

ТРОСПИЯ ХЛОРИД У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ГИПЕРАКТИВНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-58-63

УДК: 615.035

Кривобородов Г.Г.^{1,2}, Ткачева О.Н.¹, Ефремов Н.С.^{1,2}, Ширин Д.А.¹, Гонтарь А.А.²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета, Москва, Россия

Резюме

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — это клинический синдром, определяющий urgentное мочеиспускание в сочетании или без urgentного недержания мочи, которое обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией. В большинстве случаев ГМП не представляет угрозы для жизни пациентов, но значительно ухудшает качество всех сфер жизни человека. Urgentное недержание мочи — одна из основных причин падений больных пожилого возраста, что нередко приводит к переломам проксимального отдела бедра и сопровождается тяжёлыми осложнениями.

Медикаментозная терапия м-холиноблокаторами (холинолитиками) является ведущим направлением в лечении больных ГМП. Однако её использование остаётся не до конца изученным у мужчин и женщин пожилого возраста.

Выбор эффективного и безопасного холинолитика для больных пожилого и старческого возраста является предметом дискуссии и научных исследований. Полученные результаты показывают, что тропсия хлорид является эффективным препаратом для лечения urgentного и учащенного мочеиспускания вследствие идиопатического ГМП и не оказывает влияния на когнитивную функцию у пожилых больных.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; идиопатическая детрузорная гиперактивность; тропсия хлорид.

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Ткачева О.Н., Ефремов Н.С., Ширин Д.А., Гонтарь А.А. Тропсия хлорид у больных пожилого возраста с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 1(9): 58–63. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-58-63

TROSPIUM CHLORIDE IN OLDER PATIENTS WITH IDIOPATHIC OVERACTIVE URINARY BLADDER

Krivoborodov G.G.^{1,2}, Tkacheva O.N.¹, Efremov N.S.^{1,2}, Shyrin D.A.¹, Gontar A.A.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Urology and Andrology, Faculty of General Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Overactive bladder (OAB) — is a clinical syndrome which includes urge urination with or without urge urinary incontinence which is usually accompanied by frequent urination and nocturia. In most cases, OAB does not pose a threat to the life of patients, but significantly worsens the quality of all spheres of human life. Urge urinary incontinence is one of the main causes of falls in older patients, which often leads to fractures of the proximal femur and is accompanied by severe complications. Drug therapy with M-cholinoblockers (cholinolytics) is the leading direction in the treatment of patients with OAB. However, this type of therapy remains poorly understood in older men and women. The choice of an effective and safe cholinolytic for older and senile patients is the subject of discussion and scientific research. The results obtained show trospium chloride as an effective drug for the treatment of urgent and frequent urination due to idiopathic OAB, as well as the lack of influence on cognitive function in older patients.

Keywords: overactive bladder; idiopathic detrusor hyperactivity; trospium chloride.

For citation: Krivoborodov G.G., Tkacheva O.N., Efremov N.S., Shyrin D.A., Gontar A.A. Trospium chloride in older patients with idiopathic overactive urinary bladder. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022; 1(9): 58–63. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-58-63

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — это клинический синдром, определяющий urgentное мочеиспускание в сочетании или без urgentного недержания мочи, которое обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией.

В основе ГМП лежит гиперактивность детрузора нейрогенного или идиопатического характера. Нейрогенная детрузорная гиперактивность является следствием неврологических заболеваний. Идиопатическая детрузорная гиперактивность обозначает, что причина произвольных сокращений детрузора, urgentности и частого мочеиспускания неизвестна.

ГМП является одним из наиболее часто встречающихся медицинских диагнозов с неуклонной тенденцией к росту. По данным статистических исследований можно предполагать, что ГМП страдают около 256 миллионов человек в мире [4].

В США диагноз ГМП опережает по частоте тактовой при сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и включён в 10 самых распространённых заболеваний. В последние годы отмечают чёткую и устойчивую тенденцию к увеличению числа больных ГМП [2, 3, 4]. Одной из причин такой ситуации является увеличение средней продолжительности жизни во многих странах мира, на что указывают данные эпидемиологических исследований [5].

В большинстве случаев ГМП не представляет угрозы для жизни пациентов, но значимо ухудшает качество всех сфер жизни человека. Нередко urgentное недержание мочи приводит к изоляции и отказу от трудовой деятельности и социальных контактов. Urgentное недержание мочи — одна из основных причин падений больных пожилого возраста, что нередко приводит к переломам проксимального отдела бедра и сопровождается тяжёлыми осложнениями [6].

Медикаментозная терапия м-холиноблокаторами (холинолитиками) является ведущим направлением в лечении больных ГМП. Однако её использование остаётся не до конца изученным у мужчин и женщин пожилого возраста. Побочные эффекты холинолитиков хорошо известны. В связи с увеличением продолжительности жизни в настоящее время является актуальным такой побочный эффект холинолитиков, как влияние на когнитивную функцию. Ухудшение последней опасно тяжёлыми последствиями и требует постоянного контроля при назначении холинолитиков для лечения ГМП. Выбор эффективного и безопасного холинолитика для больных пожилого и старческого возраста является предметом дискуссии и научных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 36 пациентов (12 мужчин и 24 женщины) с идиопатической формой гиперактивного мочевого пузыря в возрасте

от 60 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил $69,3 \pm 0,5$ года. Из исследования были исключены пациенты, у которых причиной ГМП являлись неврологические заболевания. Пациенты были осмотрены офтальмологом для исключения закрытоугольной формы глаукомы. Все больные предъявляли жалобы на urgentные позывы к мочеиспусканию, эпизоды urgentного недержания мочи и на учащенное мочеиспускание в течение всего времени суток.

Обследование включало общий и биохимический анализ крови, микроскопическое исследование осадка мочи, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы (у мужчин) с определением объёма остаточной мочи. Число мочеиспусканий, объём мочеиспускания, число urgentных позывов на мочеиспускание и эпизодов urgentного недержания мочи учитывали на основании дневника мочеиспусканий не менее, чем за 72 часа. Помимо подсчёта количества urgentных позывов и эпизодов мочеиспусканий, также оценивали степень выраженности urgentности. Для этого мы использовали шкалу измерения силы позывов к мочеиспусканию (UUS — urinary urgency scale). Опросник заполняли на протяжении 72 часов параллельно с дневником мочеиспускания. Определяли среднюю интенсивность позыва к мочеиспусканию исходно и на каждом этапе лечения. Качество жизни оценивали по шкале EQ-5D (Euro Quality of Life). Когнитивную функцию пациентов определяли на основании шкалы мини-КОГ. В исследование не включали больных с нарушением когнитивной функции.

Критериями включения в исследование являлись: не менее двух эпизодов urgentного недержания мочи в течение трех дней, более 8 мочеиспусканий в сутки, продолжительность симптомов не менее трех месяцев, максимальная скорость потока мочи более 14 мл/сек, отсутствие остаточной мочи, а также бактериурии и лейкоцитурии.

Пациенты должны были прекратить какие-либо методы лечения ГМП не менее, чем за 3 месяца до начала исследования. На первом визите всем пациентам назначали троспия хлорид в стандартной дозе 45 мг в сутки. Результаты лечения оценивали на 3 последующих визитах, имевших место через 6, 9 и 12 недель с интервалом в 3 недели (рис. 1). Помимо дневника мочеиспусканий, шкал UUS и EQ-5D и данных ультразвукового исследования, на всех визитах также производили подробный опрос пациентов с целью выявления возможных побочных эффектов. Особое внимание уделяли когнитивной функции больных, которую мониторировали на каждом визите. В зависимости от результатов обследования корректировали дозу препарата как в сторону её снижения (при наличии побочных эффектов), так и в сторону увеличения (при недостаточном эффекте лечения).

Результат лечения оценивали как хороший при улучшении симптомов накопления нижних мочевыводящих путей более чем на 75%. При снижении указанного показателя более чем на 50% и менее чем на 75% результат лечения оценивали как удовлетворительный. Отсутствие результата лечения оценивали как снижение среднего значения симптомов накопления нижних мочевыводящих путей менее чем на 50%.

Перед началом исследования все больные подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На втором визите (6 недель лечения) 16 человек сообщили о хорошей переносимости 45 мг препарата, а данные дневника мочеиспускания и шкал UUS и EQ-5D соответствовали достоверному улучшению симптомов ургентного, учащенного мочеиспускания. Лечение было продолжено в указанной дозе.

8 больных указали на появление значимых побочных эффектов (сухость во рту — 5; нарушение опорожнения кишечника — 2; тошнота и изжога — 1) и настаивали на прекращении лечения. Этим больным снизили дозу препарата до 30 мг в сутки.

Остальные 12 больных сообщили о том, что хорошо переносят препарат, но клиническая эффективность дозы 45 мг в сутки оказалась недостаточной. Дозу троспия хлорида у этих пациентов увеличили до 60 мг в сутки.

На третьем визите (9 недель лечения) 4 из 8 пациентов, которым на втором визите снизили дозу троспия хлорида до 30 мг в сутки (в связи с развитием нежелательных явлений) сообщали о сохраняющихся побочных эффектах, несмотря на снижение дозы препараты. Они прекратили лечение. Ещё 3 больных из этой группы указали на отсутствие значимого положительного клинического эффекта и тоже прекратили участие в исследовании. У оставшегося одного больного имел место удовлетворительный результат лечения.

Также на третьем визите 3 пациента из группы, принимавшей 45 мг препарата, сообщили о том, что эффективность препарата недостаточная, и они хотели бы улучшить результаты лечения. Поэтому дозу троспия хлорида у этих пациентов увеличили до 60 мг в сутки. Двое больных, напротив, сообщили о нежелательных явлениях, поэтому доза препарата была снижена для них до 30 мг в сутки.

2 больных, принимавших 60 мг/сут троспия хлорида, указали на недостаточный эффект лечения и хорошую переносимость. Дозу препарата у них увеличили до 75 мг в сутки. В то же время другие 2 больных, получавших 60 мг/сут троспия хлорида, пожаловались на возникновение побочных эффектов, вызванных увеличением дозы препарата. Поэтому им было предложено вновь вернуться к дозировке 45 мг/сут.

Таким образом, на последнем четвертом визите (12 недель лечения) результаты лечения оценивали в четырёх группах пациентов: у 3 больных, принимавших препарат в дозировке 30 мг/сут, отмечен удовлетворительный результат лечения; из 13 пациентов, получавших троспия хлорид в дозе 45 мг/сут, 5 имели хороший и 8 удовлетворительный результат лечения; в группе больных (11 человек), получавших 60 мг/сут препарата, хороший результат отмечен у 4 и удовлетворительный у 7 больных; у 2 пациентов, принимавших препарат в дозировке 75 мг/сут, наблюдали хороший результат лечения (рис. 1).

Известно, что применение м-холиноблокаторов ограничено различными побочными эффектами, связанными с их приёмом. В данном исследовании также наблюдали нежелательные явления, которые заставляли врача и пациента либо снижать дозу препарата, либо вовсе отказываться от него и прекратить участие в исследовании. Побочные эффекты различной степени выраженности отмечены у 12 больных, что составило 33,3%.

Основным побочным эффектом явилось развитие сухости во рту. Данное осложнение наблюдали у 7 пациентов. Нарушение опорожнения кишечника имело место у 3 пациентов, сухость кожных покровов у 1 больной, тошнота и изжога также у 1 пациента.

Из 12 мужчин, включенных в исследование, у 7 имела место доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Лечение троспия хлоридом не привело к появлению остаточной мочи.

При оценке когнитивной функции не было выявлено значимых изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГМП — это широко распространенное заболевание среди мужчин и женщин любого возраста. Несмотря на тот факт, что ГМП примерно одинаково часто встречается в разных возрастных группах, наибольшее количество больных отмечено в возрасте старше 40 лет, а особенно мужчин после 60 лет [7]. ГМП приводит к физической, социальной дезадаптации таких больных и нередко является причиной падений с последующими тяжёлыми осложнениями, включая тромбоэмболию лёгочной артерии [6].

На сегодняшний день поиск эффективных методов лечения симптомов ургентного, учащенного мочеиспускания очень актуален. Антагонисты мускариновых рецепторов являются основным и нередко первым вариантом лечения больных ГМП, уменьшая частоту позывов, снижая их ургентность и частоту эпизодов ургентного недержания мочи. Эти препараты в первую очередь блокируют постсинаптические мускариновые рецепторы (M_2 / M_3) в детрузоре [8].

Согласно данным Европейской ассоциации урологов, эффект применения м-холиноблокаторов у больных с идиопатическим ГМП нередко является

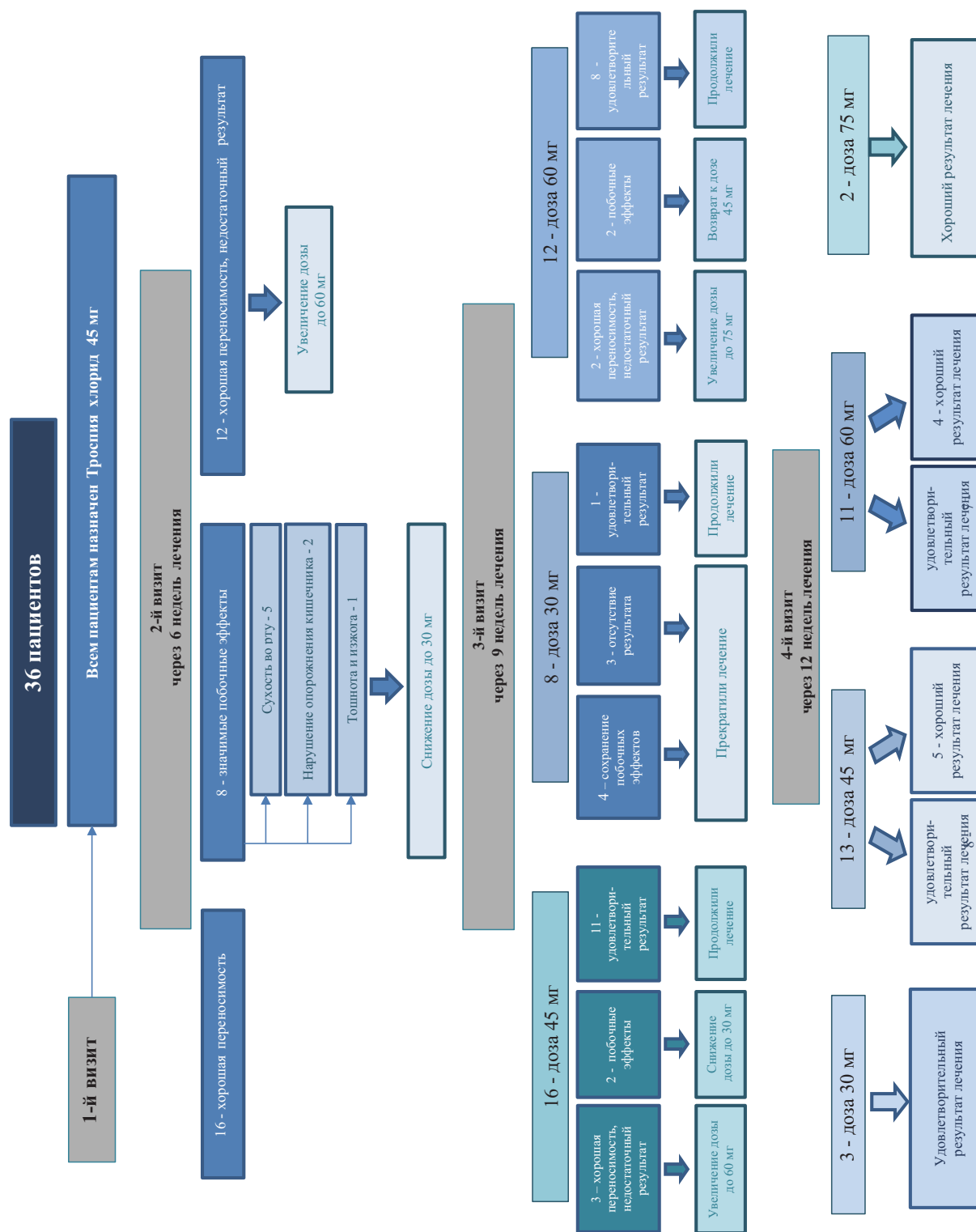


Рис. 4. Схема распределения пациентов в зависимости от дозы тропсия хлорида

кратковременным, а длительность приема во многом ограничена возникновением побочных эффектов [9]. Одним из побочных эффектов, ограничивающих использование холиноблокаторов, является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать негативное влияние на ЦНС [10]. Все антихолинергические препараты, которые используют для лечения ГМП, по химической структуре являются третичными аминами, за исключением тропия хлорида. Третичные амины проникают через гематоэнцефалический барьер и обладают нейротоксичностью. Нередко это приводит к сонливости, спутанности сознания вплоть до комы, галлюцинациям, серьезным когнитивным нарушениям. Как известно, с возрастом увеличивается частота когнитивных нарушений, которые усугубляются при приеме многих лекарственных средств, включая холинолитик [11].

В последние годы также получены данные, свидетельствующие о риске развития и прогрессирования деменции при длительном лечении холинолитиками [12, 13, 14, 15].

Тропия хлорид относится к четвертичным аминам, что определяет его уникальную характеристику, а именно отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер. Это подтверждено отсутствием тропия хлорида в спинномозговой жидкости и изменений показателей электроэнцефалографии [11, 16, 17]. Поэтому представляется целесообразным использовать тропия хлорид у больных пожилого возраста с ГМП и риском развития когнитивных нарушений [18, 19, 20]. Он также имеет ганглиоблокирующее и миотропное действие, подобно папаверину. Важным обстоятельством является еще и то, что тропия хлорид в основном метаболизируется почками и на 80% выводится с мочой в неизмененном виде, блокируя м-холинорецепторы мочевого пузыря [21, 22, 23].

Как известно, тропия хлорид можно использовать в различных дозировках. Данное обстоятельство помогает «адаптировать» его для каждого пациента, выбрав оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью.

В данном исследовании мы попытались оценить возможность применения тропия хлорида у больных в возрасте старше 60 лет с идиопатической формой ГМП. Согласно данным ранее проведенных исследований первоначально мы назначали 45 мг тропия хлорида в сутки с последующим титрованием дозы в зависимости от выраженности клинического эффекта и наличия и степени выраженности побочных проявлений.

Через 12 недель лечения 44% больных потребовалось увеличение дозы. Так, 11 пациентам увеличили дозу до 60 мг, 2 пациентам — до 75 мг в сутки. 3 пациентам, напротив, снизили дозу до 30 мг, а 12 больных прекратили лечение ввиду побочных эффектов. Полученные данные согласуются с результатами других авторов и нашими данными и отражают общую тенденцию применения

холинолитиков у больных ГМП [24]. Хорошо известен ряд побочных эффектов холинолитиков. Традиционно, наиболее часто при их применении обращали внимание на такие осложнения, как сухость во рту и сухость кожных покровов, нарушение опорожнения кишечника, головокружение и др. В меньшей степени обращали внимание на побочные эффекты со стороны ЦНС. Считали, что они в большей степени характерны для больных с нейрогенной формой ГМП вследствие инсульта головного мозга и различных форм синдрома паркинсонизма. Увеличение числа больных ГМП пожилого и старческого возраста вследствие повышения средней продолжительности жизни в мире показало необходимость осторожного отношения к побочным эффектам со стороны ЦНС и у пациентов с идиопатической формой ГМП. Согласно последним клиническим рекомендациям урологических сообществ необходимо с осторожностью назначать холинолитики у больных ГМП с уже известными когнитивными нарушениями и всегда их мониторировать у пожилых больных, особенно при длительном назначении [25, 26]. Наши данные свидетельствуют об отсутствии побочных эффектов со стороны ЦНС у всех 36 больных в возрасте старше 60 лет, которые получали различные дозы тропия хлорида для лечения идиопатической формы ГМП. Тогда как другие побочные эффекты холинолитиков имели место у 12 из 36 больных.

Таким образом, полученные результаты показывают, что тропия хлорид является эффективным препаратом для лечения пожилых больных с симптомами ургентного и учащенного мочеиспускания вследствие идиопатического ГМП. Наши данные показывают отсутствие влияния тропия хлорида на когнитивную функцию. Однако необходим мониторинг когнитивной функции при длительном использовании тропия хлорида с периодичностью 6 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B. et al World-wide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011 Oct; 108 (7): 1132–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x.
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 // *BJU Int.* — 2001; 87: 760–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x.
3. Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* — 2003; 20: 327–36. DOI: 10.1007/s00345-002-0301-4.
4. Irwin D.E., Abrams P., Milsom I. et al. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. *BJU Int.* — 2008; 101(11): 1381–7.
5. <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni>
6. Nakagawa H., Kaijun Niu, Atsushi Hozawa et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol.* — 2010; 184: 1413–1418. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.093.
7. Karin S. Coyne, Chris C. Sexton, Christine L. Thompson et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology

of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009 Aug; 104(3): 352–60. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.

8. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2006; 47 Suppl 2(Suppl 2): S80–S87. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706560.

9. F.C. Burkhard (Chair), J.L.H.R. Bosch, F. Cruz, G.E. Lemack, et al. Urinary incontinence in adults. EAU guidelines 2020.

10. Scheife R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005; 27(2): 144–153. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.02.014.

11. Chancellor M.B., Staskin D.R., Kay G.G., et al. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*. 2012 Apr 1; 29(4): 259–73. DOI: 10.2165/11597530-000000000-00000.

12. Scheife R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005; 27(2): 144–153. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.02.014.

13. Kerdraon J., Robain G., Jeandel C., et al. Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol*. 2014; 24(11): 672–681. DOI: 10.1016/j.purol.2014.06.003.

14. Staskin D.R. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. *Drugs Aging*. 2005; 22(12): 1013–1028. DOI: 10.2165/00002512-200522120-00003.

15. Yang Y.-W., Liu H.-H., Lin T.-H., et al. Association between different anticholinergic drugs and subsequent dementia risk in patients with diabetes mellitus. April 6, 2017. *PLoS ONE* 12(4): e0175335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175335>

16. H. van de Waterbeemd, G. Gamenisch, G. Folkers et al. Estimation of blood-brain barrier crossing of drugs using molecular size and shape, and H-bonding descriptors. *J Drug Target* 1998; 6(2): 151–65. DOI: 10.3109/10614869808997889.

17. T.M. Kessler, Lucas M. Bachmann, Christoph Minder et al. Adverse Event Assessment of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: A Network Meta-Analytic Approach. *PLoS One* 2011 Feb 23; 6(2): e16718. DOI: 10.1371/journal.pone.0016718.

18. Araklitis G., Robinson D., Cardozo L. Cognitive Effects of Anticholinergic Load in Women with Overactive Bladder. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 1493–1503. DOI: 10.2147/CIA.S252852.

19. Biastre K., Burnakis T. Trosipium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(2): 283–295. DOI: 10.1345/aph.1L160.

20. McFerren S.C., Gomelsky A. Treatment of Overactive Bladder in the Elderly Female: The Case for Trosipium, Oxybutynin, Fesoterodine and Darifenacin. *Drugs Aging*. 2015; 32(10): 809–819. DOI: 10.1007/s40266-015-0301-x.

21. Chancellor M., Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Feb; 18(2): 167–74. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x.

22. Doroshenko O., Jetter A., Odenthal K.P., Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trosipium chloride. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(7): 701–20. Review. DOI: 10.2165/00003088-200544070-00003.

23. Biastre K., Burnakis T. Trosipium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother*. 2009 Feb; 43(2): 283–95. DOI: 10.1345/aph.1L160.

24. Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур, Н.С. Ефремов, М.Е. Школьников. Высокие дозы тропия хлорида у больных с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем. // Данные мульти-центральной масштабной наблюдательной программы «Ресурс», Урология 2016; №4: 29–34. [Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S., Shkolnikov M.E. High doses of trosipium chloride in patients with overactive bladder due to neuro-logic disease. The multicenter observational program RESOURCE. *Consilium Medicum*. 2015; 17(12): 64–67.]

25. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

26. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/8_1