

УДК 616.62-008.61:618.14/15-007.44-085

ПРИМЕНЕНИЕ ТРОСПИЯ ХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С СОЧЕТАНИЕМ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ И СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.Е. Школьников, Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов, Ю.Э. Доброхотова, М.М. Кайфаджан, Л.В. Фандеева, Р.Ф. Нуруллин, М.С. Жданова

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова (117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1)

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, уродинамическое наблюдение, медикаментозная терапия, М-холинолитики.

На материале 28 наблюдений (женщины 55–82 лет) исследовали эффективность троспия хлорида в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря после оперативной коррекции пролапса гениталий. По результатам уродинамического наблюдения препарат оказался более эффективен в наблюдениях с детрузорной гиперактивностью. При гиперактивном мочевом пузыре без детрузорной гиперактивности эффект троспия хлорида был не столь выражен. Отмечены низкие частота и выраженность побочных эффектов препарата. Таким образом, применение троспия хлорида является допустимым с точки зрения безопасности методом лечения больных с симптомами гиперактивного мочевого пузыря, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это клинический синдром, который, по определению International Continence Society (ICS), объединяет симптомы urgency с наличием или без urgency недержания мочи, обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием (число мочеиспусканий более 8 раз в сутки) и ноктурией (не менее 2 ночных пробуждений для мочеиспускания). Под urgency понимают внезапный сильный позыв на мочеиспускание, который трудно сдержать [4].

Клинически синдром ГМП включает в себя различные состояния, такие как urgency недержание мочи, смешанный тип недержания мочи (сочетание urgency и стрессового недержания), дневное и ночное учащенное/urgency мочеиспускание, сочетание учащенного/urgency мочеиспускания со стрессовым недержанием мочи. По данным эпидемиологических исследований, в Европе и США частота ГМП у женщин составляет около 16,9%. Распространенность ГМП увеличивается с возрастом – с 4,8% (до 25 лет) до 30,9% (после 65 лет) [6, 9]. Полагают, что императивным мочеиспусканием страдает 16–19% взрослого населения России [2]. В общей популяции ГМП чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Эта закономерность сохраняется до 60 лет. В возрасте старше 60 лет у женщин отмечается снижение частоты ГМП, а у мужчин определяется тенденция к постоянному росту заболеваемости [1].

Пролапс гениталий также является распространенным заболеванием и встречается у 28–38,9% женщин [3]. Отчасти его можно считать возрастным изменением. К причинам генитального пролапса относят дисплазию или повреждение соединительной

ткани и неврологические расстройства, приводящие к нарушению функции мышц тазового дна.

Изменения нервно-мышечных структур тазового дна и недостаточность соединительной ткани поддерживающего аппарата половых органов могут привести к расстройствам функции наружного сфинктера уретры, шейки мочевого пузыря и механической обструкции мочеиспускательного канала. Кроме этого повреждения нервной системы могут приводить к нарушению афферентной и эфферентной иннервации нижних мочевых путей, что отражается на функции детрузора и сфинктера уретры. Спектр симптомов нарушения мочеиспускания у женщин с генитальным пролапсом весьма разнообразен. Симптомы со стороны нижних мочевых путей могут наблюдаться как в фазу накопления мочи в мочевом пузыре, так и в фазу опорожнения последнего, поэтому такие больные могут отмечать как учащенное и urgency, так и затрудненное мочеиспускание. Кроме этого у таких пациентов нередко можно наблюдать различные виды недержания мочи. Симптомы нарушения мочеиспускания могут быть как следствием генитального пролапса, так и просто сочетаться с изменениями топографии половых органов, не имея с ними причинно-следственной взаимосвязи. На сегодняшний день нет четких данных, указывающих на связь между пролапсом гениталий и развитием симптомов ГМП.

Лечение больных пролапсом гениталий в основном оперативное. В результате хирургической коррекции пролапса в 25–40% случаев также уменьшается и выраженность ирритативных симптомов [9]. Однако у большинства больных симптомы ГМП сохраняются, что требует дополнительного лечения. Методом выбора при лечении больных с симптомами ГМП является медикаментозная терапия антихолинергическими препаратами. Эффективность последней составляет около 80% и зависит от условий возникновения ГМП. В представленной работе мы оценили эффективность троспия хлорида у женщин с синдромом ГМП, симптомы которого сохранились после хирургической коррекции генитального пролапса.

Материал и методы. В исследование включено 28 женщин с симптомами ГМП, перенесших оперативную коррекцию пролапса гениталий. Возраст больных колебался от 55 до 82 лет (в среднем, 68±12 лет). Большинство пациенток (94%) находились в возрасте старше 60 лет, 88% – в периоде постменопаузы.

Оперативная коррекция пролапса заключалась во влагищной гистерэктомии и передней кольпоррафии. В 11 случаях для коррекции ректоцеле была выполнена кольпоперинеолеваторопластика. Для коррекции стрессового недержания мочи 10 больным установлена свободная влагищная петля TVT.

Пациенток обследовали по стандартной схеме: заполнение дневника мочеиспусканий в течение 72 часов, рутинные лабораторные тесты, ультразвуковое исследование с определением количества остаточной мочи, урофлоуметрия, цистометрия, неврологический осмотр. Больных с обструктивным мочеиспусканием и неврологическими расстройствами в исследование не включали. Оценку результатов лечения проводили через 3 месяца на основании дневника мочеиспускания. Для лечения симптомов ГМП использовали троспия хлорид в дозе 45 мг в сутки (15 мг 3 раза в день).

Результаты исследования. По результатам уродинамического наблюдения пациенток разделили на две группы:

1-я группа – больные с детрузорной гиперактивностью (17 человек);

2-я группа – больные с так называемым ГМП без детрузорной гиперактивности (11 человек).

Данные, полученные из дневников мочеиспускания, в обеих группах были сходными. В 1-й группе средняя частота мочеиспускания в сутки составила $11,2 \pm 0,8$ (от 8 до 14); среднее количество императивных позывов – $3,1 \pm 0,4$ (от 2 до 4); 5 женщин отмечали эпизоды ургентного недержания мочи в среднем 1,3 раза в сутки (от 1 до 3); средний объем мочеиспускания составил 125 ± 45 мл (от 80 до 160 мл). Во 2-й группе средняя частота мочеиспускания в сутки составила $10,8 \pm 1,2$ (от 8 до 13); среднее количество императивных позывов – $3,0 \pm 0,8$ (от 2 до 5); 3 женщины отмечали эпизоды ургентного недержания мочи в среднем 1,1 раза в сутки (от 1 до 3); средний объем мочеиспускания составил 120 ± 30 мл (от 70 до 140 мл).

Через 3 месяца приема троспия хлорида в 1-й группе у 14 больных отмечено значимое улучшение всех параметров мочеиспускания. Частота мочеиспускания снизилась до $7,7 \pm 0,6$ (от 5 до 9); среднее количество императивных позывов уменьшилось до $2,3 \pm 0,4$ (от 0 до 3); две женщины полностью избавились от ургентного недержания мочи, у трех такие эпизоды сохранялись с частотой 2–3 раза в неделю. Средний объем мочеиспускания увеличился до 160 ± 35 мл (от 100 до 210 мл). Статистически достоверными оказались изменения частоты и среднего объема мочеиспускания.

В 2-й группе положительные результаты лечения получены у 9 человек. Частота мочеиспускания снизилась до $8,0 \pm 0,6$ (от 5 до 10); среднее количество императивных позывов уменьшилось до $2,8 \pm 0,3$ (от 0 до 3); одна женщина полностью избавилась от ургентного недержания мочи, у двух такие эпизоды сохранялись с частотой 2–3 раза в неделю. Средний объем мочеиспускания увеличился до 140 ± 22 мл (от

100 до 230 мл). Однако все описанные изменения во 2-й группе статистически значимо не отличались от показателей, полученных до начала терапии (рис. 1).

При приеме троспия хлорида у 1 пациентки возникли головные боли, которые она связывала с приемом препарата, у 2 больных появились запоры, 4 женщины жаловались на сухость во рту. У 2 больных, имевших в анамнезе хронический гастрит, появилась изжога. Степень выраженности побочных эффектов была незначительной и не потребовала отмены препарата. Ни в одном случае не было зарегистрировано появления остаточной мочи.

Обсуждение полученных данных. До сегодняшнего дня нет четких доказательств связи между пролапсом гениталий и развитием ГМП. Данные литературы свидетельствуют о том, что наличие ирритативных симптомов в предоперационном периоде у больных с пролапсом гениталий является отрицательным прогностическим признаком, и в послеоперационном периоде они сохраняются, что требует дополнительного лечения [9]. Теории развития детрузорной гиперактивности у больных с генитальным пролапсом за счет нарушения иннервации нижних мочевых путей или затека мочи в зияющую шейку мочевого пузыря и активацию рефлекторного сокращения детрузора, в настоящее время не получили подтверждения. В связи с этим можно предположить, что в большинстве случаев патогенетическая связь между пролапсом гениталий и ГМП отсутствует, и поэтому после оперативной коррекции наблюдают сохранение симптомов этого синдрома.

До настоящего времени первой линией лечения больных ГМП остаются антихолинергические препараты, которые одинаково эффективны как при нейрогенной, так и при идиопатической детрузорной гиперактивности. Эти препараты используют как в монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами. Прием медикаментов, как правило, сочетают с поведенческой терапией, биологической обратной связью или нейромодуляцией. Механизм действия антихолинергических препаратов заключается в блокаде постсинаптических мускариновых холинорецепторов детрузора.

Среди антихолинергических препаратов наиболее широко применяют оксибутинин, толтеродин и троспия хлорид. В отличие от остальных препаратов, которые относятся к третичным аминам, троспия хлорид является четвертичным амином. Основным химическим отличием четвертичных аминов является наличие у них положительного заряда и как следствие этого – гидрофильных свойств. Эти характеристики определяют худшее всасывание троспия хлорида из желудочно-кишечного тракта и его слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер, что объясняет низкую частоту побочных эффектов со стороны центральной нервной системы [8]. Троспия хлорид имеет одинаковое сродство ко всем подтипам М-холинорецепторов. Эффективность и безопасность

троспия хлорида отмечена более чем в 20 исследованиях в Европе, в которых приняли участие в общей сложности более 10 000 пациентов [7].

В нашем исследовании суммарная эффективность троспия хлорида достигла 82%. В группе с детрузорной гиперактивностью частота мочеиспускания снизилась на 31%, число императивных позывов уменьшилось на 26%, а средний объем мочеиспускания увеличился на 28%. В группе больных без детрузорной гиперактивности частота мочеиспускания снизилась на 24%, число императивных позывов уменьшилось на 8%, а средний объем мочеиспускания увеличился на 19%. При этом не было отмечено увеличения объема остаточной мочи. У больных с детрузорной гиперактивностью улучшение ряда показателей было статистически значимым. В группе без детрузорной гиперактивности статистически достоверных различий не обнаружено, что, вероятнее всего, связано с небольшим числом наблюдений.

Полученные данные подтвердили эффективность троспия хлорида у исследованной категории пациентов и позволяют рекомендовать этот препарат на втором этапе лечения больных с сочетанием пролапса гениталий и симптомов ГМП, которые сохраняются после хирургической коррекции пролапса. Более выраженная редукция симптомов ГМП у больных с детрузорной гиперактивностью, по сравнению с больными без таковой, можно объяснить тем, что в 1-й группе большую роль в патогенезе симптомов играют мускариновые рецепторы, которые и являются мишенью для троспия хлорида. У больных без детрузорной гиперактивности, по-видимому, наряду с мускариновыми рецепторами в возникновении симптомов также играют роль и другие сигнальные системы, включающие пуринаргические и ваниллоидные рецепторы, на которые троспия хлорид не оказывает эффекта.

Учитывая механизм действия антихолинергических препаратов, сразу после прекращения лечения или через определенный период времени после их отмены возможно отягощение симптомов ГМП. В данной ситуации можно рекомендовать курсовой или постоянный прием троспия хлорида. Больным, которые не получили желаемого эффекта от применения препарата, следует рекомендовать консультации невролога и нейрохирурга для выявления возможных нейрогенных причин ГМП и соответствующей терапии. В качестве следующего этапа лечения больным можно рекомендовать такие методы, как тиббиальная нейромодуляция или инъекции ботулотоксина.

Заключение

Таким образом, применение троспия хлорида является допустимым с точки зрения безопасности методом лечения больных с симптомами ГМП, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий. Препарат показал хорошую эффективность, он значительно улучшал качество жизни больных, уменьшая частоту мочеиспускания, число

ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи. Троспия хлорид в описанной клинической ситуации является наиболее оптимальным препаратом, так как он единственный из антимускариновых агентов оказывает местное влияние на уротелий. Учитывая преобладание женщин пожилого возраста в исследованной популяции больных, троспия хлорид, вызывающий минимальное число побочных эффектов, связанных с влиянием на центральную нервную систему, является наиболее предпочтительным препаратом среди остальных антихолинергических средств.

Литература

1. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003. 160 с.
2. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 160 с.
3. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // Урология. 2001. № 2. С. 25–30.
4. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society // Neurourol. Urolyn. 2002. Vol. 21. P. 167–178.
5. Fulford S.C., Flynn R., Barrington J. et al. An assessment of the surgical outcome and urodynamic effects of the pubovaginal sling for stress incontinence and the associated urge syndrome // J. Urol. 1999. Vol. 162, No. 1. P. 135–137.
6. Milson 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. P. 760–766.
7. Singh-Franco D., Machado C., Tuteja S., Zapantis A. Trosipium Chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence // Clinical Therapeutics. 2005. Vol. 27, No. 5. P. 511–530.
8. Staskin D.R., Harnett M.D. Effect of Trosipium Chloride on Somnolence and Sleepiness in Patients with Overactive Bladder // Current Urology Reports. 2004. Vol. 5. P. 423–426.
9. Stewart W.F., Corey R., Herzog A.R. et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the NOBLE program // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2001. Vol. 12. P. 66.

Поступила в редакцию 14.07.2010.

TROSPIMUM CHLORIDE IN COMBINATION THERAPY OF FEMALE GENITAL PROLAPSES AND OVERACTIVE BLADDER SYNDROME

M.E. Shkolnikov, E.B. Mazo, G.G. Krivoborodov, Yu.E. Dobrokhotova, M.M. Kaifajan, L.V. Fandeeva, R.F. Nurullin, M.S. Zhdanova
Russian State Medical University named after N.I. Pirogov
(1 Ostrovitianov St. Moscow 117997 Russia)

Summary – Based upon 28 follow-ups (women aged 55 to 82 years), the authors have researched into the efficiency of the trosipium chloride used to treat overactive bladder syndrome followed by the surgical correction of genital prolapse. The results of urodynamic surveillance confirm this drug to be more efficient in cases of the detrusor hyperactivity. In cases of the overactive bladder syndrome with no detrusor hyperactivity the efficacy of the trosipium chloride appears to be less obvious. The authors point to low occurrence and intensity of drug side effects. This allows to conclude that applying the trosipium chloride is allowed from the patients' safety standpoint to treat patients with the overactive bladder syndrome remained after surgical correction of genital prolapses.

Key words: overactive bladder syndrome, urodynamic surveillance, drug therapy, m-Cholinolytics.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 26–28.