaluation, 2003; n=5204) выявило признаки ГМП у 16% мужчин и 16,9% женщин [1]. Одно из крупнейших международных исследований EPIC (n=19 165), проведенное в Канаде и 4 странах Европы (Германия, Италия, Швеция, Великобритания), позволило определить, что симптомы ГМП отмечали 10,8% мужчин и 12,8% женщин [5].

Совсем другие статистические данные распространности ГМП в нейрогенной популяции. Так, этот недуг выявлен у 70% больных болезнью Паркинсона (БП) [6], у 62% – рассеянным склерозом [7] и 48% пациентов с деменцией [8].

Первой линией медикаментозного лечения больных ГМП (как идиопатическим, так и нейрогенным) являются М-холиноблокаторы, а таргетными точками воздействия –

**Таблица 1. Типы мускариновых рецепторов и их распределение в тканях**  
Table 1. Types of muscarinic receptors and their distribution in tissues

Типы рецепторов	Локализация
M <sub>1</sub>	Головной мозг (кора, гиппокамп), железы, симпатические ганглии
M <sub>2</sub>	Сердце, задний мозг, гладкая мускулатура
M <sub>3</sub>	Гладкая мускулатура, железы, головной мозг
M <sub>4</sub>	Базальные отделы переднего мозга, стриатум
M <sub>5</sub>	Черная субстанция

**Таблица 2. Аффинность антимускариновых препаратов к разным типам мускариновых рецепторов [10]**  
Table 2. The affinity of antimuscarinic agents to different types of muscarinic receptors [10]

Название	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	–	–
Оксобутинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Троспиум	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6

M-холинорецепторы. Данных видов рецепторов выделено 5, преимущественное распределение по органам и структурам отражено в табл. 1.

В гладких миоцитах детрузора располагаются M<sub>2</sub>-рецепторы, доля которых составляет 80% и M<sub>3</sub> – 20%. Но именно последние отвечают за непосредственное сокращение мочевого пузыря, в то время как M<sub>2</sub> участвуют в этом процессе опосредованно – через аденилатциклазу посылают импульсы к симпатической нервной системе, V<sub>3</sub>-рецепторам, которые ответственные за фазу накопления мочевого пузыря. Получая сигнал от M<sub>2</sub>-рецепторов, V<sub>3</sub> прекращают свое действие, и создаются предпосылки для сокращения детрузора. Кроме того, в последние десятилетия появились данные о том, что в патогенезе ГМП могут принимать участие не только M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>-рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве [9].

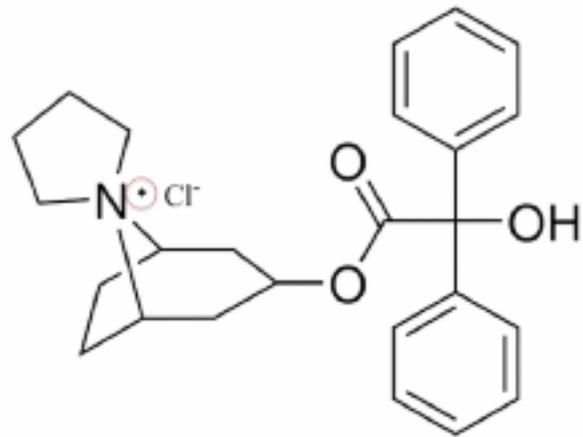
В настоящее время в Российской Федерации антимускариновыми препаратами, доступными для лечения больных ГМП, являются: оксобутинин, толтеродин, фезотеродин, солифенацин и тропиум. Данные лекарственные средства имеют ряд различий и прежде всего – по сродству к мускариновым рецепторам (табл. 2).

Максимальным сродством ко всем типам мускариновых рецепторов обладает тропиум хлорид. Как и толтеродин, он относится к неселективным антимускариновым препаратам с одинаковой аффинностью ко всем рецепторам. Оксобутинин и солифенацин имеют крайне высокое сродство к M<sub>3</sub>-рецепторам, более выраженное, чем к M<sub>2</sub>/M<sub>5</sub>, причем с небольшим различием между M<sub>3</sub>- и M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>. Таким образом, критерию максимального сродства к M<sub>3</sub>- и M<sub>2</sub>-рецепторам (располагающихся в гладкомышечных элементах мочевого пузыря и играющих ведущую роль в сокращении детрузора) из представленных препаратов отвечает тропиум. Это позволяет предположить его более высокую эффективность в ослаблении симптомов ГМП.

### Нейрогенный ГМП

При лечении больных неврологического профиля необходимо обращать внимание на лекарственные средства, назначенные врачом – неврологом или психиатром. Например, при деменции 1-й линии терапии являются антихолинэстеразные препараты. Принцип их действия заключается в лизисе холинэстеразы, что увеличивает уровень ацетилхолина в пресинаптической щели. Комбинирован-

**Химическая структура тропиума хлорида.**  
Chemical structure of trospium chloride.



ное использование «центрального» ингибитора ацетилхолинэстеразы и «периферического» антагониста мускариновых рецепторов много лет остается предметом споров и до сих пор нуждается в уточнении.

Целью работы А. Isik и соавт. (2009 г.) стало изучение сочетанного применения галантамина (ингибитора холинэстеразы) и тропиума хлорида при лечении больных болезнью Альцгеймера, страдающих ургентным недержанием мочи; 46 пациентов получали комбинированную терапию на протяжении 6 мес. При подведении итогов оказалось, что лечение тропиумом статистически значимо снизило все симптомы ГМП без ухудшения когнитивной способности больных. Авторы пришли к выводу, что комбинация тропиума и галантамина может быть рекомендована для лечения пациентов с деменцией и недержанием мочи [11].

Вероятно, такое сочетание возможно благодаря химической структуре тропиума хлорида, являющегося четвертичным амином.

Положительный заряд молекулы (см. рисунок) делает его гидрофильным соединением. Благодаря этому свойству лекарственное средство на 80% выводится с мочой, в отличие от третичных аминов практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не приводит к развитию побочных эффектов со стороны центральной нервной системы [12, 13].

Особое внимание стоит обратить на то, что в нейрогенной группе пациентов к лечению симптомов нижних мочевых путей следует приступать только после коррекции терапии основного заболевания и стабилизации неврологического статуса.

В наше исследование вошли 67 больных БП со стадиями по Хен и Яру (основной шкалы оценки данного неврологического заболевания) 2; 2,5; 3; 3,5 и 4. Средний возраст составил 67,8 (50–81) года. У всех пациентов диагностирован ГМП без инфравезикальной обструкции.

Тропиум хлорид назначали в дозе 30 мг/сут (1 таблетка). При отсутствии эффекта в течение 7 дней дозу препарата увеличивали на 30 мг/сут (по 1 таблетке 2–3 раза) – максимальная дозировка составила 90 мг [у 4 (6%) пациентов]. Данный период для контроля проводимой терапии определен на основании данных работы D. Rudy и соавт. (2006 г.). Авторы отметили при назначении тропиума хлорида лечебный эффект уже в первые дни приема препарата [14].

Объективно через 12 нед лечения количество мочеиспусканий в сутки уменьшилось с 12,0±4,3 (10–20) до 9,9±3,6 (9–18). Число ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи в среднем снизилось с 3,3±2,7 до 0,8±1,8. Среднеэффективный объем мочевого пузыря увеличился с 143,3±25,9 (110–185) до 195,0±43,6 (150–280) мл.

В ходе работы у 15 (22,7%) больных зафиксированы побочные эффекты, характерные для всех М-холиноблокаторов, – сухость во рту и нарушения опорожнения кишечника. Выраженность нежелательных явлений оценивалась больными как легкой, так и средней степени тяжести и не требовала отмены препарата. Стоит подчеркнуть, что увеличение дозы лекарственного средства не приводило к усилению побочных эффектов. Неврологический статус не претерпел каких-либо изменений, нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, снижение когнитивной функции) не зарегистрировано.

Мы пришли к выводу, что терапия тропиумом хлоридом является эффективным и безопасным методом лечения больных ГМП на фоне БП. Кроме того, учитывая гидрофильные свойства лекарственного средства и скорость достижения лечебного эффекта (от третьего дня применения), тропиум увеличивает приверженность больных к терапии.

### Идиопатический ГМП

Надо отметить, что ГМП не является самостоятельным заболеванием, но входит в клиническую картину ряда нозологических форм. Наиболее частыми причинами развития идиопатической формы принято считать генитоуринарный синдром менопаузы и доброкачественную гиперплазию простаты.

### Генитоуринарный синдром менопаузы

Данный термин был одобрен и официально утвержден Международным обществом по исследованию женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) и Северо-Американским – по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) в 2014 г. Это совокупность симптомов, связанных с уменьшением эстрогенов и других половых стероидов, приводящих к изменению половых губ, клитора, промежности, влагалища, уретры и мочевого пузыря у женщин. Частота генитоуринарного синдрома менопаузы достигает 50% случаев среди женщин среднего и пожилого возраста. Данные симптомы являются хроническими и прогрессируют без длительной ремиссии [15].

Роль дефицита половых гормонов в патогенезе ГМП не вызывает сомнений. Единое эмбриологическое происхождение структур урогенитального тракта у женщин обуславливает зависимость симптомов нижних мочевых путей от уровня половых гормонов, в том числе во время беременности и в климактерии [16]. Так, частота встречаемости ургентного мочеиспускания у

женщин в репродуктивном возрасте составляет 20–30%, в перименопаузе и ранней постменопаузе – 30–40%, в пожилом возрасте (старше 70 лет) – 30–50% [17]. В ряде работ прослеживается корреляция между частотой возникновения ГМП и длительностью постменопаузы [18–21].

Эстрогеновые рецепторы выделены как в детрузоре, уретелии, уретре, мышцах тазового дна, так и парасимпатических ганглиях, ответственных за иннервацию мочевого пузыря. По мнению А. Wróbel, данный факт свидетельствует о том, что эстрогены могут модулировать высвобождение ацетилхолина (главного медиатора сокращения детрузора). Известно, что эстрогены регулируют действие  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  каналов и могут ингибировать активность мышечной киназы (Rho-киназы) детрузора. Терапия эстрогенами напрямую влияет на сократительную активность мышечной стенки мочевого пузыря, подавляя приток ионов кальция из внеклеточного пространства в клетку и изменяя функцию мускариновых рецепторов [22].

Так, исследование L. Cardozo и соавт. (2014 г.) показало, что у женщин в постменопаузе лечение эстрогенами статистически значимо снижает ургентность, число ночных и дневных мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи [23].

Интересные данные получены в ходе метаанализа R. Geoffrion (2012 г.). В Кокрановской библиотеке и базе Medline отобраны систематические обзоры, рандомизированные клинические и наблюдательные исследования, опубликованные с 1950 по 2010 г. Все работы посвящены лечению больных ГМП различными методами. Анализ показал, что пероральный или трансдермальный прием эстрогенов не следует рекомендовать для лечения данного синдрома, так как его эффекты сопоставимы с плацебо (степень рекомендаций – IЕ). Однако вагинальные эстрогены могут быть назначены для субъективного улучшения симптомов ГМП (степень рекомендаций – IIIВ) [24].

Работа E. Geller и соавт. (2012 г.) также рассматривала проблемы лечения женщин в постменопаузе с ГМП. Особым фокусом исследования стало влияние М-холиноблокаторов на когнитивную функцию больных. При включении в проект все пациентки проходили стандартное урологическое обследование, выполняли задания по тесту Хопкинса и оценивались по шкалам «Ориентация, память и концентрация» (Orientation, Memory & Concentration, OMC) и Mini-Cog. Данные методы оценки познавательной способности являются наиболее распространенными среди неврологов. Из 50 зарегистрированных женщин 35 завершили исследова-

дование полностью. Средний возраст составлял 70,4 года; 77,1% пациенток ранее принимали антихолинергические препараты. На момент включения в протокол 65,7% больных имели тяжелую гиперактивность мочевого пузыря, а у 71,4% из них отмечалось сильное недержание мочи. Все пациентки получали троспиум хлорид пролонгированного высвобождения. Статистически значимое снижение симптоматики ГМП произошло по всем изучаемым параметрам. Авторы не выявили изменения когнитивной функции между первичной оценкой и после 12 нед медикаментозной терапии. Исследование позволило сделать выводы, что троспиум хлорид эффективен в лечении ургентного недержания мочи и не влияет на познавательную функцию при долгосрочном применении [25]. К подобным выводам пришли и другие исследователи [26–28].

### Доброкачественная гиперплазия простаты

Это состояние, связанное с увеличением железистой ткани простаты, в большинстве случаев приводящее к нарушению оттока мочи из мочевого пузыря – инфравезикальной обструкции. Нет единого мнения о патогенезе развития ГМП у пожилых мужчин. Предполагают, что это может быть проявлением развития гипоксии вследствие возрастного атеросклероза, а также денервации детрузора на фоне инфравезикальной обструкции [29].

«Золотым стандартом» лечения нарушения оттока мочи на фоне гиперплазии простаты является назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов ( $\alpha$ -АБ). Однако они не устраняют симптомов ГМП. Данные ряда рандомизированных клинических исследований показали, что сочетанное назначение М-холино- и  $\alpha$ -АБ у больных доброкачественной гиперплазией простаты не вызывает статистически значимого увеличения объема остаточной мочи по сравнению с контрольной группой [30–32]. Совмещение данных препаратов было более эффективно в отношении снижения частоты мочеиспускания, ноктурии или показателя IPSS (International prostate symptoms score) по сравнению с  $\alpha$ -АБ или только плацебо. Кроме того, при комбинированной терапии зарегистрировано значительное снижение частоты возникновения ургентного недержания мочи и императивных позывов к мочеиспусканию, а также значительное повышение качества жизни [33]. Назначение  $\alpha$ -АБ в сочетании с антимускариновыми лекарственными средствами рекомендуется как Европейской, так и Американской ассоциациями урологов [34, 35].

Масштабное неинтервенционное исследование проведено в Германии в 2009 г., были включены в проект 4382 мужчины (средний возраст  $68,4 \pm 8,8$  года) с доброкачественной гиперплазией простаты и ГМП. В анализ безопасности терапии вошли все больные. Подгруппа пациентов для оценки эффективности лечения составляла 4104 человека. Среднее число дневных мочеиспусканий –  $11,8 \pm 3,5$ , ночных –  $3,2 \pm 1,3$ . У 1400 (32,4%) больных наблюдалось в среднем  $4,9 \pm 5,3$  эпизода недержания мочи в неделю, 859 (19,9%) мужчин использовали прокладки – в среднем  $9,3 \pm 6,8$  штук в неделю. Большинство больных оценили степень ургентных позывов к мочеиспусканию как сильную (44,2%) или среднюю (48,4%), в то время как 7% пациентов – как незначительную. У всех больных проводилась базовая терапия антагонистами  $\alpha$ -рецепторов: тамсулозин применялся в 73,4% случаев, альфузозин – в 14,2%, теразозин – в 8,6 и 3,1% – доксазозин. У 1480 (34,2%) больных начато лечение  $\alpha$ -АБ за 12 мес до включения в исследование; у 1965 (45,4%) мужчин продолжительность терапии составила 30 дней; у 545 (12,6%) пациентов – более 7 дней. Во многих случаях дневная дозировка  $\alpha$ -АБ соответствовала официальным рекомендациям. До начала лечения антимускариновыми препаратами среднее значение балла по IPSS составило  $18,2 \pm 5,1$ , качества жизни –  $3,8 \pm 0,9$ . Всем больным дополнительно назначен троспиум хлорид. Наиболее частыми ре-

комендуемыми дозами стали 30 мг (45,6% случаев), 45 мг (16,8%), и 60 мг (28,8%). В 1432 (33%) случаях троспиум хлорид в таблетках в пленочной оболочке немедленного высвобождения предписывалось принимать 1 раз в день, в 1907 (44,1%) – 2 раза и в 905 (20,9%) – 3 раза в сутки. Регулярный прием лекарства подтвержден у 93,8% больных. По итогам исследования оказалось, что среднее число дневных мочеиспусканий снизилось до  $8,5 \pm 2,5$ , ночных – до  $1,7 \pm 1$ , эпизодов недержания – до  $3,6 \pm 3,9$ . Число континентных больных увеличилось с 66,6 до 83,1%. Общую переносимость дополнительной пероральной терапии троспиумом хлоридом оценили как очень хорошую или хорошую 94,2% исследователей и 89,2% больных. Лечение М-холиноблокатором преждевременно прекращено у 121 (2,8%) из 4382 больных: в 56 (1,3%) случаях из-за отсутствия эффективности, 49 (11%) – из-за некомплаентности пациентов, 17 (0,4%) – из-за нежелательных эффектов (сухость во рту, запор и задержка мочи). Авторы пришли к выводу: у больных ГМП при доброкачественной гиперплазии простаты комбинированная терапия ( $\alpha$ -АБ + троспиум хлорид) имеет большую клиническую эффективность по сравнению с лечением только антагонистом  $\alpha$ -рецепторов; такая лекарственная схема контроля симптомов нижних мочевых путей хорошо переносится подавляющим большинством пациентов [36]. Данную точку зрения разделяют ряд других исследователей [37, 38].

Отдельно надо отметить, что, как генитоуринарный синдром менопаузы, так и доброкачественная гиперплазия простаты встречаются у людей старшего возраста, и выбор троспиума хлорида в качестве М-холиноблокатора неслучаен.

Троспиум обладает преимуществом по сравнению с другими антимускариновыми препаратами не только благодаря отсутствию побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, быстрому наступлению лечебного действия, но и минимальному метаболизму в печени. Все М-холиноблокаторы, используемые для купирования симптомов ГМП, за исключением троспиума, трансформируются ферментами цитохрома P450 – либо CYP2D6, либо CYP3A4 [39–41].

Цитохром P450 – общее название ферментов семейства P450. Система цитохрома P450 участвует в окислении многочисленных эндо- и экзогенных соединений. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных и ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации лекарств [42]. Известен факт, что препараты дарифенацин, фезотеродин, оксипутилин, пропиверин, солифенацин и толтеродин следует применять с осторожностью вместе с ингибиторами CYP2D6 и CYP3A4, такими как хинидин, пароксетин или кетоконазол [43–45]. Однако информация об ингибирующем эффекте М-холиноблокаторов по отношению к остальным 7 основным человеческим цитохромам, опосредующим 90% всего метаболизма лекарственных цитохромных средств, ограничена [46]. Пациенты старшего возраста часто получают полифармакотерапию. В тех случаях, когда несколько лекарственных средств в печени метаболизируются одним ферментом, им приходится вступить в конкурентную связь за активных центр этого биокатализатора. Результатом может быть изменение действия препаратов. Троспиум лишь в малой степени способен подвергаться метаболизму в печени. Вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Таким образом, троспиум хлорид является эффективным лекарственным средством для купирования симптомов как нейрогенного, так и идиопатического ГМП. Безопасен в применении у пожилых больных вследствие снижения риска развития когнитивных расстройств и изменения фармакодинамики при полипрагмазии. Быстрый лечебный эффект обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии троспиумом хлоридом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of over-active bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–36.
- Lai HH, Shen B, Rawal A, Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *BMC Urol* 2016; 16: 60. DOI: 10.1186/s12894-016-0179-x
- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4–20; *International Urogynecology J* 2010; 21: 5–26. DOI: 10.1007/s00192-009-0976-9
- Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62 (5): 28–37.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. 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): 1306–14.
- Коршунова Е.С. Диагностика и лечение симптомов нижних мочевых путей у больных болезнью Паркинсона в сочетании и без доброкачественной гиперплазии простаты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Korshunova E.S. Diagnostika i lechenie simptomov nizhnikh mochevykh putei u bol'nykh bolezn'yu Parkinsona v sochetanii i bez dobrokachestvennoy giperplazii prostaty. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2006 (in Russian).]
- Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999; 161 (3): 743–57.
- Cacabelos R, Rodríguez B, Carrera C et al. APOE-related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18 (10): 693–706.
- Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharm* 2005; 144: 1089–99.
- Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 97–103.
- Isik AT, Celik T, Bozoglu E, Doruk H. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2009; 13 (8): 672–6.
- Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trosipium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 337–43.
- Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (2): 235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03961.x
- Rudy D, Cline K, Harris R et al. Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment. *BJU Int.* 2006; 97 (3): 540–6.
- Position Statement. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20 (9): 888–902.
- Ковалева Л.А. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин, особенности терапии. *Лечащий врач.* 2016; 3: 34–7. [Kovaleva L.A. Giperaktivnyi mochevoi puzyr' u zhenshchin, osobennosti terapii. *Lechashchii vrach.* 2016; 3: 34–7 (in Russian).]
- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4. DOI: 10.1002/nau.20798
- Robinson D, Cardoso L, Milsom I et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (7): 1086–91. DOI: 10.1002/nau.22464
- Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 387–400.
- Rahn DD, Ward RM, Sanses TV. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2014. DOI: 10.1007/s00192-014-2554-z
- Ellsworth P, Marschall-Kehrel D, King S et al. Bladder health across the life course. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 397–406. DOI: 10.1111/ijcp.12127
- Wróbel A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options. *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (4): 211–7. DOI: 10.5114/pm.2015.56403
- Cardoso L, Lose G, McClish D. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892–7.
- Geoffrion R, Lovatis D, Walter J-E et al. Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2012; 34 (11): 1092–101. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)35440-8
- Geller EJ, Crane AK, Wells EC et al. Effect of anticholinergic use for the treatment of overactive bladder on cognitive function in postmenopausal women. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (10): 697–705. DOI: 10.2165/11635010-000000000-00000
- Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (12): 2203–10. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x
- Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (8): 1477–83. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x
- Ancelet ML, Artero S, Portet F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332 (7539): 455–9.
- Chung A, Noguchi N, Chan L, Tse V. Voiding dysfunction in older men. *Curr Opin Urol* 2016; 26 (2): 177–83. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000265
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. Combination treatment with an a-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169 (6): 2253–6.
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174 (6): 2273–5.
- Yang Y, Zhao SF, Li HZ et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007; 120 (5): 370–4.
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006; 296 (19): 2319–28. DOI: 10.1001/jama.296.19.2319
- http://uroweb.org/guideline
- http://www.auanet.org/guidelines
- Wiedemann A, Neumann G, Neumeister C et al. Efficacy and Tolerability of Add-On Trosipium Chloride in Patients with Benign Prostatic Syndrome and Overactive Bladder: A Non-Interventional Trial Showing Use of Flexible Dosing. *Uro Today Int J* 2009; 2. DOI: 10.3834/uj.1944-5784.2009.04.02
- MacDiarmid SA, Ellsworth PI, Ginsberg DA et al. Safety and efficacy of once-daily trosipium chloride extended-release in male patients with overactive bladder. *Urology* 2011; 77 (1): 24–9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.469
- Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Effectiveness of Solifenacin and Trosipium for Managing of Severe Symptoms of Overactive Bladder in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Mens Health* 2016; 10 (2): 157–63. DOI: 10.1177/1557988315595692
- Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1243–85.
- Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 54–8.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–62.
- De Montellano O, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. 3rd edition. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005.
- Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262–5.
- Yaich M, Popon M, Médard Y. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to N-deethylxybutynin in humans. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (5): 449–51.
- Коршунова Е.С., Коршунов М.Н. Гиперактивный мочевой пузырь у мультиморбидных больных. Что нужно помнить? *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 41–5. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.41-45 [Korshunova E.S., Korshunov M.N. Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered? *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 41–5. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.41-45 (in Russian).]
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Коршунова Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА, ст. науч. сотр. ФГБУ «НИИЦ радиологии», невроуролог ФГБУ НЦН. E-mail: e\_korshunova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-934X>

**Коршунов Максим Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: m\_korshunov@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

**Даренков Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: darenkov@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-7160>

**Ekaterina S. Korshunova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Radiology Research Center, Scientific Center of Neurology, Central State Medical Academy. E-mail: e\_korshunova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-934X>

**Maksim N. Korshunov** – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy. E-mail: m\_korshunov@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

**Sergei P. Darenkov** – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy. E-mail: darenkov@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-7160>

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019