Троспия хлорид (Спазмекс) в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем

М.Е.Школьников, Г.Г.Кривобородов, Н.С.Ефремов
Кафедра урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – широко распространенное хроническое заболевание, которым страдают миллионы людей по всему миру. Согласно эпидемиологическим исследованиям распространенность ГМП составляет 11,8%, причем он в одинаковой степени встречается как у мужчин (10,8%), так и у женщин (12,8%), при этом с возрастом частота увеличивается и состояние приобретает хроническое течение (D.Irwin и соавт., 2006, 2010). Клинический синдром ГМП включает ургентное, учащенное мочеиспускание, иногда в сочетании с ургентным недержанием мочи. Симптомы ГМП в значительной мере снижают качество жизни больных, негативно отражаясь на эмоциональном, социальном, сексуальном и других аспектах повседневной деятельности пациентов. ГМП также повышает риск травматизации больных, включая костные переломы, что в итоге может привести даже к гибели больного (J.Brown и соавт., 2000). При этом лишь 24,4% больных с выявленным диагнозом ГМП получают соответствующее медикаментозное лечение (K.McVary, 2009).

Основным лечением ГМП является консервативное, включая изменение образа жизни, поведенческие методики, биологическую обратную связь, тренировку мышц тазового дна и медикаментозные средства. Терапией 1-й линии ГМП и ургентного недержания мочи остаются антихолинергические препараты (АХ). В настоящее время в мировой практике используют семь АХ – дарифенацин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин, троспия хлорид и фезотеродин – в разных дозировках, способах введения. Механизм действия последних заключается в конкурентном ингибировании постсинаптических мускариновых рецепторов M_3 и M_2, гладких миоцитов мочевого пузыря, что способствует улучшению адаптационной способности мочевого пузыря и восстановлению контроля накопительной способности. В последние годы появились данные о том, что помимо M_3-рецепторов в патогенезе ГМП играют роль и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных не только в детрузоре, но и на клетках уротелия, интерстициальных клетках и афферентных волокнах субуротелиального пространства (K.Mansfield и соавт., 2005).

Максимальным сродством ко всем типам мускариновых рецепторов обладает троспия хлорид, при этом он, как и толтеродин, относится к неселективным препаратам с одинаковым сродством ко всем мускариновым рецепторам. Оксибутинин и солифенацин имеют крайне высокое сродство с M_3-рецепторами по сравнению с M_2/M_5, при этом с небольшим отличием между M_3 и M_1/M_4. Дарифенацин является суперселективным блокатором M_3-рецепторов.

Отличительной особенностью фармакокинетики троспия хлорида является отсутствие метаболизма в печени и почти полное (70–80%) выведение в неизмененном виде почками. Это позволяет препарату оказывать локальный антимускариновый эффект на уротелий и чувствительные волокна мочевого пузыря. Этот факт доказан в исследовании на крысах, которым вводили в мочевой пузырь мочу здоровых добровольцев, принявших терапевтическую дозу троспия хлорида, оксибутинина и толтеродина (Y.Kim и соавт., 2005). Исследователи обнаружили, что моча после приема троспия хлорида тормозила карбохолиндуцированную детрузорную гиперактивность у крыс в отличие от мочи, полученной после приема оксибутинина и толтеродина.

Клиническая эффективность АХ доказана в большом количестве исследований (G.Novara, 2008) (рис. 1). Различия АХ по химической структуре, фармакокинетике и фармакодинамике определенным образом отражаются на их эффективности и профиле побочных эффектов (A.Wiedemann и соавт., 2007). Все АХ, за исключением троспия хлорида, являются третичными аминами, тогда как троспия хлорид принадлежит к группе четвертичных аминов. Вследствие физико-химических свойств молекулы троспия хлорид практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, что обусловливает низкую частоту побочных эффектов, связанных с действием на центральную нервную систему (ЦНС). Кроме этого препарат активно выводится из ЦНС специальным переносчиком Р-гликопротеином (J.Geyer и соавт., 2009).

Побочные эффекты АХ, связанные с ЦНС, описаны во всех возрастных группах. Однако низкая частота центральных побочных эффектов троспия хлорида играет важную роль при применении у пациентов пожилого возраста, каковых большинство в популяции больных ГМП и которым требуются более длительные курсы лечения (M.Ancelin и соавт., 2006). Основными побочными эффектами АХ, связанными с блокадой мускариновых рецепторов ЦНС, являются когнитив-

Рис. 1. Эффективность антихолинергических препаратов.

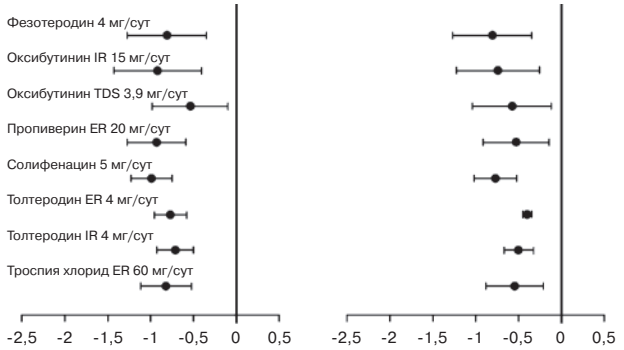
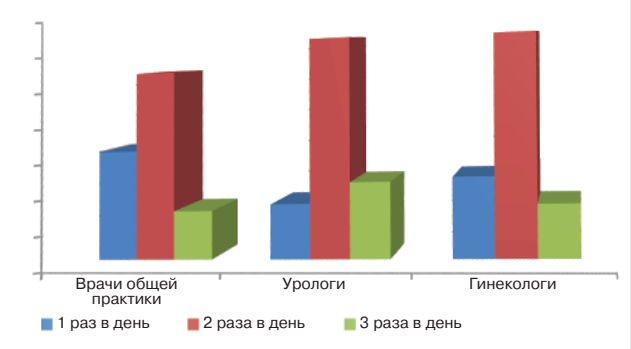


Рис. 2. Режим назначения Спазмекса.



ные расстройства. Они проявляются в нарушении внимания, отсроченной памяти, замедлении времени реакции. Подобные нарушения у пожилых пациентов могут быть следствием уже имеющихся заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярные нарушения, рассеянный склероз, шизофрения, при этом крайне важно, чтобы применяемые средства для лечения ГМП не усугубляли эти симптомы. В этом аспекте фармакокинетика троспия хлорида является наиболее оптимальной.

Отсутствие воздействия троспия хлорида на ЦНС доказано во многих экспериментальных исследованиях, продемонстрировавших отсутствие изменений электрофизиологичекой активности головного мозга и нарушений архитектуры (A.Wiedemann и соавт., 2007). Однако лишь недавно опубликовано клиническое исследование, в котором показано, что после приема терапевтической дозы не выявлено концентрации троспия хлорида в спинномозговой жидкости через 2–5–7–12–24 ч у пожилых больных с ГМП (D.Staskin и соавт., 2010). Отсутствие троспия хлорида в спинномозговой жидкости коррелировало с отсутствием изменений по шкалам оценки памяти, что является важным фармакодинамическим и клиническим подтверждением отсутствия воздействия троспия хлорида на ЦНС. Еще одним подтверждением этого факта стало успешное сочетание двух препаратов с противоположными механизмами действия антихолинергичекого средства троспия хлорида (45–60 мг/сут) и антихолинестеразного препарата галантамина (до 24 мг/сут) у больных болезнью Альцгеймера. В результате получено подтверждение, что такая комбинация препаратов не оказывает негативного влияния на когнитивную функцию и жизненную активность пациентов с сочетанием болезни Альцгеймера и ургентного недержания мочи, при этом способствует статистически достоверному уменьшению симптомов ноктурии и числа используемых прокладок через 6 мес лечения (A.Isik и соавт., 2009).

Одним из дискутируемых вопросов является безопасность применения АХ для лечения симптомов ГМП у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Снижение сократительной способности детрузора под действием этих препаратов у таких больных может привести к увеличению объема остаточной мочи и острой задержке мочеиспускания. Недавно получены результаты комбинированного применения троспия хлорида и различных α-блокаторов у мужчин с сочетанием ГМП и ДГПЖ (A.Wiedemann и соавт., 2009). В исследование включены более 4 тыс. мужчин с неэффективным применением (IPSS>8) монотерапии α-блокаторами (тамсулозин, альфузозин, теразозин и доксазозин). В результате комбинированной терапии с троспием (30–60 мг/сут) средней продолжительностью 40 дней среднее число мочеиспусканий сократилось с 11,8 до 8,5; количество больных недержанием мочи уменьшилось с 43,4 до 16,9%. Средний балл по шкале IPSS снизился с 18 до 12, балл качества жизни – с 4 до 2. Побочные эффекты отметили 0,8% больных, при этом частота острой задержки мочеиспускания составила лишь 0,2%, что совпадает с результатами исследования других АХ. Таким образом, комбинация α-блокаторов и троспия хлорида значительно улучшает эффективность лечения мужчин с сочетанием ДГПЖ и симптомов учащенного и ургентного мочеиспускания. Возможность индивидуально подбирать необходимую дозу троспия хлорида (от 15 до 90 мг/сут) позволяет найти «золотую середину» между оптимальной эффективностью и выраженностью побочных эффектов.

В 2009 г. M.Zellner и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого активно контролируемого исследования у 1658 больных ургентным недержанием мочи. Эффективность троспия хлорида сравнивали с оксибутинином – «золотым стандартом» эффективности антихолинергических средств. В результате статистического анализа итогов лечения через 12 нед не было получено превосходства оксибутинина над троспием в отношении уменьшения эпизодов ургентного недержания мочи. В группе троспия такое уменьшение составило 74%, а в группе оксибутинина – 71%. Среднее уменьшение числа мочеиспускания в 2 группах составило 20%, а среднее увеличение объема мочеиспускания в группе троспия – 25% и в группе оксибутинина – 26%. Препараты практически в равной степени улучшали качество жизни больных недержанием мочи. Более существенные различия были получены в отношении переносимости препаратов. Общее число побочных эффектов в группе троспия составило 13,9% против 18,3% в группе оксибутинина. Наиболее частым побочным эффектом была сухость во рту, которую троспия хлорид вызывал лишь у 4,1%, а оксибутинин – у 7,7% больных.

Таким образом, клиническая эффективность троспия хлорида не только не уступает оксибутини-

Рис. 3. Средняя концентрация АХ в плазме крови. Dr.R.Pfleger GmbH, 2006.

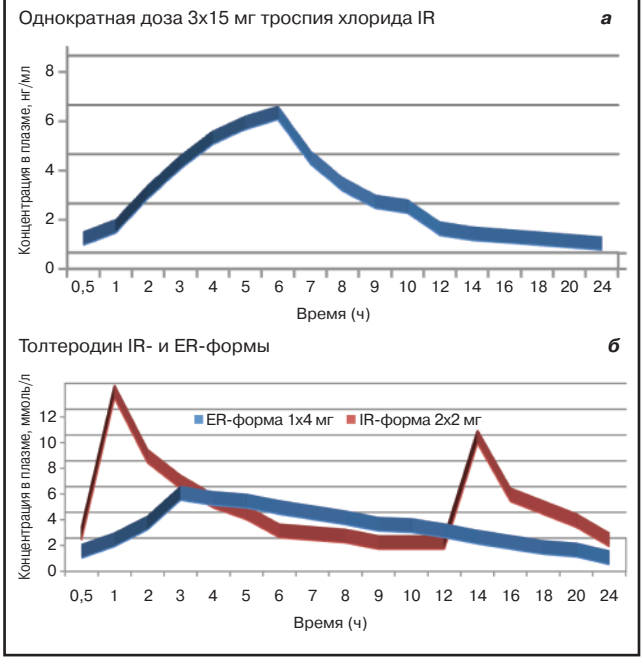
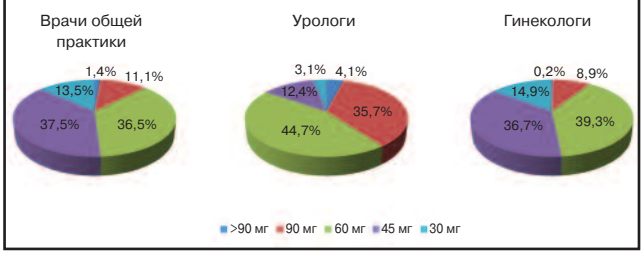


Рис. 4. Максимальная суточная доза Спазмекса.



ну, но в ряде показателей превосходит его. Кроме того, эффективность троспия хлорида и профиль побочных эффектов сравнимы с другими АХ. При этом частота побочных эффектов троспия хлорида значительно меньше, чем у оксибутинина, а возможность в широком диапазоне (от 15 до 90 мг/сут) подбирать индивидуальную дозу позволяет получить оптимальный баланс между клинической эффективностью и побочными эффектами.

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, подтверждающих превосходство АХ не только при сравнении с плацебо, но также их эффективность при лечении ГМП у детей и симптомов нижних мочевых путей у мужчин (R.Dmochowski и A.Gomelsky, 2011). Исследования троспия хлорида с увеличением суточной дозы подтвердили рост его эффективности при сохранении высокой безопасности. Согласно крупному метаанализу увеличение суточной дозы АХ напрямую коррелирует с увеличением частоты возникновения побочных эффектов, при этом такая тенденция выявлена у всех АХ, кроме троспия хлорида (T.Kessler и соавт., 2011). Согласно исследованию, проведенному в Германии среди врачей общей практики, урологов и гинекологов (3311 врачей), наиболее распространенным режимом является двукратное применение троспия хлорида в течение суток (рис. 2) (Dr. R.Pfleger, GmbH, 2010). При этом большая доля специалистов предпочитает даже однократное применение препарата в сутки. Объяснением этому может служить тот факт, что фармакодинамика однократной дозы быстро высвобождающейся формы (IR) троспия хлорида схожа с таковой медленно высвобождающихся форм (ER) других АХ (рис. 3). Такая динамика плазматической концентрации препарата не требует создания специальной медленно высвобождающейся формы. Результаты этого исследования показали, что около 1/2 опрошенных специалистов в качестве стартовой дозы назначают 30 мг/сут троспия хлорида и в дальнейшем для достижения лучшего эффекта увеличивают дозу, не опасаясь побочных эффектов (рис. 4).

Таким образом, несмотря на свой «внушительный» период существования, троспия хлорид не потерял свою актуальность. Это является результатом ряда его уникальных свойств, а именно: низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер, отсутствия печеночного метаболизма и выделения в неизмененном виде почками и, наконец, локального эффекта на уротелий и структуры подслизистого пространства мочевого пузыря. Широкие возможности титрования дозы троспия хлорида позволяют достичь хорошего клинического эффекта при высокой безопасности лечения.

Индекс лекарственных препаратов:
Троспия хлорид: Спазмекс®
(ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о.)

*