

И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, д.м.н., А.С. ЧОЧУЕВА¹, А.С. САИДОВА¹, к.м.н., Е.А. ГОРБУНОВА¹¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% женщин и 44% мужчин. М-холиноблокаторы являются первой линией препаратов, основным методом лечения ГМП. Однако побочные эффекты, наряду с недостаточной эффективностью, вынуждают женщин отказываться от приема данных препаратов. Известно, что активация бета-3-адренорецепторов способствует снижению тонуса детрузора – мышцы мочевого пузыря. Это привело к разработке мирабегрона (Mirabegron, Бетмига, Astellas Pharma Europe, Нидерланды) – первого препарата новой фармакологической группы (бета-3-адреномиметики) для лечения ГМП. Являясь селективным бета-3-адреномиметиком, мирабегрон не оказывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. В результате многочисленных клинических исследований было отмечено снижение эпизодов недержания мочи и частого мочеиспускания в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, адренорецепторы, мускариновые рецепторы, М-холиноблокаторы, бета-3-адреномиметик, мирабегрон, urgency.

I.A. APOLIKHINA^{1,2}, MD, A.S. CHOCHUEVA¹, A.S. SAIDOVA¹, PhD in Medicine, E.A. GORBUNOVA¹¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow² First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

MODERN POSSIBILITIES OF MEDICAL TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN

Overactive bladder (OAB) is a serious urination disorder which affects at least 17% of the population above 40 years old, of which 56% are women and 44% are men. M-cholinoblockers are the first line therapy and the main treatment for OAB. However, their side effects, along with low efficacy, force women to stop taking the drugs. Activation of beta-3-adrenergic receptors is known to reduce the tone of detrusor muscle in the bladder. This resulted in the invention of mirabegron (Mirabegron, Betmiga, Astellas Pharma Europe, Netherlands), the first drug of a new pharmacologic group (beta-3 adrenergic agonists) for the treatment of OAB. A selective beta-3 agonist, mirabegron has no side effects such as dry mouth, increased intraocular pressure or constipation. Numerous clinical studies demonstrated a reduction in the number of episodes of urinary incontinence and frequent urination in the mirabegron group compared to the placebo group.

Keywords: overactive bladder, adrenergic receptors, muscarinic receptors, M-cholinoblockers, beta-3 agonists, mirabegron, urgency.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – клинический синдром с симптомами учащенного (чаще ночью) и ургентного мочеиспускания, с ургентным недержанием мочи или без него [1, 2], возникающий независимо от пола, возраста, характера трудовой деятельности и образа жизни [3]. В соответствии с рекомендациями Комитета по стандартизации терминологии Международного общества по удержанию мочи (ICS) диагноз ГМП устанавливается при доказанном отсутствии инфекции и/или других явных патологических состояний, вызывающих перечисленные выше симптомы (опухоль, камень мочевого пузыря и др.) [4].

Обязательным и ведущим симптомом ГМП является ургентность, т. е. внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить. Установлено, что лишь каждый третий пациент с ГМП имеет ургентное недержание мочи, поэтому ургентное недержание мочи не является обязательным условием для постановки диа-

гноза ГМП, так как примерно у половины пациентов отмечаются только «сенсорные» симптомы: частые дневные и ночные мочеиспускания, ургентные позывы. Этот вариант симптомокомплекса получил название «сухого» гиперактивного мочевого пузыря. В случае присоединения ургентного недержания мочи принято говорить о «мокро» гиперактивном мочевом пузыре [1].

Актуальность проблемы диагностики и лечения ГМП подтверждена многими эпидемиологическими исследованиями. По данным ICS, этим заболеванием страдают 50–100 млн человек в мире. В США диагноз ГМП опережает по частоте сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, находясь в числе 10 самых распространенных заболеваний. Установлено, что 17% взрослого населения 6 стран Европы имеют симптомы ГМП [5]. Полагают, что императивное мочеиспускание наблюдают у 16–19% взрослого населения России [3]. В общей популяции ГМП чаще имеет место у женщин, чем у мужчин. Эта закономерность сохраняется у женщин в возрасте до 60 лет. У женщин старше 60 лет

отмечается снижение частоты заболеваемости ГМП, а у мужчин определяется тенденция к постоянному росту заболеваемости.

ГМП – скрытая проблема, поскольку лишь 1,5–2% пациентов обращаются за помощью. Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение. Врачи, в свою очередь, не всегда назначают пациентам с ГМП адекватную терапию из-за недостаточных знаний в диагностике и лечении этого страдания.

Как происходит процесс мочеиспускания? Нижние отделы мочевых путей, иннервируются вегетативной нервной системой, состоящей из симпатических и парасимпатических отделов. Фаза наполнения в цикле мочеиспускания в мочевом пузыре регулируется прежде всего симпатической нервной системой, которая представлена адренорецепторами альфа и бета. Альфа-адренорецепторы (в основном подтипы A1A и A1D) преимущественно находятся в проксимальной части уретры, шейке и основании мочевого пузыря. При блокаде этих рецепторов происходит расслабление шейки мочевого пузыря и увеличение его накопительной функции [6, 7]. Бета-адренорецепторы мочевого пузыря человека представлены рецепторами первого, второго и третьего типов. В работах последних лет наибольшее внимание уделяется бета-3-адренорецепторам, которые обнаружены в дне и теле мочевого пузыря [8], они составляют не менее 95% от всех рецепторов в мочевом пузыре [9, 10]. Норадреналин связывается с данными рецепторами в детрузоре, способствуя его расслаблению [11]. Напротив, опорожнение мочевого пузыря стимулируется высвобождением ацетилхолина в парасимпатических нервных окончаниях. При накоплении в мочевом пузыре около 200 мл мочи происходит передача импульсов в спинной, а затем головной мозг, где формируется решение совершить акт мочеиспускания. При положительном решении парасимпатические нервы высвобождают ацетилхолин, который связывается с мускариновыми рецепторами детрузора, приводят к его сокращению и мочеиспусканию. В настоящее время известно пять молекулярных подтипов мускариновых М-холинорецепторов (в основном подтипы M2 и M3). M2-рецепторы подавляют симпатическую стимуляцию и способствуют релаксации детрузора, M3-рецепторы стимулируют сократительную деятельность детрузора.

ЭТИОЛОГИЯ

Основная причина развития ГМП – это нарушение баланса нервных сигналов, поступающих из центральной нервной системы и периферических нервных центров к мочевому пузырю и обратно. Передача импульсов в спинной, а затем головной мозг происходит уже при частичном или неполном накоплении мочевого пузыря. В результате уменьшается функциональная емкость мочевого пузыря и появляются urgentные позывы на мочеиспускание.

На современном этапе существуют три основные этиопатогенетические концепции возникновения ГМП. Согласно миогенной концепции для развития ГМП необходимы структурные изменения гладкой мускулатуры мочевого пузыря, что, в свою очередь, приводит к появлению произвольных сокращений детрузора. В результате любое локальное сокращение участка детрузора распространяется по всей стенке мочевого пузыря.

Нейрогенная концепция предполагает повреждение центральных ингибиторных центров или сенсбилизацию периферических афферентных нервных окончаний мочевого пузыря, что, в свою очередь, растормаживает мочеиспускательный рефлекс. Дегенерация нервных клеток является одним из механизмов развития ГМП, подтверждением этому служат научные данные последних лет, указывающие на взаимосвязь симптомов ГМП с содержанием фактора роста нервов в моче (м-ФРН), а также изменения содержания м-ФРН после лечения м-холинорецепторами и ботулиническим токсином типа А [12, 13].

Концепция автономного мочевого пузыря предполагает модульное строение детрузора, где каждый модуль – это участок, иннервируемый собственным интрамуральным ганглием мочевого пузыря, который образует миовезикальное сплетение. Деятельность миовезикального сплетения синхронизирована. Дисбаланс импульсов происходит либо путем усиления входящего сигнала, либо неспособностью подавить эти сигналы, что проявляется увеличением автономной активности и возникновением гиперактивности детрузора.

Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение

У большинства пациенток установить точную причину развития ГМП не представляется возможным (идиопатическая форма). Если причиной произвольных сокращений детрузора является какое-либо неврологическое заболевание (инсульт, деменция, рассеянный склероз, травмы позвоночника), то используют термин «нейрогенная гиперактивность мочевого пузыря».

Высокая частота распространенности расстройств мочеиспускания у женщин инициировала появление большого количества научных исследований и публикаций, связанных с этой проблемой. Более высокая предрасположенность женщин к развитию ГМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. Женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, поэтому изначально предрасположены к развитию ГМП [14].

Рецептор серотонина 1A (5HT1A) является наиболее экспрессируемым рецептором серотонина в мозге [15]. Изменение активности этих рецепторов проявляется в изменении поведения в сторону повышенной возбуди-

мости. Рецептор серотонина 2A (5HT_{2A}) широко распространен в организме в периферических тканях. Переносчик серотонина (5HTT) участвует в регуляции серотонергической системы и ее рецепторов через регуляцию внеклеточной концентрации серотонина [16].

Таким образом, различные патологические изменения, возникающие как в мочевом пузыре, так и в периферической и центральной нервной системе, могут приводить к развитию симптомов гиперактивного мочевого пузыря, которые включают [17, 18]: 1) императивные (ургентные) позывы на мочеиспускание (ощущение неотвратимости мочеиспускания); 2) поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание, > 8 раз в сутки); 3) ноктурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время); 4) императивное недержание мочи (недержание мочи при ургентном позыве). В тяжелых случаях заболевание может приводить к развитию неврозов, депрессий, нарушений сна, сексуальных расстройств.

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день существуют три основных направления в лечении ГМП: фармакотерапия, поведенческая терапия, физиотерапия и крайне редко оперативное лечение. Преимущества фармакотерапии заключаются в том, что она доступна, дает быстрый эффект, экономит время врача. Для пациентов медикаментозная терапия привлекательна тем, что не требует от них значительных усилий. Ее целью является устранение ведущих симптомов, что непосредственно связано с улучшением функции детрузора: снижением его активности, увеличением функциональной емкости.

Препараты для фармакологической коррекции ГМП должны отвечать следующим требованиям: быть селективными в отношении рецепторов мочевого пузыря, хорошо переноситься, чтобы обеспечить возможность длительной терапии, эффективно воздействовать на основные симптомы ГМП, в том числе на недержание мочи. Идеальный препарат для лечения ГМП, обеспечивая оптимальный баланс между эффективным облегчением симптомов и минимальными нежелательными явлениями, позволяет добиться приверженности лечению и продлить терапию.

М-холиноблокаторы. В настоящее время в России используются следующие М-холиноблокаторы: солифенацин, оксibuтинин, тропия хлорид, толтеродин. Блокада М-холинорецепторов сопровождается реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения, увеличении резервуарной функции мочевого пузыря. Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания. Антимускариновые препараты назначают в среднетерапевтических дозах курсами 3 и более месяцев в зависимости от степени тяжести заболевания. Мускариновые рецепторы играют ведущую роль в про-

цессе нормального акта мочеиспускания и при патологически измененном мочевом пузыре [19]. В уротелии мочевого пузыря число мускариновых рецепторов в 2 раза больше по сравнению с гладкими мышцами детрузора [20, 21]. Из всех подтипов мускариновых рецепторов, найденных в мочевом пузыре, рецепторы M₂ и M₃ имеют наибольшее значение. Так как помимо мочевого пузыря M₂-рецепторы обнаруживаются в ЦНС, сердце, а M₃-рецепторы – в слезной железе глаза, слюнных железах, ЖКТ и гладкой мускулатуре сосудов, блокирование M-рецепторов во всех тканях может сопровождается сухостью во рту, запорами, трудностями аккомодации, сонливостью.

Кроме того, М-холиноблокаторы способны вызывать когнитивные нарушения, которые могут быть особенно выражены у пожилых людей. С 1980-х гг. стало возможным определять уровень антихолинергической активности сыворотки крови. Первое исследование по определению кратковременной когнитивной дисфункции, связанной с приемом антихолинергических препаратов, было проведено в 2003 г. В исследовании были определены уровни антихолинергической активности среди 200 пациентов, средний возраст составил 78,2 года. Была обнаружена значительная корреляционная зависимость между высоким уровнем антихолинергической активности и низкими результатами интеллектуальных тестов [22].

Эти явления, наряду с недостаточной эффективностью, вынуждают больных отказываться от приема препаратов [5, 23]. Частота случаев долгосрочного прекращения терапии в первые 30 дней составляет 43–83% [24].

Бета-3-адреномиметик. Последние научные изыскания в изучении патофизиологии ГМП привели к созданию новых фармакологических субстанций, прошедших обширные клинические исследования. Наиболее перспективными по эффективности и профилю безопасности оказались препараты, активирующие бета-3-адренорецепторы мочевого пузыря [10, 25].

Более высокая предрасположенность женщин к развитию ГМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. Женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, поэтому изначально предрасположены к развитию ГМП

Бета-адренорецепторы обнаружены в жировой ткани, сердечно-сосудистой системе и мочевом пузыре. При изучении патофизиологии ГМП было выявлено 3 подтипа бета-адренорецепторов в детрузоре и уротелии мочевого пузыря. Бета-3-подтип был обнаружен в 1989 г. и является преобладающим типом адренорецепторов в мочевом пузыре, активация которых стимулирует расслабление детрузора, приводя к увеличению накопительной емкости мочевого пузыря и интервала между мочеиспусканиями.

Терапевтический эффект агонистов β -адренорецепторов выражается в способности подавлять спонтанную активность мочевого пузыря и индуцировать расслабление детрузора. Бета-адренорецепторы расположены по всей поверхности мочевого пузыря с преимущественной локализацией в детрузоре. Норадреналин, выделяемый симпатическими нервными волокнами мочевого пузыря, путем активации β -адренорецепторов способен вызывать расслабление детрузора.

Молекула мирабегрона была разработана японскими учеными и изначально имела условное название YM178 [26]. Первые пилотные исследования по применению β -адреномиметиков были инициированы в 1980-х гг. для тербуталина [27] и кленбутерола [28]. Создание селективного бета-3-адреномиметика мирабегрона потребовало проведения в общей сложности 41 клинического исследования, в том числе 23 – на людях, и многих лет работы.

На сегодняшний день мирабегрон – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, прошедший многочисленные клинические исследования и доказавший свою высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами на мочеиспускание (или urgentным недержанием мочи).

Препарат доступен в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, для приема 1 р/сут в дозировке по 50 и 25 мг. Последняя дозировка предназначена для больных с почечной или печеночной недостаточностью.

После перорального применения он всасывается в кровотоки и достигает C_{max} в плазме крови в промежутке времени между 3 и 4 часами после приема. В исследованиях выявлено повышение абсолютной биодоступности с 29 до 35% после повышения дозы с 25 до 50 мг. Он циркулирует в плазме в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты и других неактивных метаболитов. Мирабегрон очень липофилен и метаболизируется в печени цитохромом P450. В общей сложности 55% препарата выводится с мочой и 34% выделяется с фекалиями в неизменном виде. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия при совместном приеме мирабегрона с солифенацином, тамсулозином, варфарином, метформином или комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел [16].

Концепция лечения ГМП мирабегроном была подтверждена в исследовании BLOSSOM, которое было опубликовано С. Sharple et al. в 2013 г. [29]. Больные ГМП ($n = 262$) были случайным образом распределены в 4 группы и принимали соответственно плацебо, мирабегрон 100 мг 2 р/сут, мирабегрон 150 мг 2 р/сут или толтеродин замедленного высвобождения 4 мг 1 р/сут на протяжении 4 недель. Были выявлены значительные преимущества обеих доз мирабегрона по сравнению с плацебо в лечении поллакиурии. Среднее значение объема мочеиспускания дозозависимо увеличилось в обеих группах мирабегрона, и значительные изменения были достигнуты в

группе мирабегрон 150. Было отмечено увеличение частоты сердечных сокращений на 5 ударов в минуту, но это не было связано с клинически значимым увеличением побочных эффектов. Препарат оказался безопасным и хорошо переносимым.

Затем было инициировано европейское исследование DRAGON, посвященное поиску оптимальной дозы мирабегрона, в которое было включено 928 больных [30]. Пациенты были распределены в 5 групп: плацебо, мирабегрон 25, 50, 100 и 200 мг. Лечение проводилось на протяжении 12 недель. Дозы 50, 100 и 200 мг продемонстрировали незначительные отличия в эффективности. Именно на основании этого исследования была определена стандартная доза препарата в 50 мг. Частота побочных реакций для мирабегрона в данном исследовании не превышала таковую для плацебо.

Последние научные изыскания в изучении патофизиологии ГМП привели к созданию новых фармакологических субстанций, прошедших обширные клинические исследования. Наиболее перспективными по эффективности и профилю безопасности оказались препараты, активизирующие бета-3-адренорецепторы мочевого пузыря

Еще одним большим исследованием по изучению мирабегрона стало североамериканское и канадское исследование ARIES [31]. Был проведен двойной слепой сравнительный анализ эффективности мирабегрона 50 и 100 мг и плацебо. 1 328 пациентов с ГМП были распределены в 3 соответствующие группы. По истечении 12 недель в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо было отмечено снижение эпизодов недержания мочи (-1,13, -1,47 и -1,63 для плацебо, 50 и 100 мг мирабегрона соответственно) и частого мочеиспускания (-1,05, -1,66 и -1,75, $p < 0,05$).

Сравнить бета-3-адреномиметик с М-холиноблокатором медленного высвобождения – следующая задача, поставленная исследователями. В качестве сравнения в этом исследовании эффективности мирабегрона V. Khullar выбрал толтеродин с медленным высвобождением (исследование SCORPIO) [32]. В него было включено 1 978 пациентов с ГМП из Европы и Австралии. Длительность лечения составила 12 недель, больные были распределены на 4 группы: плацебо ($n = 494$), мирабегрон 50 мг ($n = 493$), мирабегрон 100 мг ($n = 496$), толтеродин замедленного высвобождения 4 мг ($n = 495$). Несмотря на значительное улучшение состояния больных по всем симптомам ГМП, преимущества мирабегрона не достигали статистической значимости по сравнению с толтеродином. Но при этом было установлено, что мирабегрон оказался эффективен у больных, ранее получавших М-холиноблокаторы и прекративших их прием из-за недостаточного эффекта или выраженных побочных реакций.

Эффективность и безопасность мирабегрона при длительном приеме оценивалась в исследовании TAURUS, в

которое были включены 2 444 пациента из Северной Америки, Европы и других стран [33]. Больные были распределены по четырем группам: плацебо, мирабегрон 50 мг, мирабегрон 100 мг и толтеродин замедленного высвобождения 4 мг. Прием препаратов и плацебо продолжался в течение 12 месяцев. Именно длительный срок лечения обуславливает ценность полученных данных.

Принимая во внимание распространенность ГМП среди людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, необходимо учитывать эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему при стимуляции бета-3 адренорецепторов

Пациенты обследовались через 1, 3 и 12 месяцев после начала лечения. На протяжении года терапии отмечалось стойкое снижение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий на фоне приема мирабегрона. Наиболее частыми побочными эффектами служили повышение АД, сухость во рту, запоры и головная боль. Все эти состояния одинаково часто наблюдались у больных, принимавших как мирабегрон, так и холинолитики, за исключением сухости во рту, которая намного чаще встречалась среди больных, получавших толтеродин – 8,6% против 2,8% и 2,3% для мирабегрона 50 и 100 мг соответственно. Аритмия наблюдалась чаще на фоне толтеродина – 6,0% против 3,9% и 4,1% для мирабегрона 50 и 100 мг соответственно.

Профиль безопасности мирабегрона был предметом подробного изучения практически во всех клинических исследованиях. Так, в исследовании Yamaguchi [34] частота возникновения побочных реакций для мирабегрона составила 24,5%, для плацебо – 24%, а для толтеродина – 34,9%. Побочные реакции, такие как тахикардия, повышение АД, изменения ЭКГ, одинаково часто наблюдались у больных, принимавших как мирабегрон, так и плацебо. Сухость во рту намного чаще встречалась среди больных, получавших холинолитики (2,6, 2,9, 13,3% для мирабегрона, плацебо и толтеродина соответственно).

В исследовании ARIES частота побочных реакций для мирабегрона не превышала таковую для плацебо, сухость во рту наблюдалась менее чем у 2% пациентов во всех группах. Удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков не было отмечено. Сердечная аритмия регистрировалась при приеме мирабегрона в 2% (50 мг) и 2,3% (100 мг), а для плацебо – в 0,9%. Незначительное повышение АД, связанное с лечением, отмечали 7,1, 7,5 и 6,2% для плацебо, мирабегрона в дозе 50 и 100 мг соответственно. Отмечено некоторое учащение сердечного ритма на фоне приема мирабегрона в дозе 100 мг (приблизительно на 3 удара в 1 минуту). Частота прекращения приема препаратов из-за побочных действий не превышает таковую для плацебо (3,7, 4,1, 4,4% для плацебо, мирабегрона в дозе 50 и 100 мг соответственно).

В исследовании SCORPIO регистрировалось существенно меньшее количество эпизодов сухости во рту: для мирабегрона 50 мг – 2,8%, для мирабегрона 100 мг – 2,8%, для плацебо – 2,6%, в то время как для холинолитиков – в 10,1%. Случаев повышения АД было больше на фоне приема плацебо и толтеродина – 7,7 и 8,1% по сравнению с мирабегроном – 5,9% (50 мг) и 5,4% (100 мг). Частота учащения сердечного ритма для мирабегрона не превышала таковую для толтеродина и плацебо.

Принимая во внимание распространенность ГМП среди людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, необходимо учитывать эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему при стимуляции бета-3 адренорецепторов.

Недавно был проведен систематический обзор литературы по влиянию агонистов бета-3-адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему [35]. Данные были объединены, и отмечены все побочные эффекты, такие как гипертензия, удлинение QT интервала, сердечная аритмия. Чаще всего наблюдалась гипертензия – в 8,7% на фоне приема мирабегрона в сравнении с плацебо – 8,5%. Пациенты с плохо контролируемой гипертонией, аритмией и сердечной недостаточностью были исключены из исследований. Можно сделать вывод о необходимости контроля уровня АД и пульса от начала терапии бета-3-адреномиметиками.

На сегодняшний день мирабегрон – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, прошедший многочисленные клинические исследования и доказавший свою высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами на мочеиспускание

Помимо фармакотерапии, было показано, что изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря эффективны при ГМП. В обзоре литературы, включающем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, не было выявлено преимуществ системной терапии эстрогенами перед плацебо со стороны симптомов urgencyности, учащенности мочеиспускания и ноктурии, хотя вагинальное применение эстрогенов оказалось более эффективным, чем плацебо, в отношении urgencyности. Также есть данные, свидетельствующие, что может быть полезной комбинированная терапия с включением антимускариновых препаратов, а действующие руководства Международного совещания по недержанию (ICI) также полагают, что топическая терапия эстрогенами может иметь место [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гиперактивный мочевой пузырь – это часто встречающееся нарушение мочеиспускания у женщин, приводящее к снижению качества жизни, трудоспо-

способности, психоэмоциональным и сексуальным нарушениям. Лечение данного заболевания длительное и трудоемкое в связи с высокой частотой наступления рецидивов. Однако своевременная, правильно подобранная терапия позволяет добиться успешных результатов. На сегодняшний день мирабегрон (Бетмига) – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, доказавший высокую безопасность и эффективность в лечении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами. Мирабегрон эффективен для больных, у которых применение холинолитиков не сопровождается улучшением состояния. Являясь селективным бета-3-

адреномиметиком, мирабегрон не оказывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. Мирабегрон не оказывает влияния на парасимпатическую стимуляцию сокращения детрузора и опорожнения мочевого пузыря и поэтому, в отличие от антимускариновых препаратов, может снизить риск острой задержки мочи. В результате многочисленных клинических исследований было отмечено снижение эпизодов недержания мочи и частого мочеиспускания в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо. Мирабегрон показан к применению первичным больным или же пациентам, ранее безуспешно принимавшим М-холиноблокаторы.



ЛИТЕРАТУРА

- Abrams P. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol. and Urodyn*, 2002, 21: 167-178.
- Гаджиева Ж.К. Нарушения мочеиспускания: руководство. Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
- Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевого пузыря у женщин. М.: МЕД пресс-информ, 2003. 160 с.
- Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989.
- 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, 87: 760–6.
- Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. М., 2004: 263, 176–183, 183–208.
- Moller LA, Lose G, Jorgensen T. Risk factors lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet. Gynecol.*, 2000, 96: 446–51.
- Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Neurology and Urodynamics*, 2009: 29–34.
- Takeda M, Obara K, Mizusawa T et al. Evidence for beta3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288, 3: 1367–1373.
- Takeda H, Yamazaki Y, Akahane M et al. Role of the beta(3)-adrenoceptor in urine storage in the rat: comparison between the selective beta(3)-adrenoceptor agonist, CL316, 243, and various smooth muscle relaxants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 293(3): 939–945.
- Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R et al. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2008, 377(4–6): 473–481.
- Liu Hsin-Tzu, Chancellor MB, Kuo H-Ch. Urinary Nerve Growth Factor Levels are Elevated in Patients with Detrusor Overactivity and Decreased in Responders to Detrusor Botulinum Toxin-A Injection. *European urology*, 2009, 56: 700-707.
- Liu Hsin-Tzu, Chancellor MB, Kuo H-Ch. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU international*, 2009, 103(12): 1668-72.
- Lesch KP, Mersdorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law*, 2000, 18: 581-604.
- Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 1992, 44: 401-458.
- Michel M, Ochodnický P, Homma Y and Igawa Y. β -adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther*, 2011, 131: 40–49.
- Stenberg F, Heimer G, Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*, 1995, 22(Suppl): 17–20.
- Кулаков В.И., Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении. *Гинекология*, 2004, 4(3): 103–5.
- Groat WC. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, 194: 91-138.
- Abrams P and Wein. Overactive bladder and its treatments. *Urology*, 2000, 55(sup).
- Mukerji G et al. Localization of M2 and M3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *I. Urol.*, 2006, 176(1): 367-373.
- Mulsant B, Pollock B, Kirshner M, Shen C, Dodge H and Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 198–203.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts R, Thuroff J, Wein A. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.*, 2001, 87: 760–766.
- Wein AJ, Rackley R.R. *Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management* *J Urol*, 2006, 175(3 Pt 2): S5–10;
- Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for beta3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288: 1367–1373.
- Sacco E, Tienforti D, D'Addessi A, Pinto F, Racioppi M, Totaro A, D'Agostino D, Marangi F, Bassi P. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *J. Urol.*, 2010, 2: 11–24.
- Gruneberger A. Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1984, 91: 275–278.
- FDA Summary of safety and efficacy as basis for Advisory Committee briefing document for mirabegron, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298284.pdf>
- Chapple C, Amarengo G, Lopez Aramburu M, Everaert K, Liehne J, Lucas M et al. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2013a, 32: 1116–1122.
- Chapple C, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele J, Bosman B et al. (2013b) A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 24: 1447–1458.
- Nitti V, Herschorn S, Auerbach S et al. The selective [beta] 3-adrenoreceptor agonist mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder syndrome. *J. Urol.*, 2011, 185(4): e783–e784.
- Khullar V, Amarengo G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur. Urol.*, 2013, 63(2): 283–295.
- Chapple C, Kaplan S, Mitcheson H et al. Randomised, double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder (OAB). *Eur. Urol.*, 2013, 62(2): 296–305.
- Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P and Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a beta(3)-adrenoceptor agonist (mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*, 2015, 115: 32–40.
- Rosa G, Ferrero S, Nitti V, Wagg A, Saleem T and Chapple C. Cardiovascular safety of beta3-adrenoceptor agonists for the treatment of patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol*, 2016, 69: 311–323.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A и рабочая группа IMS, 2016.