



# Деликатная проблема: холинолитики спешат на помощь

**Недержание мочи – деликатная проблема, доставляющая множество неудобств и ограничений, заставляющая отказываться от появления в общественных местах, приводящая дисгармонию в интимную жизнь, доводящая до депрессии или невроза, умело маскирующаяся под постыдное и позорное заболевание и вынуждающая многих пациентов отказаться от обращения за медицинской помощью.**

Только когда жизнь становится совсем невыносимой, пациенты приходят на прием к урологу или гинекологу со слабой надеждой на избавление от надоевшего недуга. Как советуют поступать в данной ситуации эксперты с мировым именем? Что гласят положения действующих международных руководств? Обратимся к первоисточникам и попытаемся найти в них ответы на интересующие нас вопросы.

## Недержание мочи

В рекомендациях по лечению недержания мочи, разработанных экспертами Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), Американской коллегии терапевтов (American College of Physician, ACP) и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), указывается, что стратегией первой линии является бихевиоральная терапия. В руководстве NICE «Лечение недержания мочи у женщин» (2013) отмечается: «В качестве терапии первой линии женщинам с императивным или смешанным недержанием мочи следует рекомендовать тренировку мочевого пузыря длительностью не менее 6 нед». Эксперты ACP поддерживают мнение английских коллег и советуют пациентам со стрессовым недержанием мочи выполнять упражнения для тренировки мышц тазового дна, женщинам с императивным недержанием мочи – тренировать мочевой пузырь, а больным со смешанным недержанием мочи – чередовать упражнения, направленные на усиление мышц тазового дна и увеличение емкости мочевого пузыря (Qaseem A. et al., 2014).

Эксперты EAU, NICE и ACP также единодушно полагают, что начинать фармакотерапию недержания мочи следует только при неэффективности бихевиорального лечения. Перед началом медикаментозного лечения представители NICE советуют обсудить с пациентками частоту и способ введения препаратов, вероятность возникновения побочных реакций. Специалисты ACP рекомендуют принять во внимание наличие сопутствующей патологии, прием других медикаментов, воздействующих на холинергические пути передачи, и оценить риск развития побочных эффектов.

**Положения руководства ACP «Нехирургическое лечение недержания мочи у женщин» (2014)**  
ACP рекомендует назначать фармакологическое лечение пациенткам с императивным недержанием мочи только при неэффективности поведенческой терапии (тренировки мочевого пузыря). Выбор лекарственных средств следует осуществлять на основе данных о переносимости, профиле побочных действий, простоте применения, стоимости препарата (сильная рекомендация, высокий уровень доказательств).

Обсуждая внушительный арсенал лекарственных средств, используемых для лечения недержания мочи, эксперты EAU, NICE и ACP сходятся во мнении в отношении того, что наиболее целесообразно применять препараты, обладающие антихолинергическим действием. В то же время представители этих именитых медицинских сообществ по-разному подошли к вопросу выбора препарата для рационального лечения недержания мочи. Например, специалисты ACP, рекомендуя проведение холинолитической терапии, воздержались от перечисления самых эффективных и безопасных препаратов.

**Таблица 1. Сравнение эффективности холинолитиков и плацебо в лечении недержания мочи**

| Препарат   | Количество исследований | Количество пациентов | ОР (95% ДИ)   | NNT (95% ДИ) |
|--|-------------------------|----------------------|---------------|--------------|
| Выздоровление  |                         |                      |               |              |
| Фезотеродин  | 2                       | 2465                 | 1,3 (1,1-1,5) | 8 (5-17)     |
| Оксибутинин  | 4                       | 992                  | 1,7 (1,3-2,1) | 9 (6-16)     |
| Пропиверин   | 2                       | 691                  | 1,4 (1,2-1,7) | 6 (4-12)     |
| Солифенацин  | 5                       | 6304                 | 1,5 (1,4-1,6) | 9 (6-17)     |
| Толтеродин   | 4                       | 3404                 | 1,2 (1,1-1,4) | 12 (8-25)    |
| Троспия хлорид   | 4                       | 2677                 | 1,7 (1,5-2,0) | 9 (7-12)     |
| Отмена препарата по причине развития побочных эффектов |                         |                      |               |              |
| Фезотеродин  | 4                       | 4433                 | 2,0 (1,3-3,1) | 33 (18-102)  |
| Оксибутинин  | 5                       | 1483                 | 1,7 (1,1-2,5) | 16 (8-86)    |
| Пропиверин   | 2                       | 1401                 | 2,6 (1,4-5)   | 29 (16-27)   |
| Солифенацин  | 7                       | 9080                 | 1,3 (1,1-1,7) | 78 (39-823)  |
| Толтеродин   | 10                      | 4466                 | 1,0 (0,6-1,7) |              |
| Троспия хлорид   | 6                       | 3936                 | 1,5 (1,1-1,9) | 56 (30-228)  |

Примечания. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; NNT – количество пациентов, которых необходимо пролечить для выздоровления одного больного / отмены препарата у одного пациента в связи с появлением побочных действий.

**Таблица 2. Сравнение холинолитических средств (данные AHRQ, 2012)**

| Экспериментальный препарат vs препарат сравнения     | Количество исследований | Количество пациентов | ОР (95% ДИ)      |
|--|-------------------------|----------------------|------------------|
| Эффективность  |                         |                      |                  |
| Фезотеродин vs толтеродин                            | 2                       | 3312                 | 1,1 (1,04-1,16)  |
| Оксибутинин vs толтеродин                            | 3                       | 947                  | 1,11 (0,94-1,31) |
| Солифенацин vs толтеродин                            | 1                       | 1177                 | 1,2 (1,08-1,34)  |
| Троспия хлорид vs оксибутинин                        | 1                       | 357                  | 1,1 (1,04-1,16)  |
| Отмена лечения в связи с развитием побочных действий |                         |                      |                  |
| Солифенацин vs толтеродин                            | 3                       | 2755                 | 1,28 (0,86-1,91) |
| Троспия хлорид vs оксибутинин                        | 2                       | 2015                 | 0,75 (0,52-1,1)  |
| Фезотеродин vs толтеродин                            | 4                       | 4440                 | 1,54 (1,21-1,97) |

Наиболее тщательно к выбору холинолитического препарата подошли специалисты EAU (Lucas M.G. et al., 2015). В руководстве EAU «Недержание мочи» (2015) подчеркивается, что по сравнению с использованием плацебо применение антихолинергических средств позволяет достичь значимого, но кратковременного улучшения независимо от используемой формы выпуска (замедленного или быстрого высвобождения). Сравнив эффективность М-холинолитиков с плацебо (табл. 1), эксперты EAU резюмировали, что все формы выпуска фезотеродина, оксибутинина, пропиверина, солифенацина, толтеролина, дарифенацина и троспия хлорида превосходят плацебо в достижении значимого улучшения или излечения пациентов с недержанием мочи (1a).

В то же время эксперты EAU констатируют, что по сравнению с терапией плацебо прием фезотеродина, оксибутинина, пропиверина, солифенацина, толтеролина, дарифенацина, троспия хлорида независимо от типа высвобождения активного вещества чаще сопровождается появлением сухости во рту (1b).

В руководстве EAU также приводятся данные сравнительной эффективности и безопасности различных холинолитиков, опубликованные Агентством по проведению и оценке качества исследований в области здравоохранения США (AHRQ) (табл. 2).

Проанализировав полученные данные, эксперты EAU констатировали, что в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих превосходство какого-либо антихолинергического препарата над другими холинолитиками в эффективности лечения или достижении значимого улучшения у пациентов с недержанием мочи (1a).

На основании полученных данных эксперты дали следующие рекомендации относительно применения холинолитиков.

**Положения руководства EAU «Недержание мочи» (2015)**  
• Взрослым пациентам с императивным недержанием мочи следует рекомендовать прием антихолинергических препаратов с замедленным или быстрым высвобождением (A).  
• В случае если у взрослых пациентов с императивным недержанием мочи терапия антихолинергическими средствами с быстрым высвобождением оказалась неэффективной, следует назначить препараты с замедленным высвобождением или длительно действующие холинолитики (A).  
• Следует рассмотреть возможность трансдермального применения оксибутинина в случае, если пероральный прием антихолинергических препаратов невозможен из-за выраженной сухости во рту (B).  
• Следует рекомендовать и поощрять раннюю (<30 дней) оценку эффективности и побочных действий холинолитических препаратов у пациентов с императивным недержанием мочи (A).

Рассматривая особенности применения М-холинолитиков у пожилых пациентов, специалисты EAU констатируют:

- все холинолитические препараты эффективны в лечении недержания мочи у пожилых больных (1b);
- у лиц пожилого возраста воздействие антихолинергических препаратов на когнитивные функции является кумулятивным и возрастает с увеличением продолжительности терапии (3);
- имеются противоречивые данные относительно способности оксибутинина быстрого высвобождения ухудшать когнитивные функции (2);
- доказано, что солифенацин, дарифенацин и фезотеродин не ухудшают когнитивную дисфункцию у пожилых лиц;

- данных, чтобы оценить способность толтеролина и троспия хлорида влиять на когнитивную функцию, недостаточно (3).

## Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей

Нейрогенная дисфункция (НД) нижних мочевыводящих путей (НМП) развивается при различных заболеваниях и патологических состояниях, протекающих с нарушением нервной регуляции НМП: при опухолях головного мозга, деменции, умственной отсталости, церебральном параличе, нормотензивной гидроцефалии, рассеянном склерозе, цереброваскулярных заболеваниях, повреждениях спинного мозга (травматических, сосудистых, ятрогенных, врожденных), периферической нейропатии, ВИЧ-инфекции.

В настоящее время опубликовано несколько практических руководств по лечению НД НМП, и все они разработаны экспертами EAU. В первом руководстве, вышедшем в свет в 2011 г. под названием «Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей», отмечается, что единая оптимальная медикаментозная схема лечения НД НМП пока не разработана (Pannek J. et al., 2011).

**Положения руководства EAU «Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей» (2011)**  
• Терапия нейрогенной детрузорной гиперактивности с использованием антагонистов мускариновых рецепторов является эффективной и безопасной (A).  
• Максимальной эффективности в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности можно достичь посредством назначения комбинации антагонистов мускариновых рецепторов (A).  
• В целях снижения риска развития побочных эффектов следует рассмотреть возможность альтернативных путей введения (трансдермального и интратрипузырного) антагонистов мускариновых рецепторов (B).

По мнению экспертов EAU, доказанной терапевтической эффективностью в лечении НД НМП обладают только четыре холинолитика: оксибутинин, троспия хлорид, толтеродин, пропиверин (1a).

В 2015 г. вышло в свет новое руководство EAU «Нейроурология», в котором также отмечается, что оптимальная медикаментозная терапия нейроурологических симптомов еще не разработана (Blok B. et al.). Специалисты EAU назвали препараты выбора для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора, увеличения емкости мочевого пузыря и уменьшения вторичных эпизодов недержания мочи; ими оказались антимускариновые препараты. В новом руководстве отмечается, что путем применения высоких доз или назначения комбинации нескольких антихолинергических средств можно повысить эффективность терапии больных нейроурологического профиля. Однако с увеличением суточной дозы антимускариновых препаратов возрастает вероятность развития побочных эффектов. Эксперты EAU еще раз подтвердили, что оксибутинин, троспия хлорид, толтеродин, пропиверин являются эффективными средствами для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности (1a).

**Положения руководства EAU «Нейроурология» (2015)**  
• Для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать антимускариновые препараты (1a, A).  
• Могут использоваться альтернативные способы введения антимускариновых препаратов (2A).

