



# Эффективность и безопасность приема дженерика толтероидина (Уротол) в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем

А.Ю. Цуканов

Адрес для переписки: Антон Юрьевич Цуканов, tsoukanov2000@mail.ru

*Проведено клиническое проспективное исследование эффективности и безопасности применения дженерика толтероидина (препарата Уротол) у женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что дженерик толтероидина Уротол обладает теми же клиническими характеристиками (в отношении прямого лечебного эффекта и нежелательных явлений), что и оригинальный препарат.*

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, М-холиноблокаторы, толтероидин, Уротол

## Актуальность

Гиперактивный мочевой пузырь является хроническим расстройством мочеиспускания, которым страдают более 50 млн человек во всем мире [1, 2]. Симптомокомплекс клинически проявляется частыми и urgentными мочеиспусканиями при наличии или отсутствии недержания мочи вследствие неконтролируемого сокращения детрузора [3]. Сокращения гладкомышечных клеток детрузора регулируются мускариновыми рецепторами, поэтому терапия при гиперактивности мочевого пузыря базируется на применении антимускариновых препаратов [4]. Учитывая

особенности течения данного расстройства мочеиспускания, как правило, пациенты нуждаются в длительном лечении, сопряженном с повторными курсами приема препаратов. В этой связи весьма актуальными являются вопросы эффективности и переносимости лечения. Такие побочные явления, как ощущение сухости во рту, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, осложнения со стороны центральной нервной системы, могут ограничивать возможность долгосрочного использования конкретного лекарственного средства [5, 6]. Из числа доступных к применению М-холиноблокаторов одним

из наиболее популярных и наиболее изученных препаратов является толтероидин. Появление дженерика толтероидина ставит вопрос о соответствии данных, накопленных по оригинальному препарату, в отношении нового средства [1, 7]. Это послужило поводом к проведению исследования с целью оценки эффективности и безопасности терапии гиперактивного мочевого пузыря у женщин дженериком толтероидина – препаратом Уротол.

## Материалы и методы

### Пациенты

В клинике урологии Омской государственной медицинской академии проведено клиническое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата толтероидина (Уротол) в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин. В исследование включались пациентки в возрасте 18–50 лет, с длительностью заболевания более 6 месяцев, с наличием более 8 мочеиспусканий и более одного эпизода ургентности в сутки. Критериями исключения были:

- стрессовое недержание мочи;



- прием гормональных препаратов (оральные контрацептивы, глюкокортикоиды);
- инфекции мочевых путей;
- мочекаменная болезнь;
- гематурия и обструкция нижних мочевых путей;
- беременность и лактация;
- наличие противопоказаний к назначению М-холиноблокаторов;
- прием других М-холиноблокаторов;
- декомпенсация хронических заболеваний.

### Структура исследования

Во время первого визита женщинам, соответствовавшим критериям включения, предлагалось заполнить дневник мочеиспускания, оценить состояние функции мочевого пузыря, частоту и выраженность императивных позывов и недержания мочи. Женщины прошли полное общерологическое обследование, которое включало общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, посев мочи, им было проведено ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с оценкой объема остаточной мочи. При отсутствии патологических изменений пациентам назначали препарат толтеродин (Уротол) по 2 мг 2 раза в день сроком на 2 месяца. Все пациентки получали также препараты гопантевой и гамма-аминомасляной кислоты и комплексное немедикаментозное ле-

чение (поведенческая терапия, лечебная физкультура).

Через месяц после начала приема Уротола пациенток опрашивали по телефону о переносимости терапии.

На втором визите (через два месяца после начала приема препарата Уротол) оценивали состояние функции мочевого пузыря, частоту и выраженность императивных позывов и недержания мочи, анализировали дневник мочеиспускания, оценивали характер и тяжесть побочных эффектов.

На третьем визите (через 1 месяц после окончания приема препарата Уротол) проводили повторную оценку состояния функции мочевого пузыря.

Эффективность проводимого лечения оценивалась на основании динамики следующих показателей:

- среднее количество эпизодов недержания мочи в неделю;
- среднее количество мочеиспусканий в сутки;
- средний объем мочи за сутки;
- количество используемых прокладок в сутки.

Состояние функции мочевого пузыря пациенты оценивали по шестибальной шкале, где:

- 0 – проблемы отсутствуют;
- 1 – проблемы очень незначительны;
- 2 – проблемы небольшие;
- 3 – проблемы умеренные;
- 4 – проблемы выраженные;
- 5 – проблемы очень выраженные.

Сила возникшего позыва к мочеиспусканию также оценивалась в баллах:

- 1 – можно сдержать позыв к мочеиспусканию и завершить текущую деятельность;
- 2 – можно сдержать позыв к мочеиспусканию и дойти до туалета, если сразу прекратить текущую деятельность;
- 3 – невозможно сдержать позыв к мочеиспусканию.

Степень выраженности побочных эффектов оценивали следующим образом:

- слабые – не нарушают привычный порядок жизни;
- умеренные – незначительно нарушают привычный порядок жизни;
- значительно выраженные – серьезно нарушают привычный порядок жизни.

### Статистика

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ для статистической обработки Statistica 6.0. При обработке полученных результатов использованы непараметрические критерии Фридмана и хи-квадрат. Цифровые данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя величина,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

### Пациенты

В исследование вошли 25 пациенток в возрасте от 28 до 59 лет (средний возраст  $44,0 \pm 8,2$  лет).

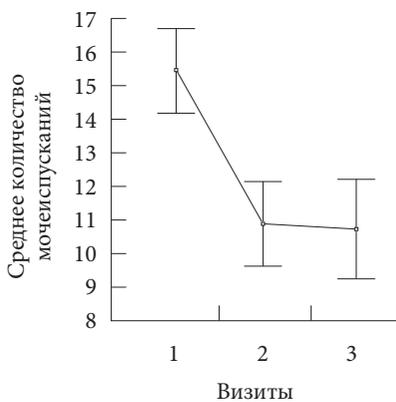


Рис. 1. Динамика среднего количества мочеиспусканий в сутки на фоне приема препарата Уротол

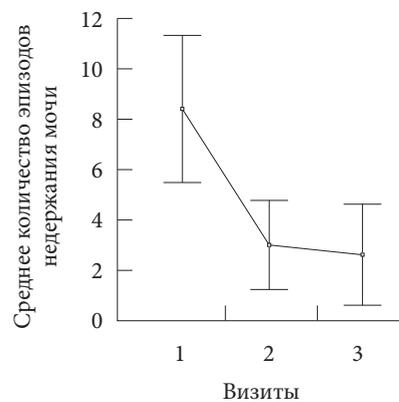


Рис. 2. Динамика среднего числа эпизодов недержания мочи в неделю на фоне приема препарата Уротол

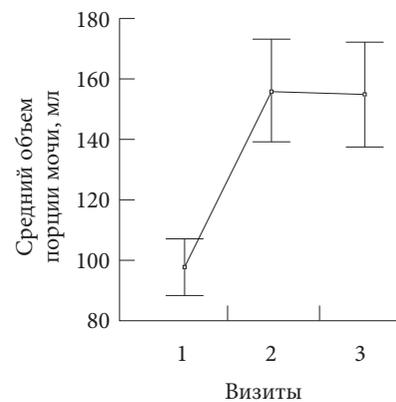


Рис. 3. Динамика среднего объема порции мочи на фоне приема препарата Уротол

Урология

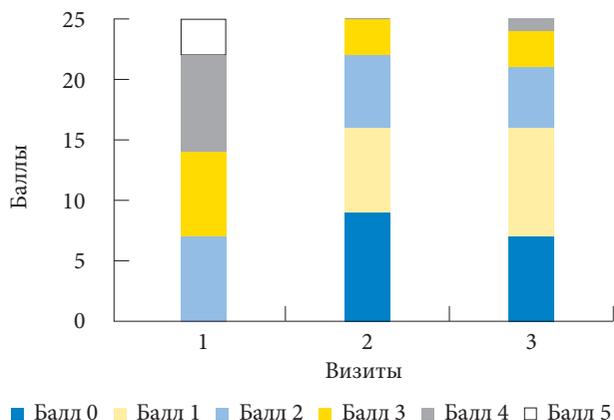


Рис. 4. Оценка функции мочевого пузыря на фоне приема препарата Уротол

Средняя длительность заболевания составила  $9,3 \pm 2,2$  месяца (от 6 до 13 месяцев). Среднее количество мочеиспусканий в сутки составило 15,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 14,18–16,7). Среднесуточный объем мочи составил 97,6 мл (95% ДИ 88,18–107,02). Жалобы на недержание мочи предъявили 18 пациенток (72%). Среднее количество эпизодов недержания мочи в неделю в этой подгруппе пациенток составило 8,4 (95% ДИ 5,5–11,3). В целом среди участниц исследования количество эпизодов недержания мочи в неделю составило 6,04 (95% ДИ 3,46–8,62). 13 пациенток (52%) были вынуждены использовать гигиенические прокладки, в среднем 1,7 прокладки в сутки (95% ДИ 1,07–2,32). В целом по выборке среднее коли-

чество прокладок, используемых в сутки, составило 0,88 (95% ДИ 0,41–1,35).

### Результаты исследования

#### Эффективность

По основным клиническим показателям были получены статистически значимые различия. Об эффективности проводимого лечения толтероидом (препарат Уротол) судили по данным, полученным на втором визите. Так, среднее количество мочеиспусканий за сутки уменьшилось в полтора раза – с 15,4 до 10,9 ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Число пациенток, отмечающих эпизоды недержания мочи, снизилось с 18 (на первом визите) до 12 (на втором визите) и до 10 (на третьем визите), что не является статистически достоверным ( $p = 0,385$ ). Между тем

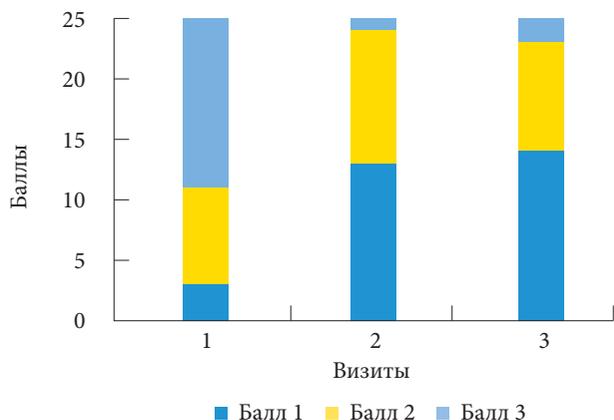


Рис. 6. Оценка выраженности императивных позывов на фоне приема препарата Уротол

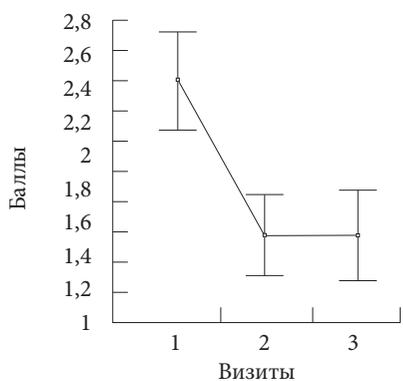


Рис. 7. Изменение выраженности императивных позывов на фоне приема препарата Уротол (средний балл)

у пациенток с недержанием мочи количество эпизодов недержания уменьшилось значительно: с 8,4 до 2,4 ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). При этом средний объем выделяемой порции мочи увеличился с 97,6 до 156,0 мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Число пациенток, вынужденных использовать гигиенические прокладки, сократилось с 13 до 6 ( $p = 0,169$ ), а среднее количество используемых прокладок в сутки снизилось с 1,7 до 1,2 ( $p = 0,717$ ). Отсутствие статистических различий по данному параметру оценки может быть обусловлено малым числом больных, включенных в исследование.

Большой интерес представляет оценка своего состояния самими пациентками. На первом визите, оценивая функцию мочевого пузыря, только 28% пациенток ( $n = 7$ ) отметили, что проблемы с мочеиспусканием отсутствуют или они выражены незначительно (баллы 0–2), на втором визите таких пациенток было большинство – 88% ( $n = 22$ ) ( $p = 0,02$ ) (рис. 4). Средний балл соответственно по визитам составил 3,24 и 1,1 ( $p < 0,005$ ) (рис. 5).

Сходные изменения были выявлены и при оценке выраженности императивных позывов к мочеиспусканию. Число пациенток, отметивших «возможность сдержать позыв к мочеиспусканию и завершить текущую деятельность» (1 балл) и «возможность сдержать позыв к мочеиспусканию и дойти до туалета, если сразу прекратить текущую деятельность» (2 балла) увеличилось с 44% ( $n = 11$ ) до 96% ( $n = 24$ ) ( $p = 0,088$ ), при этом средний балл, оценивающий выраженность императивных позывов к мочеиспусканию, изменился в статистически значимом диапазоне – с 2,2 до 1,5 ( $p < 0,005$ ) (рис. 6, 7).

Побочные эффекты и комплаентность  
Через месяц от начала приема препарата нежелательные явления были отмечены всего у пяти пациенток. В двух случаях нежелательные явления были слабой степени выраженности, еще в двух – уме-



ренной, что потребовало снижения дозировки препарата в два раза. В одном случае развились нежелательные явления значительной степени выраженности, что привело к отмене препарата, несмотря на клиническую эффективность лечения.

По окончании второго месяца лечения нежелательные явления были зарегистрированы в четырех случаях, в трех – слабой и в одном – умеренной степени выраженности.

Среди нежелательных явлений были отмечены ощущение сухости во рту – в пяти случаях, задержка стула – в трех случаях, головная боль – в трех случаях, нарушение зрительного восприятия – в одном случае.

На третьем визите пациенткам был задан вопрос: «Выбрали ли бы Вы этот же препарат при проведении повторного курса лечения?» Подавляющее число пациенток (n = 19) предпочли бы принимать

Уротол (всего 2 женщины отказались от повторного приема, еще 4 пациентки хотели бы попробовать другой препарат для сравнения).

### Обсуждение результатов

Препарат Уротол (джереник толтероидина) в проведенном нами исследовании продемонстрировал безопасность и эффективность в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Эффект от лечения наступает достаточно быстро, что подтверждается двумя значимыми уродинамическими показателями: снижением количества мочеиспусканий в сутки и эпизодов недержания мочи в неделю. Полученные результаты статистически значимы.

Следует отметить высокую степень приверженности женщин к лечению (подавляющее число пациенток выбрали бы Уротол для повторного курса лечения). Нежелательные эффекты, за-

регистрированные в исследовании, были характерны для М-холинолитиков [2, 6]. Чаще всего были отмечены сухость во рту и задержка стула, однако нежелательные явления в основном были слабой и умеренной степени выраженности и только в одном случае послужили причиной прекращения приема препарата. Таким образом, дженерик толтероидина Уротол обладает теми же клиническими характеристиками (в отношении как прямого лечебного эффекта, так и нежелательных явлений), что и оригинальный препарат. Это подтверждается также данными литературы [1, 2].

### Заключение

Представленный опыт применения препарата толтероидина (Уротол) демонстрирует высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. ☺

### Литература

1. Kreder K., Vayane C., Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder // Eur. Urol. 2002. Vol. 41. № 6. P. 588–595.
2. Todorova A., Vonderheid-Guth B., Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system // J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 41. № 6. P. 636–644.
3. Abrams P., Freeman R., Anderstrom C. et al. 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.
4. Drutz H.P., Appell R.A., Gleason D. et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 1999. Vol. 10. № 5. P. 283–289.
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. Abrams P., Malone-Lee J., Jacquetin B. et al. Twelve-month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine // Drugs Aging. 2001. Vol. 18. № 7. P. 551–560.
7. Appell R.A., Abrams P., Drutz H.P. et al. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine // World J. Urol. 2001. Vol. 19. № 2. P. 141–147.

### The efficacy and safety of generic tolterodine (Urotol) in the treatment of patients with overactive bladder

A.Yu. Tsukanov

Omsk State Medical Academy

Contact person: Anton Yuryevich Tsukanov, tsoukanov2000@mail.ru

*A clinical prospective study was conducted of the efficacy and safety of generic tolterodine (Urotol) in women with overactive bladder syndrome. It is shown that the generic tolterodine Urotol has the same clinical characteristics (both in terms of direct therapeutic effect and adverse effects) as the original drug.*

**Key words:** overactive bladder, M-anticholinergics, tolterodine, Urotol