

Рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване за ефикасност и поносимост към Inkontan® /trospium chloride/ при пациенти с моторна пбзивна инконтиненция

Berthold Ulshöfer¹, Anja-Maria Bihl³, Rolf-Hasso Bödeker², Ulrich Schwantes³ and Hanns-Peter Jahn¹

1. Department of Urology, Klinikum Erfurt, Erfurt, Germany

2. Statistics Team, Institute of Medical Informatics, Justus Liebig University, Giessen, Germany

3. Department of Medical Science/Clinical Research, Dr R.Pfleger GmbH, Bamberg, Germany

Резюме **Тема:** Inkontan® /trospium chloride/ е антиму斯卡риново лекарство с четвъртична амониева структура за лечението на детрузорна нестабилност и хиперрефлексия. Общоприето е, че е добре поносим със слаба гастроинтестинална абсорбция след прием през устата. Това проучване беше проведено да се оцени ефикасността и безопасността на 15 мг Inkontan® три пъти дневно за 28 дни при пациенти с моторна пбзивна инконтиненция.

Дизайн: Многоцентрово, двойно сляпо, рандомизирано, плацебо – контролирано проучване.

Пациенти и участници: 46 пациента с моторна пбзивна инконтиненция

Методи: Пациентите бяха лекувани или с таблетки от 15 мг Inkontan® или с плацебо, прилагани трикратно дневно за 28 дни. Главният параметър беше промяната в максималния мехурен капацитет, който се определяше с цистометрия преди и след лечение. Настъпването и честотата на нежеланите реакции по време на лечението беше оценявано като вторични параметри.

Резултати: Стойностите на максималния мехурен капацитет бяха сравними в двете групи (Inkontan®: 174,7 мл; плацебо: 206,2мл; $p=0.21$). При пациентите, оценени с пред – протоколен анализ, средния максимален мехурен капацитет се увеличи с 82,3мл при пациенти, получаващи лечение с Inkontan®, но намалю малко (-4,1 мл ; $p\leq 0,01$) в плацебо групата. Сухота в устата беше съобщена като нежелана реакция 11 пъти в групата с Inkontan® и 7 пъти в плацебо групата ($p=0,41$). Други нежелани реакции бяха рядко наблюдавани в двете лекувани групи (0 до 3 пъти).

Заклучение: В това контролирано клинично проучване при пациенти с уродинамично доказана моторна пбзивна инконтиненция, лечението с Inkontan® 15 мг три пъти дневно за 28 дни доведе до значително повишение на максималния мехурен капацитет, в сравнение с плацебо. Нямаше разлики в честотата на нежеланите реакции в лекуваната група в сравнение с тази с плацебо.

Употребата на антимускаринови лекарства при лечението на синдрома на пѳзивна инконтиненция (детрузорна нестабилност) и детрузорна хиперрефлексия е широко приета в настоящето(1). Докато повечето от тези лекарства са третични амини (oxybutynin, propiverine, tolterodine), които се абсорбират веднага след орален прием(2,3), trospium chloride е четвъртично амониево производно с относително ниска бионаличност, в сравнение с третичните амини(4). От друга страна третичните амини преминават през кръвно – мозъчната бариера, което понякога може да доведе до свързани с ЦНС нежелани реакции. Тези централни ефекти могат да повлияят на съня, паметта и свързаните с това когнитивни функции и са от значение, особено при по-възрастни пациенти(5-7). Смеси с четвъртична амониева структура не преминават кръвно –мозъчната бариера(8,9). Съответно централно нервни ефекти на trospium chloride не са наблюдавани при нито едно клинично проучване. В този контекст ще бъде интересно да се изследва връзката между степента на терапевтичните ефекти и типа и честотата на нежеланите реакции в контролирано клинично проучване с trospium chloride. По този начин целта на настоящото проучване е да се оцени ефикасността и безопасността на Inkontan® /trospium chloride/ 15 мг три пъти дневно в сравнение с плацебо при пациенти с моторна пѳзивна инконтиненция.

Пациенти и методи

46 пациенти от мъжки и женски пол, с уродинамично доказана моторна пѳзивна инконтиненция бяха включени в рандомизирано, двойно сляпо, плацебо – контролирано, многоцентрово клинично проучване след получаване на пълна писмена и устна информация и даване на съгласие.

Таблица I. Демографски данни на проучваното население (население за протокола). Данните са дадени като средни аритметични (95% доверителен интервал).

Променлива	Inkontan® n = 22	Плацебо N=17	Тестова статистика за разликите между групите
Възраст	49,1(42,8-55,4)	53,9(46,3-61,5)	P=0,31
Тегло(кг)	72,3(67,8-76,8)	68,5 (62,8-74,1)	P=0,27
Ръст (см)	165,6 (163,7-167,5)	166,1 (163,2- 169,0)	P=0,76

На пациентите беше предложено да се включат в проучване с две рамена. Пациентите бяха на възраст между 18 и 75 години и имаха капацитет на пикочния мехур при цистометрия по-малък от 300 мл. Изискваше се също пациентите да имат ранен първичен пѳзив за уриниране (на < от 60% от капацитета) и не волева загуба на урина по време на пълнещата фаза на цистометрията с доловими детрузорни контракции (амплитуда на вътрешно повишение на налягането > 15 см воден стълб след външна или без провокация).

Исключващи критерии бяха злоупотреба с алкохол или наркотици, признаци и симптоми на други форми на инконтиненция, телесна маса > 90кг, миастения гравис, тесногълна глаукома, инфекция на уринарния тракт, бременност, психиатрично заболяване, и пре- или ко-медикация с други антимускаринови лекарства, амантадин, трициклични антидепресанти, хинидин, антихистамини, дизопирамид и бета – адренорецепторни блокери.

Тъй като включващите и изключващи критерии и състояния за уродинамично измерване бяха спазвани много стриктно, набирането на необходимия брой пациенти в

един център не беше възможно. Затова проучването беше проведено като многоцентрово. За да се предотврати влиянието на известни и неизвестни фактори, пациентите, съответстващи на включващите и изключващи критерии бяха произволно разпределяни към едното от двете терапевтични рамена, разделени по центрове. Рандомизацията беше извършвана на блокове във всеки слой. Пакети за разкриване по спешност бяха изработени за всеки изследователски център.

Демографските данни за пациентите са представени на таблици I и II. Показанията за клинични и/или статистически значими разлики не можаха да бъдат намерени.

Проучването беше контролирано от независим етичен комитет и извършено съгласно принципите на Декларацията от Хелзинки и Ръководствата за добра клинична практика, както е посочено от европейската общност.

Таблица II. Разпределение по полове в лекуваните групи.

Променлива	Inkontan® n = 22	Плацебо N=17	Тестова статистика за разликите между групите
Мъже	2(9%)	1(5,9%)	P=0,99
Жени	20(90,9%)	16 (94,1%)	

Първична ефикасност и вторични параметри

Преди и по време на завършването на 28 дневната лечебна фаза, максималния капацитет на мехура беше измерван при всеки пациент посредством цистоманометрия в съответствие с ръководствата на Международното общество за континенция (МОК)(10) при стандартизирани условия (пациентът легнал по гръб, 8 Charq катетър, пълнеща среда – изотоничен солев разтвор (35 до 37°C), пълнеща скорост 20 мл/мин). За осигуряване на качеството и стандартизация всички уродинамични установки бяха проверени от независим специалист по уродинамика.

Настъпването на нежелани реакции беше документирано на основата на специфични въпроси, задавани по време на контролния преглед след 14 дни лечение и след заключителния преглед. Пациентите бяха специално питани за сухота в устата, повишена сърдечна честота, храносмилателни нарушения, проблеми със секретията на пот и нарушения в акомодацията. Пациентите също бяха питани дали не са наблюдавали някакви други необичайни симптоми.

Преди лечението и след завършването му бяха определяни артериалното налягане, пулса, хематологичните и биохимичните параметри. Съдействието беше оценявано с преброяване на хапчетата.

Лекарства

25 пациента получиха таблетки, съдържащи 15 мг Inkontan® /trospium chloride/ три пъти дневно и 21 пациента получаваха плацебо таблетки три пъти дневно за 28 дни. Нямаше видими разлики в опаковките и таблетките, съдържащи или не Inkontan®. Всички опаковки бяха номерирани произволно. Различните размери на двете лекувани групи бяха причинени от трудности с набирането на пациенти, които да изпълняват критериите на проучването.

Анализ на данните

Ефективността на двете лечения беше оценена с разликата между максималния мехурен капацитет преди началото и след края на лечението с Inkontan® и плацебо таблетки. За да се определи приблизително големината на пробата бяха направени следните предположения: 90% мощност и двустранно ниво на сигнификантност $\alpha = 0.05$. Изискваната големина на пробата беше изчислена с избирането на клинично значима разлика между Inkontan® и плацебо при промяната на мехурния капацитет, имайки предвид възможните пропуски.

Уродинамичните измервания (първичен параметър: максимален мехурен капацитет) бяха изчислени като средно аритметични стойности с 95% интервал на доверие, за да изразят променливостта на тези предположения.

Разлики между средните аритметични бяха анализирани, използвайки t-тест; р-стойности $< 0,05$ бяха приемани за значими. Настъпването на нежелани реакции беше определяно като вторичен параметър. Честотата на нежеланите реакции във всяка група беше показано с таблици за случайност. Нулевата хипотеза беше изследвана с двустранния тест за точност на Фишер.

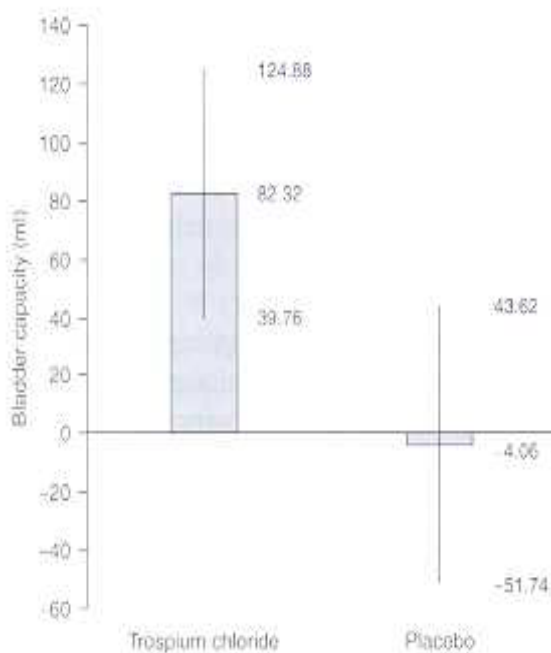
Статистически анализ беше направен на групите „намерение за лечение” и „за протокола”.

Резултати

Общо 46 пациента бяха включени в това двураменно многоцентрово проучване. Седем пациента отпаднаха след включване (трима в групата с Inkontan® и четирима в плацебо – групата). Всичките 46 пациента бяха включени в анализ за безопасност и „намерение за лечение”. Тридесет и девет пациента бяха включени в анализ „за протокола”.

Максимален мехурен капацитет

В анализа „за протокол” средния максимален мехурен капацитет преди лечението беше 175 мл в групата с Inkontan® и 206 мл в плацебо групата. Нямаше значими клинични или статистически разлики между двете групи ($p=0,21$). Сравнението на уродинамичните стойности преди и след завършването на 28 дневното лечение показва повишение в максималния мехурен капацитет средно с $\chi = 82,3$ мл (95% доверителен интервал (ДИ): 39,8мл, 124,9мл) в групата с Inkontan® на населението за протокола. В плацебо групата от друга страна максималния мехурен капацитет намаля с $\chi = -4,1$ мл (95% интервал на доверие (ДИ): -51,7мл, 43,6мл) (фиг.1). Тази разлика между стойностите на капацитета преди и след лечение беше потвърдена като значима ($t_{df=37}=2.83$; $p \leq 0.01$) в населението с „намерение за лечение”, първичния параметър на максималния мехурен капацитет нарасна средно с 75,2мл (95% ДИ: 37мл; 113,5мл) в групата с Inkontan®, сравнено с 16,0 мл в плацебо групата (95% ДИ: -35мл; 67,1мл) и показва същата тенденция като популацията ”за протокола” ($p=0,06$). Четири пациента (двама в групата с Inkontan® и двама в плацебо групата) с липсващи уродинамични данни бяха включени в анализа на популацията с „намерение за лечение”. За да се оцени приблизително без създаване на предимство на групата с Inkontan®, оценката беше получена с прехвърляне на последната стойност напред. С други думи, ние приехме, че няма разлика в мехурния капацитет след първото измерване. Имайки това предвид, по-малката разлика в промяната на мехурния капацитет в двете групи можеше да бъде очаквана в анализа за „намерение за лечение”.



Фиг. I. Промени в максималния мехурен капацитет (мл) по време на лечението с Inkontan® 3x15мг и плацебо. Средни стойности на данните с 95% интервал на доверие.

Нежелани реакции

По време на контролния преглед след 14 дни лечение и последния преглед в края на лечението, пациентите бяха специално запитвани за настъпването на нежелани реакции, като сухота в устата, суха кожа, намалено потене, зрителни нарушения, увеличена сърдечна честота, храносмилателни нарушения и други нежелани реакции.

Отговорите, дадени и двата пъти бяха комбинирани да постигнат нова променлива, показваща дали е настъпило в някой от тези случаи или не.

Общо 25 пациента (54,3%) докладваха за настъпването на поне една нежелана реакция по време на проучването (14 пациента в групата на Inkontan® /trospium chloride/ и 11 в плацебо групата). Всички свързани нежелани реакции бяха познати странични ефекти на антимускариновите лекарства. Никоя от реакциите в групата на Inkontan® не беше класифицирана като сериозна, докато в плацебо – групата настъпи един случай на левкопения. Типа и честотата на нежеланите реакции, докладвани по време на проучването са показани на таблица III. Нито един от анализите на „намерение за лечение” или „за протокола” не показва доказателство, че честотата на някоя нежелана реакция беше по-висока в групата с Inkontan® спрямо плацебо – групата.

Не бяха наблюдавани значими промени в хематологичните или биохимичните параметри по време на лечението. Още повече – никоя група не показва промени в сърдечната честота и кръвното налягане по време на лечението.

Таблица III. Честота на нежеланите реакции, докладвани по време на проучването (анализ на намерение за лечение)

Променлива	Inkontan® n = 22	Плацебо N=17	Тестова статистика за разликите между групите
Сухота в устата	12(48%)	10(50%)	$p_{\text{Fischer}}=0.67$
Суха кожа/намалено потене	0	2(10.5%)	$p_{\text{Fischer}}=0.99$
Нарушение в акомодацията на зеницата	1(4%)	1(5.3%)	$p_{\text{Fischer}}=0.82$
Увеличена сърдечна честота	1(4%)	1(5.3%)	$p_{\text{Fischer}}=0.82$
Гастроинтестинални нарушения	2(8%)	4(20%)	$p_{\text{Fischer}}=0.95$
Други нежелани реакции	2(9%)	1(5.3%)	$p_{\text{Fischer}}=0.60$

Обсъждане

В настоящото клинично проучване лечението с Inkontan® /trospium chloride/ 15мг три пъти дневно за период от 28 дни доведе до значително повишаване на максималния мехурен капацитет, тъй като плацебо не промени този параметър. Критериите за включване и изключване на пациентите и уродинамичните измервания бяха стриктно дефинирани Поради тези стриктни условия на проучването и контрола на плацебо, резултатите, касаещи ефикасността и безопасността на Inkontan® при пациенти с моторна позивна инконтиненция, могат да се класифицират като обективни.

Промените в максималния мехурен капацитет по време на лечението с Inkontan® и плацебо са сравними с тези, наблюдавани в две други рандомизирани плацебо – контролирани проучвания, извършени с това антиму斯卡риново лекарство при пациенти с детрузорна нестабилност(11,12). Още повече, че степента на повишаване на мехурния капацитет, която наблюдавахме след лечение с Inkontan® е в съответствие с резултатите от две други рандомизирани плацебо – контролирани проучвания при пациенти с детрузорна хиперрефлексия(13,14).

Установихме, че честотата на нежеланите реакции с Inkontan® беше сравнима с тази в плацебо групата. Това е в съответствие с наблюденията на Alloussi et al. (11) и Cardozo et al.(12). Рандомизирани, двойно слепи, плацебо – контролирани клинични проучвания с охубутинин и tolterodine показват, че честотата на нежеланите реакции е значително по-висока в групата с активно лечение в сравнение с плацебо групата. (15-18). По този начин съотношението на риск – полза при Inkontan® изглежда най-добро.

Сухотата в устата беше най-честата нежелана реакция в двете групи на това проучване – лекуваната и плацебо. Други симптоми, настъпваха по-рядко в двете групи. Един случай на левкопения се разви в плацебо – групата и беше определен като сериозна нежелана реакция. Изследователят свърза тази реакция с ко-медикацията с тиклопидини. Реакции, свързани с ЦНС не бяха докладвани в настоящото проучване. Такива реакции не бяха очаквани при Inkontan® поради неговата молекулна структура. В рандомизирани отворени проучвания, както и в рандомизирани двойно слепи, плацебо – контролирани проучвания изследователите демонстрираха, че trospium chloride нито понижава мозъчната електрическа активност(6), нито повлиява REM

фазата на съня(5) при здрави доброволци, докато oxybutynin предизвиква такива ефекти.

Значимостта на тези централно нервни ефекти на третичните антиму斯卡ринови лекарства беше показана от няколко публикувани доклада. Сериозни промени в когнитивните функции, като нарушения в поведението, халюцинации, безпокойство и параноя са докладвани от Donellan et al.(19) при четирима по-възрастни пациента с болест на Паркинсон след лечение с oxybutynin. Пациентите са се върнали към предишното си умствено състояние след прекратяване на лечението с oxybutynin. Още повече пет случая на „нощен страх” свързани с oxybutynin бяха докладвани при четири деца и една възрастна жена. Тези пациенти са показали спонтанно прекъсване на съня, свързано с тежко безпокойство и страх от тежка автономна активация, интензивни телесни движения и нарушения с ментална превъзбуденост, която е довела до ментално объркване, ретроградна амнезия и фрагментарно възстановяване на менталното съдържание. При всички пациенти преустановяването на лечението довело до пълно възстановяване(20).

Седемнадесет случая на халюцинации, психоза, проблеми с концентрацията и ориентацията, апатия, неслушане, безпокойство, замаяност или сънливост, които са се подобрили или изчезнали след намаляване на дозата или прекъсване на лечението с oxybutynin бяха докладвани от Нидерландската фондация за фармаконаблюдение (21). Три случая, при които настъпи Паркинсонизъм след прилагането на propiverine бяха описани от Sugiyama(22). И така антиму斯卡ринови лекарства като Inkontan® /trospium chloride/, който не преминава нормално кръвно-мозъчната бариера поради физикохимичните си свойства, изглежда имат ясни предимства по отношение на централно – нервните странични ефекти.

Заклучение

На основата на резултатите от това проучване, ние можем да заключим, че дозирането на Inkontan® /trospium chloride/ 3 x 15мг дневно е ефикасно и с отлична поносимост при лечението на моторна пѳзивна инконтиненция. Inkontan® доведе до значително увеличение на максималния мехурен капацитет при пациенти с моторна пѳзивна инконтиненция, докато честотата на нежеланите реакции беше сравнима с плацебо.

Благодарности

Авторите са благодарни на следните изследователи за техния принос:

University Clinic of Urology, Innsbruck; *Germany*: A. Hübner, Rostock; K. Janzyk, Cologne; R. Laszig, Kiel; A.-D. Marschall-Kehrel, Oberursel; W. Rößler, Caritas-Hospital St Josef, Regensburg; K. Schläfer, Parchim; M. Zellner, Clinic Passauer Wolf, Bad Griesbach; *Slovenia*: B. Kralj, University Clinic of Gynecology, Ljubljana.

Авторите искат да благодарят на Гуус Крамер, БГ – Унфалкlinik, Мурнау за одита на качеството на уродинамичните изследвания. Благодарни сме на Сюзън О'Нийл Уондри за редактирането на ръкописа.

Това проучване беше финансирано от Д-р Р.Пфлегер ООД като част от клиничната програма за развитие на троспиум хлорид.

1. Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998; 16 Suppl 1: S48-61
2. Douchamps J, Derenne F, Stockis A, et al. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 515-20
3. Brynne N, Stahl MMS, Hallen B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 287-95
4. Schwantes U, Topfmeier P. Importance of pharmacological and physicochemical properties for tolerance of antimuscarinic drugs in the treatment of detrusor instability and detrusor hyperreflexia – chances for improvement of therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37(5): 209-18
5. Donath F, Maurer A, Quispe-Bravo S, et al. Influence of anticholinergics on REM sleep pattern of healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56 (6-7): A28
6. Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, et al. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 337-43
7. Katz IR, Sands LP, Bilker W, et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 48: 8-13
8. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardmann JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996: 141-60
9. Gyermek L. Pharmacology of antimuscarinic agents. Boca Raton: CRC Press 1997; 65-6
10. Bates P, Bradley WE, Glen E, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *J Urol* 1979; 121: 551-4
11. Alloussi S, Laval K-U, Eckert R, et al. Trospium chloride in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1998; 1: 439-51
12. Cardozo L, Chapple CR, Tooz-Hobson P, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *Br J Urol Int* 2000; 85: 659-64
13. Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Br J Urol* 1995; 75: 452-6
14. Osea-García JM, Martínez Aguiló E, Conejero Sugrañes J, et al. Trospiumchlorid versus Oxybutynin in der Behandlung der hyperaktiven Blase – eine randomisierte doppelblinde Studie. *Jatros Urol* 1997; 13 (10): 35-9
15. Tapp AJS, Cardozo LD, Versi E, et al. The treatment of detrusor instability in post-menopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. *Brit J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 521-6
16. Abrams P, Freeman RN, Anderström C, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine vs oxybutynin and placebo in patients with detrusor instability. *J Urol* 1997; 157 (4): 103
17. Thüroff JW, Bunke B, Ebnzer A, et al. Randomized, double-blind multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991; 145: 813-7
18. Tammela TLL, Talsert T, Walter S. Tolterodine for treatment of overactive urinary bladder associated with frequency, urge incontinence and urgency. A placebo controlled multicentre study. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31 (186): 26
19. Donellan CA, Fook L, McDonald P, et al. Oxybutynin and cognitive function. *BMJ* 1997; 315: 1363-4
20. Valsecia ME, Malgor LA, Espindola JH, et al. New adverse effect of oxybutynin: 'night terror'. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 50
21. In 'T Veld BA, Kwee-Zuiderwijk WJM, Van Puijtenbroek EP, et al. Neuropsychiatrische bijwerkingen toegeschreven aan het gebruik van oxybutynine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142 (11): 590-2
22. Sugiyama Y. Parkinsonism induced by propiverine hydrochloride – report of 3 cases. *Clin Neurol* 1997; 37: 873-5