



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).

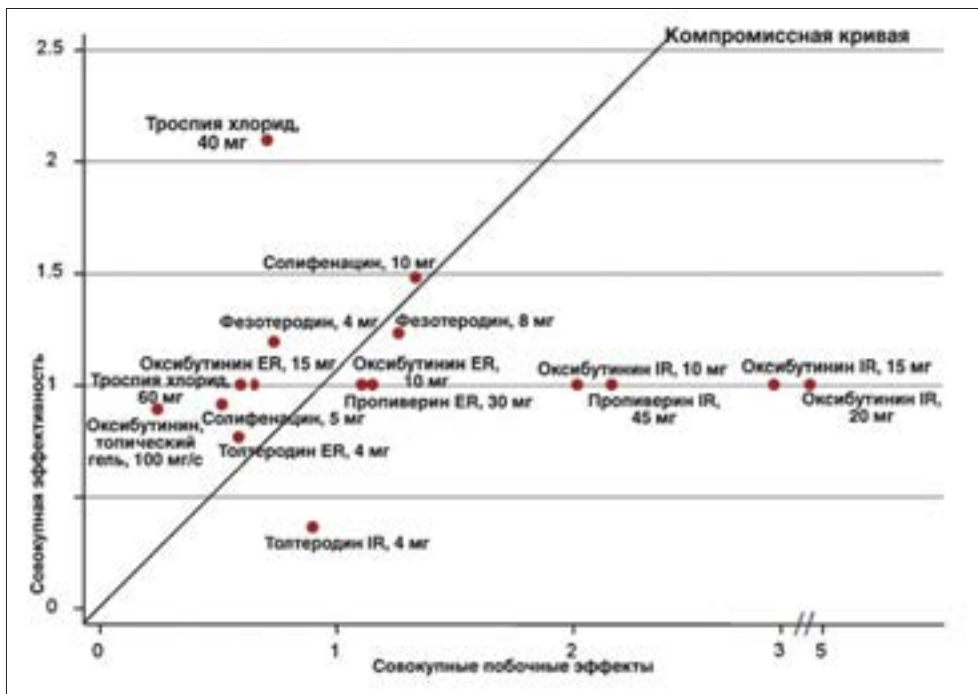


Рис. 1. Компромиссная кривая для коэффициента «эффективность / побочные действия» различных М-холинолитиков

Примечание: IR – быстрое высвобождение, ER – замедленное высвобождение.

Гиперактивный мочевой пузырь

Рассматривая нюансы терапии гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), эксперты Американской урологической ассоциации (American Urological Association, AUA) и Общества уродинамики, женской урологии и урогенитальной реконструкции (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, SUFU) утверждают, что первоначально в лечении этого синдрома следует использовать бихевиоральную терапию (тренировку мочевого пузыря, упражнения для укрепления мышц тазового дна) (I, B). При этом в руководстве «Диагностика и лечение ГАМП у взрослых» (2014), подготовленном специалистами AUA/SUFU, отмечается, что бихевиоральная терапия может комбинироваться с фармакологическим лечением (I, C).

Представители Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) более либеральны и считают, что пациентам с ГАМП следует предложить сделать самостоятельный выбор между возможными методами лечения (тренировкой мочевого пузыря, функциональной электрической стимуляцией и назначением антихолинэргических препаратов). Такую рекомендацию эксперты SOGC дают, основываясь на отсутствии значимых различий в эффективности указанных методик и недостатке данных, подтверждающих превосходство комбинированного лечения над монотерапией (I, A).

В случае неэффективности бихевиоральной терапии эксперты AUA/SUFU предлагают прибегнуть к фармакологическому лечению (Gormley E.A. et al., 2014).

В руководстве AUA/SUFU перечисляются антимускариновые препараты, эффективно купирующие клинические проявления ГАМП (оксібутинин, толперодин, фезотеродин, солифенацин,

троспія хлорид), но не указывается, какой из них является препаратом выбора.

В отличие от американских коллег эксперты SOGC более тщательно подошли к вопросу выбора холинолитика, подчеркнув, что подбор антихолинэргического препарата должен проводиться с учетом имеющейся у пациента коморбидной патологии (I, A) (Geoffrion R. et al., 2012). Рассматривая достоинства и недостатки каждого М-холинолитика, представители SOGC уделили пристальное внимание троспія хлориду.

Положения руководства SOGC «Руководство по ГАМП: фокус на фармакотерапию» (2012)

Троспія хлорид быстрого и замедленного высвобождения может использоваться в терапии ГАМП; его применение позволяет добиться значимого клинического улучшения к 12-й неделе лечения (I, A). Троспія хлорид – это эффективный антихолинэргический препарат для терапии пациентов с ГАМП, имеющих когнитивные нарушения (II, B) или принимающих конкурентные ингибиторы CYP450 (III, B).

Эксперты SOGC подчеркивают, что безопасность кратковременного приема троспія хлорида доказана в различных когортах больных: у лиц пожилого возраста, пациентов с когнитивными нарушениями (II, B), больных, одновременно принимающих ингибиторы холинэстеразы (II, B) или ингибиторы CYP450 (III, B). Для лечения ГАМП специалисты SOGC рекомендуют использовать любые лекарственные формы троспія хлорида, как замедленного (60 мг/сут), так и быстрого (20 мг 2 р/сут) высвобождения.

Еще одним доводом в пользу применения троспія хлорида при ГАМП могут быть результаты метаанализа, проведенного N. Buseg и соавт. (2012). Исследователи проанализировали эффективность (76 исследований, n=38 662) и безопасность (90 исследований, n=39 919) различных антимускариновых препаратов в лечении ГАМП. Оказалось, что наибольшей эффективностью обладают 3 препарата: троспія хлорид (40 мг/сут), оксібутинин (топический гель 100 мг/г) и фезотеродин (4 мг/сут). По сравнению с плацебо троспія хлорид эффективно уменьшает количество болезненных (OR -0,88; 95% ДИ от -1,34 до -0,38; p<0,001; n=32 020) и императивных (OR -1,36; 95% ДИ от -1,86 до -0,87; p<0,001; n=19 479) позывов на мочеиспускание на протяжении суток; снижает количество эпизодов никтурии (OR -0,24; 95% ДИ от -0,39 до -0,08; p=0,002; n=13 247). Прием 40 мг троспія хлорида ассоциируется с достоверным улучшением

состояния или полным выздоровлением пациента (OR 3,46; 95% ДИ 2,21-5,40; p<0,001; n=5245). По мнению N. Buseg и соавт., троспія хлорид обладает еще одним бесспорным достоинством – лучшим профилем «эффективность / побочные действия» (рис.).

К такому выводу ученые пришли, проанализировав график компромиссной кривой. Оказалось, что троспія хлорид, оксібутинин (топический гель 100 мг/г), фезотеродин (4 мг/сут) располагаются слева от компромиссной кривой и имеют наиболее высокие значения коэффициента «эффективность / побочные действия». На противоположной стороне графика, справа от компромиссной кривой, находятся препараты с наименее благоприятным профилем «эффективность / побочные действия» – оксібутинин и пропіверин быстрого высвобождения.

Положения руководства SOGC «Руководство по ГАМП: фокус на фармакотерапию» (2012)

Увеличение дозы препарата не приводит к возрастанию терапевтической эффективности, а вызывает появление значительного количества побочных действий (I, A). Для уменьшения выраженности нежелательных эффектов следует перейти на более низкую суточную дозу или назначить препарат с замедленным высвобождением либо трансдермальной формой доставки (I, A).

Эксперты AUA/SUFU и SOGC единодушно констатируют, что прием антимускариновых препаратов очень часто сопровождается появлением таких побочных эффектов, как сухость во рту, запор, сухость глаз, нечеткость зрения, диспепсия, задержка

мочеиспускания и снижение когнитивных функций.

Специалисты AUA/SUFU рекомендуют не назначать антимускариновые препараты пациентам с закрытоугольной глаукомой, но предусматривают возможность максимально осторожного применения этих лекарственных средств у ослабленных пожилых больных, пациентов с замедленным опорожнением желудка или задержкой мочеиспускания в анамнезе.

Подводя итогу

Положения действующих руководств авторитетных научных сообществ, таких как EAU, NICE и ACP, предусматривают проведение фармакотерапии недержания мочи с применением различных лекарственных средств, в том числе М-холинолитиков. Решение деликатной проблемы недержания мочи может быть найдено в назначении одного из самых эффективных и безопасных препаратов в этой фармакогруппе – троспія хлорида, который восстанавливает утраченный контроль за функцией мочевого пузыря с минимальной вероятностью отмены лечения по причине развития побочных действий. Троспія хлорид может использоваться также для устранения проявлений нейрогенной детрузорной гиперактивности и ГАМП. Высокий профиль безопасности и надежная эффективность троспія хлорида гарантируют успешность консервативного лечения, возвращая пациентам спокойствие и уверенность в себе.

Подготовила **Лада Матвеева**



Положения руководства AUA/SUFU «Диагностика и лечение ГАМП (не нейрогенного) у взрослых» (2014)

- В качестве терапии второй линии следует рекомендовать пероральный прием антимускариновых препаратов или агонистов β₃-адренорецепторов (I, B).
- В случае если доступны формы выпуска с быстрым и замедленным высвобождением, следует отдавать предпочтение антимускариновым препаратам с пролонгированным высвобождением, т. к. их применение редко сопровождается появлением сухости во рту (I, B).