

Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению

Г.Г. Кривобородов^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-6433-4219, dr.krivoborodov@yandex.ru

Е.И. Тур³, amadeymozart@yandex.ru

Д.А. Ширин², ORCID: 0000-0002-9037-5580, dok_shirin@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

³ Клиника «Санта-Мария-алле-Скотте» университета Сиены; 53100, Италия, Сиена, ул. Виале Браччи, д. 16

Резюме

Согласно данным мировых исследований, распространенность гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) на сегодняшний день колеблется в среднем у 11–16% населения Земли и встречается одинаково как у мужчин, так и у женщин. При этом ГМП является диагнозом исключения.

В статье рассмотрены две большие группы причин патологии: неврологические и неневрологические. К первым относятся различные заболевания и состояния, которые приводят к комплексному нарушению механизма мочеиспускания, а именно к непроизвольным сокращениям детрузора и повышению внутрипузырного давления. Наиболее распространенными из них являются спинальная травма, инсульт головного и спинного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др. Вторая группа причин – это неустановленные факторы, в результате которых возникает urgentное учащенное мочеиспускание, и тогда речь идет об идиопатической детрузорной гиперактивности (ИДГ). В данном случае пациент может иметь указанные симптомы на фоне полного здоровья без какого-либо неврологического анамнеза.

Согласно существующим современным рекомендациям, лечение ГМП включает в себя трехступенчатый алгоритм и предполагает изменение образа жизни, медикаментозную терапию и, наконец, малоинвазивные способы лечения.

Исторически основными препаратами для лечения симптомов ГМП являются М-холиноблокаторы. Однако в связи с выраженными побочными эффектами, которые часто встречаются у пожилых людей, прием лекарственных веществ данной группы зачастую невозможен. В отличие от М-холиноблокаторов, препарат Мирабегрон – единственный на сегодняшний день агонист β3-адренорецепторов, который продемонстрировал высокий профиль эффективности и безопасности в результате проведенных широкомасштабных плацебо-контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, нейрогенная детрузорная гиперактивность, идиопатическая детрузорная гиперактивность, детрузор, М-холиноблокаторы, агонисты β3-адренорецепторов, мирабегрон

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ширин Д.А. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2021;(4):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment

Grigory G. Krivoborodov^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-6433-4219, dr.krivoborodov@yandex.ru

Elena I. Tur³, amadeymozart@yandex.ru

Denis A. Shirin², ORCID: 0000-0002-9037-5580, dok_shirin@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

³ Siena University Clinic Santa Maria alle Scotte; 16, Viale Bracci, Siena, 53100, Italy

Abstract

World studies have shown that the mean prevalence of overactive bladder (OAB) ranges today from 11 to 16% of the global population and is common in both men and women. In addition, OAB is a diagnosis by exclusion.

The article discusses two large groups of the causes of pathology: neurological and non-neurological. The former includes various diseases and conditions that lead to a complex abnormality in the urinary mechanism, namely, involuntary detrusor contractions and increased intravesical pressure. Spinal trauma, brain strokes and spinal strokes, multiple sclerosis, Parkinson's disease, etc. are the most common of them. Unidentified factors constitute the second group of causes resulting in urgent frequent urination, and what is meant here is idiopathic detrusor hyperactivity (IDH). In this case, a patient may have these symptoms amidst full health without any neurological history.

According to the available current guidelines, the treatment of OAB includes a three-step algorithm and suggests lifestyle changes, drug therapy and, finally, minimally invasive methods of treatment.

Historically, M-anticholinergics are the main drugs for the treatment of OAD symptoms. However, administration of drugs from this group may often be impossible due to prominent side effects, which are more commonly reported among elderly patients. Unlike M-anticholinergics, Mirabegron is the only β_3 -adrenergic receptor agonist today that has shown a high efficacy and safety profile based on the results of large-scale placebo-controlled clinical trials.

Keywords: overactive bladder, neurogenic detrusor overactivity, idiopathic detrusor overactivity, detrusor, M-anticholinergics, β_3 -adrenergic receptor agonists, mirabegron

For citation: Krivoborodov G.G., Tur E.I., Shirin D.A. Hyperactive bladder the concept of disease and paradigms in the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это патологическое состояние, выражающееся в ургентном мочеиспускании, учащенном в дневное и ночное время (более 8 раз в сутки), которое может сочетаться с ургентным недержанием мочи [1]. ГМП является широко распространенным заболеванием. Так, согласно данным мировых исследований, его распространенность на сегодняшний день колеблется в среднем у 11–16% населения Земли и встречается одинаково как у мужчин, так и женщин [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В основе ГМП лежат две большие группы причин: неврологические и неневрологические. К первым относятся различные заболевания и состояния, которые приводят к комплексному нарушению механизма мочеиспускания, а именно к произвольным сокращениям детрузора и повышению внутрипузырного давления. Наиболее распространенными из них являются спинальная травма, инсульт головного и спинного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др. В данном случае принято говорить о т. н. нейрогенной детрузорной гиперактивности (НДГ) [3–5]. К неневрологическим причинам относятся неуставленные факторы, в результате которых возникает ургентное учащенное мочеиспускание, и тогда речь идет об идиопатической детрузорной гиперактивности (ИДГ). В данном случае пациент может иметь указанные симптомы на фоне полного здоровья без какого-либо неврологического анамнеза. В настоящее время выделяют различные причины развития ИДГ, к наиболее распространенным из них относятся возрастные изменения детрузора, инфравезикальная обструкция, структурные изменения мышечного слоя мочевого пузыря, повышенная чувствительность слизистой мочевого пузыря и др. [6–8].

ДИАГНОСТИКА ГМП

Необходимо отметить, что ГМП является прежде всего диагнозом исключения. Иными словами, вначале необходимо дифференцировать от ГМП другие, менее комплексные, причины учащенного и ургентного мочеиспускания.

К ним относятся острый и интерстициальный цистит, стрессовое недержание мочи, камень мочевого пузыря и мочеточника, острый и хронический простатит, рак и туберкулез мочевого пузыря и др. [9, 10]. Для правильного выполнения дифференциальной диагностики необходимо провести ряд фундаментальных обследований, начиная с жалоб и анамнеза и заканчивая комплексным уродинамическим исследованием.

Сбор жалоб имеет принципиальное значение в диагностике ургентного мочеиспускания¹, и в данном случае при возникновении подозрения на наличие ГМП незаменимым инструментом является дневник мочеиспускания [11, 12]. В последнем пациент фиксирует все мочеиспускания, сопровождаемые или не сопровождаемые ургентным позывом, а также все эпизоды ургентного недержания мочи на протяжении 72 ч. Анализ дневника поможет врачу объективизировать жалобы пациента, а именно понять, соответствуют ли они общеустановленным критериям ГМП: наличию не менее 2 ургентных позывов к мочеиспусканию в сутки (с эпизодами ургентного недержания мочи или без них), 8 и более мочеиспусканий в сутки.

Сбор анамнеза поможет понять, является ли заболевание острым или хроническим и при каких условиях оно возникло. Хорошо известно, что для цистита характерно учащенное ургентное мочеиспускание, однако оно имеет острое начало в сочетании с болезненным опорожнением мочевого пузыря, а такие проявления не являются признаками ГМП. В анамнезе пациента с ГМП врач, как правило, сталкивается с жалобами на хроническую симптоматику, которая не облегчается приемом антибиотиков и противовоспалительных препаратов. При сборе анамнеза необходимо выяснить наличие перенесенных травм головы и позвоночника, неврологических заболеваний, а также расстройств мочеиспускания в предыдущие годы жизни. Все перечисленные факторы могут свидетельствовать о наличии у пациента ГМП.

Обследование пациенток с недержанием мочи в гинекологическом кресле имеет неоценимое диагностическое значение для дифференциальной диагностики ГМП и стрессового недержания мочи. Так, в последнем случае при выполнении маневра Вальсальвы у пациентки с наполненным мочевым пузырем определяют утечку

¹ Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Available at: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.

мочи в той или иной степени, тогда как для ГМП это нехарактерно. Ведь этиология и механизм развития этих заболеваний абсолютно разные. Дело в том, что стрессовое недержание мочи обусловлено изменением положения пузырно-уретрального сегмента, что приводит к нарушению механики удержания мочи. У пациентов же с ГМП этого не происходит: в основе этого заболевания лежат непроизвольные сокращения детрузора или повышенная чувствительность слизистой мочевого пузыря, тогда как анатомическое положение уретры и мочевого пузыря не скомпрометировано. Клинически это проявляется в недержании мочи лишь при очень сильном позыве к мочеиспусканию, возникающем без каких-либо предвестников или нагрузок. При стрессовом недержании больные жалуются на утечку мочи при сильном напряжении без позыва – при кашле, смехе, подъеме тяжести, физической нагрузке и т. д.

Следующим шагом в диагностике ГМП являются лабораторные методы исследования. В данном разделе необходимо акцентировать внимание на общем анализе мочи. Так, с его помощью можно исключить ряд воспалительных заболеваний, имеющих схожую симптоматику с ГМП: острый цистит, острый и хронический простатит, камень мочевого пузыря, рак мочевого пузыря. Для них может быть характерно наличие лейкоцитов, бактерий [10, 13, 14], а также эритроцитурии и гематурии в моче. Однако это не свойственно больным ГМП, у которых общий анализ мочи остается интактным.

В том случае когда простые методы обследования не оставляют врачу иной альтернативы, кроме ГМП, пациенту может быть назначено выполнение комплексного уродинамического исследования. Оно является функциональным исследованием и состоит в установлении двух датчиков-катетеров – одного в мочевой пузырь, второго в прямую кишку или во влагалище (у женщин). Во время первой части исследования происходит наполнение мочевого пузыря физиологическим раствором, что позволяет оценить его чувствительность, цистометрическую емкость, внутривезикулярное и детрузорное давление во время ургентного позыва к мочеиспусканию, а также во время ургентного недержания мочи (если таковое имеется) и другие параметры. Иными словами, первая часть позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ГМП. Вторая часть исследования – оценка параметров опорожнения мочевого пузыря – позволяет выявить наличие инфравезикальной обструкции, давление детрузора во время опорожнения мочевого пузыря, расслабление/сокращение поперечно-полосатого сфинктера уретры и другие параметры, необходимые для комплексной оценки функции нижних мочевыводящих путей. Необходимо отметить, что комплексное уродинамическое исследование не является необходимым условием для постановки диагноза ГМП. При наличии соответствующих клинических критериев заболевания (перечисленных выше), а также при исключении других патологий со сходной симптоматикой у таких пациентов можно диагностировать ГМП [15, 16].

ЛЕЧЕНИЕ ГМП

Лечение ГМП включает в себя трехступенчатый алгоритм, состоящий из следующих мероприятий: изменения образа жизни, медикаментозной терапии и, наконец, малоинвазивных способов лечения. Концепция изменения образа жизни состоит из поведенческой терапии и биологической обратной связи [17–20]. В случае неэффективности такого лечения прибегают к медикаментозной терапии – антихолинергическим препаратам или агонистам β_3 -адренорецепторов [21]. К терапии третьей линии относятся инъекции ботулинического токсина А в стенку мочевого пузыря, тиббиальная и сакральная нейромодуляция [21].

Исторически сложилось, что основными препаратами для лечения симптомов ГМП являются М-холиноблокаторы. Однако в связи с выраженными побочными эффектами, которые особенно актуальны у пожилых, прием данной группы лекарственных веществ зачастую не представляется возможным [22]. В отличие от М-холиноблокаторов, препарат Мирабегрон – единственный на сегодняшний день агонист β_3 -адренорецепторов, который продемонстрировал высокий профиль эффективности и безопасности в результате проведенных широкомасштабных плацебо-контролируемых клинических исследований. Мирабегрон был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в 2012 г. для лечения симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания у пациентов с ГМП [23]. Установлено, что агонисты β_3 -адренорецепторов обладают лучшей переносимостью и более высокой приверженностью среди пациентов, чем препараты группы М-холиноблокаторов [24].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИРАБЕГРОНА

Хорошо известно, что иннервация гладкомышечных волокон детрузора подчинена влиянию как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. Так, парасимпатическая стимуляция (за счет активации М2- и М3-холинорецепторов) приводит к возникновению сокращений мочевого пузыря, что характерно для фазы его опорожнения [25]. Во время фазы накопления, напротив, превалирует симпатическая иннервация посредством активации β_3 -адренорецепторов, что обеспечивает расслабление гладкомышечных волокон детрузора [26–29]. Агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон способствует улучшению накопительной способности мочевого пузыря за счет активации аденилатциклазы с последующим формированием цАМФ и накоплением его в гладкомышечных клетках детрузора [30].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МИРАБЕГРОНА

Очевидно, что приведенные выше эффекты мирабегрона способствуют увеличению накопительной способности мочевого пузыря, т. е. увеличению его цистометрической емкости и комплаенса. Клинически это выражает-

ся в уменьшении количества и выраженности urgentных позывов, количества мочеиспусканий в сутки и эпизодов urgentного недержания мочи. На сегодняшний день имеется ряд масштабных клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность этого лекарственного средства. В данной статье мы остановимся лишь на наиболее значимых из них.

Одной из ранних работ, посвященных препарату Мирабегрон, является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, опубликованное в 2014 г. O. Yamaguchi et al. [31]. В исследование были включены 1 139 пациентов с симптомами ГМП: 8 и более мочеиспусканий в сутки, 1 или более urgentный позыв к мочеиспусканию, а также 1 и более эпизод urgentного недержания мочи. Все больные были рандомизированы случайным образом так, что 381 человек принимал плацебо, 380 – мирабегрон в дозировке 50 мг/сут и 378 – толтеродин 4 мг/сут (данное лекарственное средство относится к группе М-холиноблокаторов и было использовано в исследовании в качестве препарата сравнения, с тем чтобы доказать или опровергнуть тот факт, что по эффективности агонист β_3 -адренорецепторов сопоставим с антихолинергическим препаратом). Длительность терапии составила 12 нед., по истечении которых ученые оценили результаты лечения. Оказалось, что мирабегрон по сравнению с плацебо был эффективен в отношении всех симптомов ГМП. Иными словами, среднее количество мочеиспусканий в сутки в результате приема мирабегрона снизилось на $1,67 \pm 2,12$, в результате приема толтеродина на $1,40 \pm 2,176$, тогда как в группе плацебо лишь на $0,86 \pm 2,354$ ($p < 0,001$). Количество urgentных позывов к мочеиспусканию снизилось на $1,85 \pm 2,555$ в группе мирабегрона, на $1,66 \pm 2,560$ в группе толтеродина и на $1,37 \pm 3,191$ в группе плацебо ($p < 0,025$), среднее количество эпизодов urgentного недержания мочи уменьшилось на $1,01 \pm 1,338$, на $0,95 \pm 1,583$ и на $0,60 \pm 1,745$ соответственно ($p = 0,008$). В то же время авторы отметили увеличение цистометрической емкости мочевого пузыря на $24,300 \pm 25,4767$ мл после приема мирабегрона, на $28,834 \pm 34,7201$ после приема толтеродина и на $9,175 \pm 9,0864$ мл после приема плацебо ($p < 0,001$). Авторы исследования отметили высокий профиль безопасности мирабегрона, что выражалось в равном с плацебо количестве нежелательных явлений – у 2% участников, тогда как в группе толтеродина отмечали более выраженные типичные побочные эффекты М-холиноблокаторов: сухость во рту, нарушение опорожнения кишечника и четкости зрения. Что касается осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, то у пациентов из группы мирабегрона также не было отмечено каких-либо значимых изменений по сравнению с плацебо даже у тех, кто имел отягощенный анамнез в данной области. В заключение ученые сделали вывод о том, что мирабегрон обладает достоверной эффективностью в отношении симптомов ГМП, не уступая М-холиноблокаторам, однако имеет более высокий профиль безопасности применения и, как следствие, более высокую приверженность пациентов к его приему.

Другой важной работой является исследование, посвященное комбинированному приему мирабегрона и α_1 -адреноблокатора тамсулозина у мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), с преобладающими симптомами urgentного и учащенного мочеиспускания. Данная категория больных является по истине деликатной, так как почти все терапевтические мероприятия врача ограничены и должны быть аккуратно сбалансированы. Это происходит ввиду того, что лечение α -адреноблокаторами или ингибиторами 5 α -редуктазы в качестве монотерапии зачастую не устраняет ирритативную симптоматику. Добавление же М-холиноблокатора нередко ведет к усугублению симптомов нарушения опорожнения мочевого пузыря и увеличению объема остаточной мочи. В данном случае спасительным предположением ученых явилось сочетанное использование α -адреноблокатора и мирабегрона, который, как уже было сказано выше, не имеет побочных эффектов холинолитиков и не нарушает сократительной активности детрузора. В исследование, опубликованное в 2012 г. [32], было включено 76 мужчин с urgentным и учащенным мочеиспусканием вследствие инфравезикальной обструкции и ДГПЖ, которые ранее уже принимали тамсулозин без значимой клинической эффективности. Участники были поделены на две группы, одна из которых ($n = 38$) принимала тамсулозин в виде монотерапии в дозировке 0,2 мг/сут, а вторая ($n = 38$) получала комбинированное лечение тамсулозина 0,2 мг/сут + мирабегрона 50 мг/сут. Длительность терапии составила 8 нед., по прошествии которых ученые установили статистически достоверное улучшение симптомов ГМП. Согласно опроснику OABSS, у группы комбинированной терапии средний балл снизился на 2,21, тогда как у группы тамсулозина лишь на 0,8 ($p = 0,012$). Среднее количество urgentных позывов к мочеиспусканию, среднее число мочеиспусканий в сутки, среднее количество эпизодов urgentного недержания мочи достоверно улучшились в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии. Необходимо отметить, что средний балл шкалы IPSS снизился на 2,34 у пациентов из группы тамсулозина + мирабегрона, тогда как у группы тамсулозина лишь на 0,26 ($p < 0,099$). Согласно этой шкале, более выраженные и статистически значимые изменения наблюдались в отношении симптомов как накопления, так и опорожнения у больных, принимавших комбинированное лечение. Авторам работы удалось выявить нежелательные явления легкой и средней степени выраженности у 6 пациентов группы мирабегрона + тамсулозина. Все побочные эффекты регрессировали через короткое время после отмены лечения. Таким образом, комбинированная терапия тамсулозином и мирабегроном обладает явными преимуществами в отношении симптомов urgentного и учащенного мочеиспускания у мужчин, страдающих ДГПЖ, является безопасной и более эффективной по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Продолжая разговор о проблеме ГМП, необходимо отметить, что существуют особенно выраженные формы

заболевания, которые слабо поддаются консервативному лечению или в значительной степени снижают качество жизни. К ним относят, как правило, «мокрый» ГМП, для которого характерно обязательное наличие ургентного недержания мочи. Зачастую такие формы плохо поддаются медикаментозной коррекции, и тогда прибегают к т. н. терапии третьей линии – введению ботулинического токсина А в стенку мочевого пузыря или тиббиальной и сакральной нейростимуляции. Однако данные виды лечения являются инвазивными, что может привести к инфекционным и другим осложнениям. Дополнительной возможностью для подобных пациентов может быть использование комбинированной терапии мирабегрона и М-холиноблокатора. В связи с этим нельзя не упомянуть о еще одном важном исследовании – SYNERGY II, данные которого были опубликованы в 2018 г. [33]. Дизайн исследования представляет собой следующий алгоритм: пациенты, страдающие ургентным с обязательным наличием ургентного недержания мочи и учащенным мочеиспусканием на протяжении 3 и более мес., включались в первый двухнедельный этап, который представлял собой одиночное слепое исследование. На протяжении этого периода все больные принимали плацебо, затем те, у кого оно оказалось неэффективным, были рандомизированы и вовлечены во второй, основной этап исследования, который являлся двойным слепым. На данном этапе больные случайным образом были разделены на три группы с приемом: 1) мирабегрона 50 мг/сут, 2) комбинированной терапии мирабегрона 50 мг + солифенацина 5 мг/сут, 3) солифенацина 5 мг/сут. То есть, по сути, исследователи сравнивали эффективность и безопасность комбинированной терапии М-холиноблокатором и мирабегроном с монотерапией каждым из этих препаратов. Продолжительность данного этапа исследования составила 12 мес. Третий этап представлял собой двухнедельный период наблюдения после отмены всех препаратов. В общей сложности во второй этап исследования вошли 1 829 участников, тогда как полный анализ был выполнен у 1 794 больных. После рандомизации в группу мирабегрона были включены 392 участника, в группу солифенацина – 313, а в группу комбинированного лечения – 858. По окончании исследования установили, что комбинированное лечение оказалось более эффективным по сравнению с монотерапией. Так, среднее количество эпизодов

ургентного недержания мочи в группе мирабегрона снизилось на 1,6, в группе мирабегрона + солифенацина на 2,0, в группе солифенацина на 1,9 ($p < 0,001$). Среднее количество мочеиспусканий уменьшилось на 2,1, 2,6 и 2,2 соответственно ($p < 0,001$). Ученые отметили улучшение качества жизни у всех трех групп больных, но в большей степени у тех, кто принимал комбинированное лечение. Так, показатель опросника OAB-q HRQoL Total Score у группы мирабегрона улучшился в среднем на 16,6 баллов, в группе мирабегрона + солифенацина – на 21,3, а в группе солифенацина – на 18,5 ($p < 0,001$). При оценке безопасности было установлено, что около 47% всех участников имели хотя бы 1 и более нежелательное явление, при том что в группе мирабегрона + солифенацина количество таких явлений было несколько выше (49%), чем в двух других группах – 41 % (мирабегрона) и 44 % (солифенацина). Серьезные побочные эффекты были выявлены только у 67 участников, что соответствовало 3,7%, и лишь один из них был расценен как возможно связанный с приемом мирабегрона – фибрилляция предсердий. Авторы статьи, таким образом, сделали вывод о том, что длительная комбинированная терапия мирабегроном и М-холиноблокатором солифенацина является хорошо переносимой, безопасной и эффективной в отношении симптомов «мокрого» ГМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГМП значимо снижает качество жизни пациентов как мужского, так и женского пола. К сожалению, в наше время, несмотря на развитие мировой науки, набор методов лечения ГМП по-прежнему ограничен. Поэтому вопрос поиска новых лекарственных средств очень актуален. На сегодняшний день мирабегрон – это безопасное и эффективное вещество для лечения симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания, которое могут принимать пациенты с различной степенью выраженности такой симптоматики как в качестве монотерапии, так и в комбинации с уже существующими лекарственными средствами (холинолитиками), безопасно усиливая их эффективность.



Поступила / Received 03.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы / References

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. et al. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167–178. doi: 10.1002/nau.10052.
- Eapen R.S., Radomski S.B. Review of the Epidemiology of Overactive Bladder. *Res Rep Urol.* 2016;8:71–76. doi: 10.2147/RRU.S102441.
- Liu H.T., Chancellor M.B., Kuo H.C. Urinary Nerve Growth Factor Levels Are Elevated in Patients with Detrusor Overactivity and Decreased in Responders to Detrusor Botulinum Toxin-A Injection. *Eur Urol.* 2009;56(4):700–706. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.037.
- Lowe E.M., Anand P., Terenghi G., Williams-Chestnut R.E., Sinicropi D.V., Osborne J.L. Increased Nerve Growth Factor Levels in the Urinary Bladder of Women with Idiopathic Sensory Urgency and Interstitial Cystitis. *Br J Urol.* 1997;79(4):572–577. doi: 10.1046/j.1464-410x.1997.00097.x.
- Okragly A.J., Niles A.L., Saban R., Schmidt D., Hoffman R.L., Warner T.F. et al. Elevated Tryptase, Nerve Growth factor, Neurotrophin-3 and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Urine of Interstitial Cystitis and Bladder Cancer Patients. *J Urol.* 1999;161(2):438–441. doi: 10.1016/S0022-5347(01)61915-3.
- Michel M.C., Chapple C.R. Basic Mechanisms of Urgency: Preclinical and Clinical Evidence. *Eur Urol.* 2009;56(2):298–307. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.028.
- Cucchi A., Quaglini S., Rovereto B. Relationships between Micturition Urgency and Involuntary Voiding Dynamics in Men with Urinary Incontinence from Idiopathic Detrusor Overactivity. *J Urol.* 2007; 178(2):563–567. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.122.
- Cucchi A., Quaglini S., Siracusano S., Rovereto B. Urgency Degree and Bladder Contraction Velocity: Sequential Changes in Women with Idiopathic Detrusor Overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(2):123–127. doi: 10.1002/nau.20217.

9. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. *Гиперактивный мочевого пузыря*. М.: Вече; 2003. 160 p.
Mazo E.B., Krivoborodov G.G. *Overactive Bladder*. Moscow: Veche; 2003. 160 p. (In Russ.)
10. Moore E.E., Jackson S.L., Boyko E.J., Scholes D., Fihn S.D. Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection: Temporal Relationships in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):317–323. doi: 10.1097/AOG.0b013e318160d64a.
11. Homma Y., Kakizaki H., Yamaguchi O., Yamanishi T., Nishizawa O., Yokoyama O. et al. Assessment of Overactive Bladder Symptoms: Comparison of 3-Day Bladder Diary and the Overactive Bladder Symptoms Score. *Urology.* 2011;77(1):60–64. doi: 10.1016/j.urology.2010.06.044.
12. Van Brummen H.J., Heintz A.P., van der Vaart C.H. The Association between Overactive Bladder Symptoms and Objective Parameters from Bladder Diary and Filling Cystometry. *Neurourol Urodyn.* 2004;23(1):38–42. doi: 10.1002/nau.10162.
13. Buchsbaum G.M., Albusbies D.T., Guzick D.S. Utility of Urine Reagent Strip in Screening Women with Incontinence for Urinary Tract Infection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004;15(6):391–393. doi: 10.1007/s00192-004-1192-2.
14. Arinzon Z., Shabat S., Peisakh A., Berner Y. Clinical Presentation of Urinary Tract Infection (UTI) Differs with Aging in Women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(1):145–147. doi: 10.1016/j.archger.2011.07.012.
15. Nitti V.W., Rovner E.S., Bavendam T. Response to Fesoterodine in Patients with an Overactive Bladder and Urgency Urinary Incontinence Is Independent of the Urodynamic finding of Detrusor Overactivity. *BJU Int.* 2010;105(9):1268–1275. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09037.x.
16. Rovner E., Kennelly M., Schulte-Baukloh H., Zhou J., Haag-Molkenteller C., Dasgupta P. Urodynamic Results and Clinical Outcomes with Intradetrusor Injections of OnabotulinumtoxinA in a Randomized, Placebo-Controlled Dose-Finding Study in Idiopathic Overactive Bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(4):556–562. doi: 10.1002/nau.21021.
17. Jeffcoate T.N., Francis W.J. Urgency Incontinence in the Female. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94(5):604–618. doi: 10.1016/0002-9378(66)90395-4.
18. Fantl J.A., Wyman J.F., McClish D.K., Harkins S.W., Elswick R.K., Taylor J.R., Hadley E.C. Efficacy of Bladder Training in Older Women with Urinary Incontinence. *JAMA.* 1991;265(5):609–613. doi: 10.1001/jama.1991.03460050063021.
19. O'Donnel P.D. Biofeedback Therapy. In: Raz S. (ed.). *Female Urology*. 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders; 1996, pp. 253–261.
20. Hay-Smith E.J., Vø K., Berghmans L.C., Hendriks H.J., de Bie R.A., van Waalwijk van Doorn E.S. WITHDRAWN: Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence in Women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001407. doi: 10.1002/14651858.CD001407.pub2.
21. Burkhard F.C., Bosch J.L.H.R., Cruz F., Lemack G.E., Nambiar A.K., Thiruchelvam N., Tubaro A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>.
22. Shamlilian T., Wyman J., Kane R.L. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report No.: 11(12)-EHC074-EF. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92960/>.
23. Sacco E., Bientinesi R. Mirabegron: A Review of Recent Data and Its Prospects in the Management of Overactive Bladder. *Ther Adv Urol.* 2012;4(6):315–324. doi: 10.1177/1756287212457114.
24. Dawood O., El-Zawahry A. *Mirabegron*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538513/>.
25. Abrams P., Andersson K.E., Buccafusco J.J., Chapple C., de Groat W.C., Fryer A.D. et al. Muscarinic Receptors: Their Distribution and Function in Body Systems, and the Implications for Treating Overactive Bladder. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):565–578. doi: 10.1038/sj.bjp.0706780.
26. Andersson K.E. On the Site and Mechanism of Action of β_3 -Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J.* 2017;21(1):6–11. doi: 10.5213/inj.1734850.425.
27. Igawa Y., Michel M.C. Pharmacological Profile of β_3 -Adrenoceptor Agonists in Clinical Development for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2013;386(3):177–183. doi: 10.1007/s00210-012-0824-1.
28. Igawa Y., Aizawa N., Homma Y. Beta3-Adrenoceptor Agonists: Possible Role in the Treatment of Overactive Bladder. *Korean J Urol.* 2010;51(12):811–818. doi: 10.4111/kju.2010.51.12.811.
29. Andersson K.E., Martin N., Nitti V. Selective β_3 -Adrenoceptor Agonists for the Treatment of Overactive Bladder. *J Urol.* 2013;190(4):1173–1180. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.104.
30. Andersson K.E., Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935–986. doi: 10.1152/physrev.00038.2003.
31. Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H., Homma Y., Igawa Y., Takeda M. et al. Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron, 50 mg Once Daily, in Japanese Patients with Overactive Bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951–960. doi: 10.1111/bju.12649.
32. Ichihara K., Masumori N., Fukuta F., Tsukamoto T., Iwasawa A., Tanaka Y. A Randomized Controlled Study of the Efficacy of Tamsulosin Monotherapy and Its Combination with Mirabegron for Overactive Bladder Induced by Benign Prostatic Obstruction. *J Urol.* 2015;193(3):921–926. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.091.
33. Gratzke C., van Maanen R., Chapple C., Abrams P., Herschorn S., Robinson D. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol.* 2018;74(4):501–509. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.005.

Информация об авторах:

Кривобородов Григорий Георгиевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением урологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; dr.krivoborodov@yandex.ru

Тур Елена Ивановна, к.м.н., врач-уролог, врач-резидент, Клиника «Санта-Мария-алле-Скотте» университета Сиены; 53100, Италия, Сиена, ул. Виале Браччи, д. 16; amadeymozart@yandex.ru

Ширин Денис Александрович, врач-уролог отделения урологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; dok_shirin@mail.ru

Information about the authors:

Grigory G. Krivoborodov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Andrology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Urology, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; dr.krivoborodov@yandex.ru

Elena I. Tur, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Resident Physician, Siena University Clinic Santa Maria alle Scotte; 16, Viale Bracci, Siena, 53100, Italy; amadeymozart@yandex.ru

Denis A. Shirin, Urologist, Department of Urology, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; dok_shirin@mail.ru