



Толтеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря

Г.Г. Кривобородов

Адрес для переписки: Григорий Георгиевич Кривобородов, dr.krivoborodov@ya.ru

Рассмотрены эпидемиология, патогенез, клинические проявления, методы диагностики и терапии гиперактивного мочевого пузыря. На примере толтеродина рассматривается возможность применения антихолинергических препаратов в лечении гиперактивного мочевого пузыря. Отмечается, что толтеродин имеет сравнимую с другими антихолинергическими препаратами эффективность, однако вызывает меньшее число побочных эффектов ввиду высокой органоспецифичности.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, антихолинергические препараты, толтеродин

Согласно определению Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society), под синдромом гиперактивного мочевого пузыря понимают ургентное (повелительное, императивное) мочеиспускание (в сочетании с ургентным недержанием мочи или без него), обычно учащенное (более восьми раз в сутки) и сопровождающееся ноктурией (мочеиспускание в период от засыпания до пробуждения) [1]. Эпидемиологические исследования показали, что гиперактивный мочевой пузырь входит в де-

сятку самых распространенных заболеваний, опережая сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных гиперактивным мочевым пузырем. Значимость указанного заболевания определяется не только высокой распространенностью, но и резким ухудшением качества жизни больных. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, симптомы гиперактивного мочевого пузыря оказывают негативное влияние на эмоциональное и психологическое

состояние, социальную и трудовую активность и в этой связи на экономическое положение пациентов [2, 3].

Гиперактивный мочевой пузырь – это следствие гиперактивности детрузора (нарушение его адаптационной способности) нейрогенного (вследствие неврологических заболеваний) или идиопатического (неизвестная причина непроизвольных сокращений) характера. В норме при наполнении мочевого пузыря давление в его просвете независимо от объема поступающей мочи остается низким (< 10–15 см вод. ст.). Такое свойство мочевого пузыря – адаптационная способность детрузора – обеспечивается особым расположением мышечных волокон детрузора и постоянным контролем со стороны центральной нервной системы. Внезапные, неконтролируемые сокращения детрузора могут сопровождаться внезапными позывами к акту мочеиспускания вплоть до ургентного недержания мочи.

Причиной нарушения адаптационной способности детрузора могут быть миогенные нарушения в детрузоре вследствие воз-



растных изменений или инфравезикальной обструкции, а также различные неврологические заболевания и повреждения, приводящие к нарушению контроля над накопительной способностью мочевого пузыря со стороны центральной нервной системы. Примерно в 30% случаев имеет место гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности [4]. Патогенез развития ургентного и учащенного мочеиспускания у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности остается до настоящего времени неустановленным.

Гиперактивный мочевой пузырь – это диагноз исключения, поэтому диагностика этого заболевания подразумевает проведение ряда мероприятий, направленных на последовательное исключение хорошо известных урологических и других заболеваний, способных вызвать ургентное и учащенное мочеиспускание. Помимо сбора анамнеза, оценки жалоб и физикального обследования применяют такой метод, как ведение дневника мочеиспусканий. В нем регистрирует частоту мочеиспусканий, ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи, а также объем выделенной мочи при каждом мочеиспускании в течение 72 часов. Оценивают результаты общего анализа мочи и в некоторых случаях посева мочи на стерильность, выполняют ультразвуковое сканирование мочевого пузыря на предмет наличия опухолей, камней и остаточной мочи. Диагноз «гиперактивный мочевой пузырь» устанавливается при наличии ургентных позывов или ургентного недержания мочи и более восьми мочеиспусканий в сутки, а также отсутствии инфекции нижних мочевыводящих путей и патологических находок по данным ультразвукового исследования.

Лечение пациентов с нарушением функции накопления мочевого пузыря направлено прежде всего

на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью детрузора. На первом этапе методы лечения больных гиперактивным мочевым пузырем включают биологическую обратную связь, поведенческую терапию и использование медикаментов антихолинергического механизма действия.

В большинстве случаев проводится медикаментозная терапия. Основной группой лекарственных средств, применяемых для лечения гиперактивного мочевого пузыря, являются антихолинергические препараты (М-холиноблокаторы, холинолитики). Эти препараты блокируют М-холинорецепторы, отличаясь степенью органной специфичности и избирательности в отношении разных подтипов этих рецепторов. Блокада постсинаптических (M_2 , M_3) мускариновых холинорецепторов детрузора уменьшает или предотвращает действие ацетилхолина, снижая гиперактивность детрузора и увеличивая емкость мочевого пузыря. Клинически это проявляется уменьшением ургентности и частоты мочеиспусканий.

Необходимо понимать, что все холинолитики вызывают побочные эффекты, связанные с блокированием М-холинорецепторов других органов и тканей. Например, сухость во рту, основной побочный эффект холинолитиков, вызвана блокадой мускариновых рецепторов слюнных желез. К числу других системных побочных эффектов антихолинергических препаратов, блокирующих мускариновые холинорецепторы разных органов, относятся нарушение четкости зрения, снижение тонуса гладкомышечных органов и связанные с этим торможение перистальтики кишечника и запоры, тахикардия, в отдельных случаях центральные эффекты (сонливость, головокружение) и др. Вышеуказанные побочные эффекты обуславливают необходимость использования холи-

Толтеродин относится к препаратам первой линии лечения гиперактивного мочевого пузыря и обладает эффективностью, сравнимой с другими антихолинергическими препаратами, однако его высокая органоспецифичность дает преимущества в отношении более низкой частоты побочных эффектов

нолитиков с хорошим профилем безопасности.

Длительное время оксibuтина гидрохлорид считался основным антихолинергическим препаратом для лечения нарушения функции накопления мочевого пузыря (максимально 5–10 мг два-три раза в день). В последние годы для лечения больных с нарушением функции накопления мочевого пузыря предложены новые лекарственные средства, такие как тропия хлорид (15 мг два-три раза в день), толтеродина тартрат (2 мг два раза в день) и солифенацина сукцинат (5–10 мг один раз в день).

Толтеродина тартрат входит в число наиболее часто используемых препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря. Необходимо подчеркнуть, что толтеродина тартрат был первым уроселективным препаратом, специально разработанным для лечения ургентного и учащенного мочеиспускания.

Толтеродин – смешанный антагонист M_2 - и M_3 -холинорецепторов, обладающий отчетливой органной специфичностью действия в отношении детрузора. Сродство толтеродина к слюнным железам в восемь раз ниже, чем у оксibuтина, который в некотором роде является препаратом сравнения для других холинолитиков. Это объясняет меньшую частоту побочных эффектов толтеродина по сравнению с оксibuтином. В отличие от оксibuтина, который имеет выраженную



селективность по отношению к M_1 - и M_3 -рецепторам, толтеродин демонстрирует практически одинаковую чувствительность к разным подтипам мускариновых рецепторов.

После приема внутрь толтеродин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через один – три часа. Величина максимальной концентрации повышается пропорционально дозе толтеродина в интервале от 1 до 4 мг. Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 65% у лиц со сниженным метаболизмом (лишенных CYP2D6) и 17% у лиц с повышенным метаболизмом (большинство пациентов).

Пища не влияет на экспозицию несвязанного толтеродина и активного 5-гидроксиметильного метаболита у лиц с повышенным метаболизмом, хотя уровень толтеродина повышается, когда препарат принимают во время еды. Равновесное состояние достигается через двое суток постоянно-го приема.

Толтеродин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита. У лиц с пониженным метаболизмом (с недостаточностью CYP2D6) толтеродин подвергается дезакилированию изоферментами CYP3A с образованием неактивного метаболита. Толтеродин и 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орозомукоидом, несвязанные фракции составляют 37 и 36% соответственно.

Период полувыведения составляет два – четыре часа. Примерно 77% введенной дозы выводится с мочой и 17% с калом, при этом менее 1% в неизменном виде и около 4% в виде активного метаболита.

Безопасность, переносимость и клинический эффект препарата не зависят от фенотипа.

Относительная низкая липофильность толтеродина ограничивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает низкий уровень связанных с этим побочных эффектов [5].

Эффективность толтеродина в отношении уменьшения частоты мочеиспускания и эпизодов ургентного недержания мочи у больных как с идиопатической, так и с нейрогенной детрузорной гиперактивностью подтверждена несколькими рандомизированными плацебоконтролируемыми исследованиями [6, 7]. Именно международные клинические исследования с использованием толтеродина являются наиболее обширными и по числу пациентов, и по составу участвующих стран. Толтеродин существенно облегчает состояние пациентов, купируя клинические проявления детрузорной гиперактивности и улучшая уродинамические параметры.

В одном из первых клинических исследований участвовало 293 пациента с симптомами гиперактивного мочевого пузыря вследствие уродинамически доказанной детрузорной гиперактивности. Больные были разделены на три группы и получали толтеродин по 2 мг два раза в день, оксibuтинин 5 мг три раза в день и плацебо соответственно. Через 12 недель лечения частота мочеиспусканий уменьшилась на 21% в группе толтеродина, на 19,5% в группе оксibuтинина и на 10,5% в группе плацебо. Число эпизодов ургентного недержания мочи снизилось на 78, 71 и 19% соответственно. Существенным оказался тот факт, что толтеродин имел гораздо лучший профиль безопасности по сравнению с оксibuтинином [7].

R. Millard и соавт. изучали эффективность 1 и 2 мг толтеродина у больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью и детрузорной гиперрефлексией по сравнению с плацебо. Через 12 недель лечения среднее число мочеиспусканий в течение 24 часов

статистически достоверно уменьшилось с 11,2 до 9,0, а число эпизодов ургентного недержания мочи – с 3,6 до 1,8. Схожая эффективность была получена даже при использовании 1 мг толтеродина. Сухость во рту тяжелой степени была отмечена только у 2,1 и 2,0% больных, получавших 2 и 1 мг толтеродина. Авторы справедливо отмечают, что при применении толтеродина имеет место клинически значимое улучшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря с хорошим профилем безопасности [8].

Следует отметить, что толтеродин первым открыл новые возможности в лечении ирритативных симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В течение длительного времени считалось потенциально опасным назначение антихолинергических препаратов больным с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы из-за риска возникновения задержки мочи. В то же время наличие у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы выраженной ирритативной симптоматики, не поддающейся лечению альфа-адреноблокаторами и растительными лекарственными препаратами, позволило ряду исследователей оценить возможность и эффективность применения антихолинергических препаратов именно в этой группе пациентов.

Так, толтеродин был назначен мужчинам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами нижних мочевыводящих путей, у которых монотерапия альфа-адреноблокатором была неэффективной. Результаты превзошли все ожидания. Оказалось, что комбинация альфа-адреноблокатора и толтеродина купировала и симптомы накопления, и симптомы опорожнения мочевого пузыря [9]. Это послужило поводом к проведению дальнейших



- **СТАБИЛИЗИРУЕТ** ФУНКЦИЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У **82% ПАЦИЕНТОВ** И **УСТРАНЯЕТ** ПРИЗНАКИ ГАМП* УЖЕ ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ТЕРАПИИ!²
- **НЕ ОГРАНИЧИВАЕТ** ДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАМП³

Уротол® эффективное решение деликатных проблем¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА УРОТОЛ®

Торговое название препарата: УРОТОЛ® **Международное непатентованное название:** толтеродин **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой **Таблетки 1 мг:** Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества 1мг толтеродина **Таблетки 2 мг:** Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества 2мг толтеродина **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор **Код АТХ:** G04BD07

Показания к применению: гиперрефлексия (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющаяся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; Задержка мочеиспускания; неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома; Миастения gravis; Тяжелый язвенный колит; Мегаколон; Возраст до 18 лет. **С осторожностью:** назначают препарат при выраженной обструкции нижних мочевыводящих путей из-за риска задержки мочеиспускания, при повышенном риске снижения перистальтики ЖКТ, при обструктивных заболеваниях ЖКТ (например, стеноз привратника), при почечной или печеночной недостаточности (суточная доза не должна превышать 2 мг), невропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы. **Способ применения и дозы:** Препарат назначают внутрь по 2 мг 2 раза в день, независимо от приема пищи. Общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг в сутки, основываясь на индивидуальной переносимости препарата. **При нарушениях функции печени и/или почек,** а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуется снижение дозы препарата до 1 мг 2 раза в день. Эффективность терапии должна быть повторно оценена спустя 2 - 3 месяца после начала лечения. **Побочное действие:** Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, отек Квинке (очень редко). Со стороны нервной системы: нервозность, нарушение сознания, галлюцинации, головокружение, сонливость, парестезия, головная боль. Со стороны органов зрения: сухость глаз, нарушение аккомодации. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышенное сердцебиение, аритмия (редко). Со стороны ЖКТ: сухость во рту, диспепсия, запор, боль в животе, метеоризм, рвота, редко – гастроэзофагеальный рефлюкс. Со стороны кожных покровов: сухость кожи. Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания. Прочие: повышенная утомляемость, боль в груди, периферические отеки, бронхит, увеличение массы тела. **Лекарственное взаимодействие:** Следует избегать одновременного назначения толтеродина с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол), ингибиторы протеаз, вследствие возможности повышения концентрации толтеродина в сыворотке крови, что увеличивает риск передозировки препарата. **Форма выпуска:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 1 мг и 2 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** В сухом месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.**

1. Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303–310. 2. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения // ПМЖ. – 2000. – №7. 3. Todorova A et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jun; 41(6): 636–44.

*ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь

Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-16-69, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



исследований. Они продемонстрировали, что комбинированное использование альфа-адреноблокатора и толтеролина значительно эффективнее снижает частоту ургентного недержания мочи и дневную либо суточную частоту мочеиспусканий у мужчин с доброкачественной гиперплазией простаты по сравнению с контрольной группой [10, 11].

В свою очередь полученные результаты явились основанием для применения толтеролина в качестве монотерапии у мужчин с пре-

обладающими ирритативными симптомами при доброкачественной гиперплазии простаты и отсутствием инфравезикальной обструкции. В двух клинических исследованиях применение толтеролина позволило статистически значимо уменьшить ургентное недержание мочи, учащенное мочеиспускание в течение дня и ночи, мочеиспускание, связанное с ургентностью, по сравнению с плацебо. Последующий анализ показал, что толтеролин был более эффективен у муж-

чин с уровнем простатического специфического антигена менее 1,3 нг/мл, что ассоциируется с небольшим объемом предстательной железы [12–14].

Таким образом, толтеролин относится к препаратам первой линии лечения гиперактивного мочевого пузыря и обладает эффективностью, сравнимой с другими антихолинергическими препаратами, однако его высокая органоспецифичность дает преимуществва в отношении более низкой частоты побочных эффектов. 🌐

Литература

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
2. Steawart 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. Vol. 20. № 6. P. 327–336.
3. 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. Vol. 87. № 9. P. 760–766.
4. Clemett D., Jarvis B. Tolterodine: a review of its use in the treatment of overactive bladder // *Drugs Aging.* 2001. Vol. 18. № 4. P. 277–304.
5. Appell R.A. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis // *Urology.* 1997. Vol. 50. № 6A. Suppl. P. 90–96.
6. Van Kerrebroeck P., Kreder K., Jonas U. et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder // *Urology.* 2001. Vol. 57. № 3. P. 414–421.
7. Abrams P., Freeman R., Anderström C., Matiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder // *Br. J. Urol.* 1998. Vol. 81. № 6. P. 801–810.
8. Millard R., Tuttle J., Moore K. et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. № 5. P. 1551–1555.
9. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J., Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 3. Pt. 1. P. 999–1004.
10. Athanasopoulos A., Gyfopoulos K., Giannitsas K. et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. № 6. P. 2253–2256.
11. Kaplan S.A., Walmsley K., Te A.E. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 6. P. 2273–2275.
12. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Kraus S.R. et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB // *Urology.* 2008. Vol. 72. № 5. P. 1061–1067.
13. Roehrborn C.G., Abrams P., Rovner E.S. et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence // *BJU Int.* 2006. Vol. 97. № 5. P. 1003–1006.
14. Höfner K., Burkart M., Jacob G. et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia // *World J. Urol.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 627–633.

Tolterodine in the Treatment of Overactive Bladder

G.G. Krivoborodov

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Grigory Georgiyevich Krivoborodov, dr.krivoborodov@ya.ru

Epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostic tools and treatment of overactive bladder are discussed in the paper. Use of tolterodine exemplifies an opportunity of applying anti-cholinergic drugs in treatment of overactive bladder. It is noted that tolterodine displays an efficacy comparable to other anti-cholinergic drugs, however, it causes less side effects due to its high organ-targeting specificity.

Key words: overactive bladder, anti-cholinergic drugs, tolterodine