

Новые возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевого пузыря

З.К. Гаджиева, Ю.Б. Казиллов

Адрес для переписки: Заида Камалудиновна Гаджиева, zaida-gadzhieva@rambler.ru

Рассматриваются вопросы медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря – тяжелого расстройства мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет. Традиционно в лечении гиперактивного мочевого пузыря применялись препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. Однако выраженные побочные эффекты данного класса лекарственных средств и низкая приверженность пациентов терапии обусловили необходимость разработки новых лекарственных средств. В статье приводятся данные в пользу назначения первого зарегистрированного препарата альтернативной фармакологической группы, рекомендованного к лечению гиперактивного мочевого пузыря, бета-3-адреномиметика мирабегрона (Бетмига).

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

Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% женщины и 44% мужчины [1].

С возрастом частота симптомов возрастает до 30 и 40% у лиц старше 65 и 70 лет соответственно. ГМП встречается у 52–80% мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие гиперплазии простаты, а 38–47% мужчин продолжают

страдать ГМП и после хирургического устранения обструкции [2, 3]. Распространенность учащенного мочеиспускания и императивных позывов почти одинакова среди мужчин и женщин, а императивное недержание мочи чаще наблюдается у женщин старших возрастных групп. 70% женщин связывают их появление с наступлением климактерия, который рассматривается в качестве одного из основных факторов риска развития ГМП у женщин [4].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез императивных расстройств мочеиспускания, обусловленных ГМП, до настоящего времени не ясны.

Нервная дегенерация является общим признаком развития гиперактивного мочевого пузыря. Возможно, детрузорная гиперактивность обусловлена возрастными изменениями не только в мочевых путях, но и в центральной нервной системе.

Важное значение в патогенезе ГМП отводят нарушению парасимпатической и симпатической иннервации мочевого пузыря. Симпатическая система представлена адренорецепторами альфа и бета. Альфа-адренорецепторы в основном расположены в шейке мочевого пузыря, простатическом отделе уретры, предстательной железе, а также в стенках сосудов и в меньшем количестве в теле самого мочевого пузыря. Бета-адренорецепторы чувствительны к норадреналину и адреналину – основным нейромедиаторам симпатической автономной нервной системы. В мочевом пузыре фаза наполнения цикла мочеиспускания регулируется прежде всего симпатической нервной системой. Напротив, опорожнение мочевого пузыря стимулируется высвобождением ацетилхолина

в парасимпатических нервных окончаниях [5].

В мочевом пузыре человека присутствуют бета-адренорецепторы первого, второго и третьего типа. Бета-3-адренорецепторы составляют не менее 95% от всех рецепторов в мочевом пузыре и считаются ответственными за релаксацию детрузора [6, 7]. Бета-3-адренорецепторы специфичны именно для мочевого пузыря и могут быть идентифицированы в уротелии, интерстициальных клетках детрузора и непосредственно в гладкомышечных волокнах мочевого пузыря. Норадреналин связывается с бета-3-адренорецепторами в мышцах детрузора, способствуя расслаблению [8].

Парасимпатическая стимуляция опосредована связыванием ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, которое приводит к сокращению детрузора. В настоящее время известно пять молекулярных подтипов мускариновых М-холинорецепторов (табл. 1). Основное количество мускариновых рецепторов в мочевом пузыре приходится на M_2 -подтип (80%) [9]. Гладкая мускулатура мочевого пузыря человека содержит смешанные популяции M_2 - и M_3 -подтипов.

Особого внимания заслуживают M_3 -холинорецепторы, посредством которых осуществляется передача импульса на сокращение детрузора, и M_2 -холинорецепторы, воздействие на которые препятствует расслаблению гладкой мускулатуры детрузора.

Стимуляция M_3 -рецепторов ацетилхолином приводит к гидролизу фосфоинозитола и в конечном счете к аккумуляции внутриклеточного кальция и сокращению гладкой мускулатуры. Активация M_2 -рецепторов ведет к ингибированию аденилатциклазы и возвращает симпатически-ассоциированное расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Это обуславливает наиболее полное опорожнение мочевого пузыря.

По некоторым современным данным, M_2 -мускариновые рецепторы

могут играть важную роль в зависимости от возраста повышении ответа альфа-1-адренорецепторов в тканях мочевого пузыря, а облегчение контрактильного ответа, связанного с альфа-1А-адренорецепторами, может быть причиной гиперактивности мочевого пузыря у пожилых людей.

При гипертрофии детрузора, возникшей в результате инфравезикальной обструкции, увеличиваются метаболические потребности и уменьшается приток крови, что приводит к аноксии и гибели нейронов. Более того, имеются данные о том, что плотность холинергических нервных волокон в детрузоре на 60% меньше у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и инфравезикальной обструкцией по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющими инфравезикальной обструкции [10]. Значительное снижение плотности нервных волокон в ответ на инфравезикальную обструкцию вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы может привести к нарушению нейромышечного контроля мочевого пузыря.

Физиологическое старение мужского или женского организма ассоциируется с ухудшением кровоснабжения. Это позволяет предположить, что гипоксия может лежать в основе повреждения интрамуральных нейронов и приводить к изменению функции гладкой мускулатуры мочевого пузыря у пациентов с гиперактивностью детрузора. Следствием ишемии становится апоптоз гладкомышечных клеток, а также нарушение нервной проводимости. Нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем гладкая мускулатура, и некоторые из этих повреждений практически необратимы. Р. Abrams (1985) считает, что гиперактивность детрузора у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы вызвана не инфравезикальной обструкцией, а возрастными изменениями в стенке мочевого пузыря.

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

Несмотря на противоречивость данных, следует признать, что как возраст, так и инфравезикальная обструкция могут привести к постсинаптической денервации мочевого пузыря. Это обстоятельство еще раз подчеркивает важную роль нервной системы в контроле накопительной функции мочевого пузыря.

В развитии ГМП у женщин в климактерии активно обсуждается роль дефицита эстрогенов, связанные с этим атрофические изменения в уротелии, дистрофические изменения в детрузоре [11, 12]. Возможно, в этом заключается причина сенсорных симптомов, сопровождающих «сухой» ГМП (поллакиурии, ноктурии, urgentного позыва к мочеиспусканию). Некоторые исследования показали, что отдельные нейроны в спинном мозге содержат эстрогеновые рецепторы и являются мишенями для эстрогенов. Присутствие эстрогеновых рецепторов в нейронах центральных областей головного мозга повышает вероятность того, что эндокринные возрастные изменения могут действовать через супраспинальный контроль мочеиспускания. Роль наследственных факторов изучается, а ряд современных исследований свидетельствует о возможности генетических изменений при наличии ГМП [13]. Клинически гиперактивность детрузора проявляется безотлагательными (urgentными, им-

перативными) позывами на мочеиспускание, поллакиурией, ноктурией и так называемым недержанием мочи при позыве (или ургентным недержанием мочи). Возникая в любой период времени и зачастую в неудобном месте, указанные симптомы приносят значительное беспокойство больным. Ургентное недержание мочи не является обязательным условием для постановки диагноза 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 «влажном» или «мокрым» гиперактивном мочевом пузыре [14, 15]. Одно из последних определений ГМП, одобренное Международным обществом по проблеме недержания мочи (International Continence Society), отличается от приведенного выше [14]: гиперактивный мочевой пузырь – симптомокомплекс, характеризующийся ургентными позывами с ургентным недержанием мочи или без него, наличием учащенного мочеиспускания.

Фармакотерапия

Согласно общепринятым рекомендациям, методом выбора лечения ГМП является фармакотерапия, затем следуют поведенческая терапия, физиотерапия и остальные виды лечения. Преимущества фармакотерапии заключаются в том, что она доступна, дает быстрый эффект, экономит время врача. Для пациентов медикаментозная терапия привле-

кательна тем, что не требует от них значительных усилий. Кроме того, медикаментозную терапию можно проводить длительно и персонализированно (индивидуальный подбор дозы и режима). Патогенетическая фармакотерапия должна быть ориентирована на возможные миогенный и нейрогенный механизмы развития ГМП. Ее целью является устранение ведущих симптомов, что непосредственно связано с улучшением уродинамических показателей: снижением активности детрузора, увеличением функциональной емкости мочевого пузыря. Мишени фармакотерапии могут быть условно разделены на центральные и периферические. К центральным относятся зоны контроля мочеиспускания в спинном и головном мозге, а к периферическим – мочевой пузырь, уретра, предстательная железа, периферические нервы и ганглии. 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. К сожалению, количество пациентов, получающих адекватную терапию ГМП, в России в 17 раз меньше, чем в Великобритании, и в 15 раз меньше, чем в Германии.

М-холиноблокаторы

В настоящий момент наиболее часто в лечении ГМП применяются препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. Доказан тот факт, что опосредованная ацетилхолином стимуляция М-рецепторов детрузора играет ведущую роль как при нормальных, так и при «нестабильных» сокращениях детрузора [16]. Большинство препаратов вызывают неизбежные нежелательные явления, что обуславливает необходимость поддержания клиницистом баланса между преимуществами и недостатками лечения. Антимускариновое действие обычно сопровождается сухостью во рту, запорами, трудностями аккомодации, сонливостью. Препараты не должны назначаться пациентам с нарушенным оттоком мочи из мочевого пузыря (обструктивной уропатией), обструкцией кишечника, язвенным колитом, глаукомой или миастенией.

В настоящее время в России используются следующие М-холиноблокаторы: солифенацин (Везикар), оксибутинин (Дриптан), тропсия хлорид (Спазмекс), толтеродин (Детрузитол, Уротол). Наиболее селективным в отношении подтипов М₃-холинорецепторов детрузора мочевого пузыря является солифенацин (табл. 1) [17].

Хорошая переносимость солифенацина (Везикара) у пациентов старшей возрастной группы определяет выбор данного препарата в лечении ургентных расстройств мочеиспускания. Больные данной возрастной группы, как правило, имеют сопутствующие заболевания и вынуждены принимать несколько лекарств, что значительно

Таблица 1. Избирательность действия М-холиноблокаторов в отношении мочевого пузыря

Антимускариновый препарат	ID30 (95%-ный доверительный интервал)		Селективность в отношении рецепторов мочевого пузыря
	Повышение внутрипузырного давления	Секреция слюны	
Солифенацин	0,023 (0,010–0039)	0,15 (0,11–0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008–0,014)	0,024 (0,016–0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015–0,045)	0,030 (0,024–0,038)	1,1

повышает риск развития побочных эффектов.

На сегодняшний день подтверждена эффективность солифенацина (с возможностью увеличения дозировки) в лечении основных симптомов ГМП и актуализирована необходимость применения 10 мг препарата на старте терапии. Так, Везикар 10 мг эффективно устраняет все симптомы ГМП [18]. Везикар 5/10 мг снижает urgency на 89%, при этом солифенацин эффективнее толтероидина в снижении urgency и urgency недержания мочи [19]. Увеличение дозы Везикара до 10 мг позволяет добиться лучших результатов в лечении больных ГМП [20]. Эффективность 10 мг Везикара сопровождается благоприятным профилем безопасности и переносимости [20]. Везикар 10 мг не оказывает значимого влияния на когнитивную функцию у пожилых пациентов в отличие от оксibuтинина [21]. Везикар 10 мг благодаря оптимальному балансу эффективности и безопасности характеризуется наибольшей комплаентностью среди имеющихся М-холинолитиков [22].

Однако надо отметить некоторые реалии жизни, которые являются причинами прекращения антиму斯卡риновой терапии ГМП: у 46% больных нет ожидаемого эффекта, 25% перешли на новый препарат, 23% научились обходиться без лекарств, 21% пациентов вынуждены отказаться от приема М-холиноблокаторов из-за невыносимых побочных эффектов [23]. Из-за выраженных нежелательных явлений и недостаточно высокой приверженности пациентов лечению были предприняты попытки разработать новые препараты.

Бета-3-адреномиметик

Молекула мирабегрона была разработана японскими учеными и изначально имела условное название YM178 [24]. В 2011 г. состоялся вывод препарата в Японию на местный фармацевтический рынок. В 2012 г. мирабегрон был разрешен к применению в США под названием Мирбетрик.

В 2013 г. препарат стал доступным в Европе, но под другим названием – Бетмига. Мирабегрон производится в форме системы контролируемой абсорбции при пероральном приеме (Oral Controlled Absorption System). Препарат доступен в виде таблеток в дозировке 50 и 25 мг. Последняя дозировка предназначена для больных с печеночной или почечной недостаточностью. Мирабегрон высокоселективен в отношении бета-3-адренорецепторов: его сродство к бета-3-адренорецепторам в 105 и 33 раза выше, чем к бета-1- и бета-2-адренорецепторам соответственно (табл. 2) [25]. Активация бета-3-адренорецепторов с помощью мирабегрона стимулирует расслабление детрузора и способствует удержанию мочи, приводя к увеличению накопительной емкости мочевого пузыря и интервала между мочеиспусканиями [26, 27]. 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 [26–28].

Концепция лечения ГМП мирабегроном была подтверждена в исследовании BLOSSOM, которое было опубликовано С. Chapple и соавт. в 2008 г. [29]. В данном исследовании участвовали клинические центры из шести европейских стран. Больные ГМП (n=260) были случайным образом распределены в четыре группы и принимали соответственно плацебо, мирабегрон 100 мг два раза в день, мирабегрон 150 мг два раза в день или толтероидин замедленного высвобождения 4 мг один раз в день на протяжении четырех недель. Были выявлены значительные преимущества обеих доз мирабегрона по сравнению с плацебо и толтероидом в лечении поллакиурии, а также несомненное преимущество мирабегрона по сравнению с плацебо в лечении urgency позывов, недержания мочи и ноктурии. Частота воз-

никновения побочных реакций составила для мирабегрона 39,2%, плацебо 36,4%, толтероидина 48,4%. Под руководством С. Chapple было инициировано европейское исследование DRAGON по поиску оптимальной дозы мирабегрона, в которое было включено 919 больных [30]. Пациенты были распределены в пять 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 толтероидина, а частота возникновения сухости во рту была существенно ниже по сравнению с холинолитиками.

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. 1328 пациентов с ГМП были распределены в три 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, $p < 0,05$).

В европейско-американское рандомизированное двойное слепое пла-

Таблица 2. Аффинность мирабегрона к адренорецепторам человека [27]

Подтип адренорецепторов	Ki, нмоль/л*
Бета-1	4200 ± 900
Бета-2	1300 ± 300
Бета-3	40 ± 20,2

* Меньшие значения Ki соответствуют более высокой аффинности. Значения определены в исследованиях связывания с рецепторами *in vitro* на клетках яичниках китайского хомяка, экспрессирующих подтипы бета-адренорецепторов человека. Значения являются средними показателями для трех повторов (± стандартная ошибка).

цебоконтролируемое исследование CAPRICORN были включены 1306 пациентов. Они были рандомизированы на получение плацебо и мирабегрона 25 или 50 мг в течение 12 недель [32]. В итоге мирабегрон в дозе 50 мг был принят в качестве основной формы для лечения ГМП. Мирабегрон был эффективнее, чем плацебо, у женщин и мужчин, страдавших ГМП, но у мужчин, особенно с гиперплазией простаты, действие препарата было менее выраженным.

В исследовании SCORPIO V. Khullar сравнивал эффективность мирабегрона и толтеродин на замедленного высвобождения [33]. В это одно из самых крупных исследований было включено 1978 пациентов с ГМП из Европы и Австралии. Длительность лечения составила 12 недель, больные были распределены на четыре 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 толтеро-

дином. Мирабегрон оказался весьма эффективным у больных, ранее получавших холинолитики и прекративших их прием по причине недостаточного эффекта или выраженных побочных реакций. На фоне приема препарата не было отмечено случаев задержки мочи, регистрировалось существенно меньшее количество эпизодов сухости во рту, запоров и других нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Интересны результаты многоцентрового исследования TAURUS, в которое были включены 2444 пациента из Северной Америки, Европы и других стран [34]. 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. Пациенты обследовались через один, три и 12 месяцев после начала лечения. На протяжении года терапии отмечалось стойкое снижение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий на фоне приема ми-

рабегрона. И мирабегрон, и холинолитики с одинаковой частотой вызывали такие нежелательные явления, как гипертензия, запоры и головная боль. Сухость во рту намного чаще отмечалась у больных, получавших холинолитики. Удлинения интервала QT на электрокардиограмме при длительном приеме мирабегрона отмечено не было.

Мирабегрон не противопоказан пациентам с глаукомой и сопоставим с плацебо по воздействию на внутриглазное давление [28, 33, 34]. Частота побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в клинических испытаниях также сравнима с плацебо, препарат не влияет на когнитивные функции. Таким образом, препарат можно без опасений назначать пожилым пациентам.

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

Литература

1. *Bulmer P., Abrams P.* The overactive bladder // *Rev. Contemp. Pharmacother.* 2000. Vol. 11. P. 1–11.
2. *Wein A.J.* Diagnosis and treatment of the overactive bladder // *Urology.* 2003. Vol. 62. № 5. Suppl. 2. P. 20–27.
3. *Гаджиева З.К.* Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
4. *Bulmer P., Abrams P.* The unstable detrusor // *Urol. Int.* 2004. Vol. 72. № 1. P. 1–12.
5. *Ouslander J.G.* Management of overactive bladder // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 8. P. 786–799.
6. *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. Vol. 288. № 3. P. 1367–1373.
7. *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. Vol. 293. № 3. P. 939–945.
8. *Otsuka A., Shinbo H., Matsumoto R. et al.* Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2008. Vol. 377. № 4–6. P. 473–481.
9. *Wang P., Luthin G.R., Ruggieri M.R.* Muscarinic acetylcholine receptors subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. Vol. 273. № 2. P. 959–966.
10. *Hashim H., Abrams P.* Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations // *Drugs.* 2004. Vol. 64. № 15. P. 1643–1656.
11. *Versi E., Cardozo L., Studd J. et al.* Urinary disorders and the menopause // *Menopause.* 1995. Vol. 2. № 2. P. 89–95.
12. *Гаджиева З.К.* Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
13. *Eiberg H., Shaumburg H.L., von Gontard A., Rittig S.* Linkage study of a large Danish 4-generation family with urge incontinence and nocturnal enuresis // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. № 6. P. 2401–2403.
14. *Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function:

Пришло время подумать
о чем-то еще

Первый агонист
 β_3 -адренорецепторов
для лечения ГМП¹⁻⁴



Бетмига

мирабегрон



Per. ул.: ЛП-002851

Новый подход к лечению ГМП¹⁻⁴

- Принципиально новый механизм действия – стимуляция β_3 -адренорецепторов¹
- Высокоэффективен для облегчения симптомов ГМП¹⁻³
- Отличная переносимость¹⁻⁴

Хорошо подходит для:

- Первичных пациентов¹
- Пациентов, прекративших лечение М-холиноблокаторами^{1, 2, 4}

1. Betmiga Summary of Product Characteristics, 2012.
2. Khullar V et al. 2012; Eur Urol 2012; doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
3. Chapple CR et al. 2012; Eur Urol 2012; doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
4. Basra R, Kelleher C. Pharmacoeconomics 2007; 25: 129-42.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама
RUS/05.2015/BETI-/KASHTAN/524

- report from the standardisation sub-committee of International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
15. Steers W.D. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence // *Rev. Urol.* 2002. Vol. 4. Suppl. 4. P. S7–S18.
 16. Andersson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues // *Pharmacol. Rev.* 1993. Vol. 45. № 3. P. 253–308.
 17. Ohtake A., Ukai M., Hatanaka T. *et al.* In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 492. № 2–3. P. 243–250.
 18. Chu F., Smith N., Uchida T. *et al.* Efficacy and safety of solifenacin succinate 10 mg once daily: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in patients with overactive bladder // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2009. Vol. 70. № 6. P. 405–420.
 19. Haab F., Cardozo L., Chapple C., Ridder A.M. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47. № 3. P. 376–384.
 20. Cardozo L., Amarenco G., Pushkar D. *et al.* Severity of overactive bladder symptoms and response to dose escalation in randomized, double-blind trial of solifenacin (SUNRISE) // *BJU Int.* 2013. Vol. 111. № 5. P. 804–810.
 21. Wesnes K.A., Edgar C., Tretter R.N., Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg // *Expert Opin. Drug Saf.* 2009. Vol. 8. № 6. P. 615–626.
 22. Wagg A., Compion G., Fahey A., Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 11. P. 1767–1774.
 23. Benner J.S., Nichol M.B., Rovner E.S. *et al.* Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication // *BJU Int.* 2010. Vol. 105. № 9. P. 1276–1282.
 24. Takasu T., Ukai M., Sato S. *et al.* Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 321. № 2. P. 642–647.
 25. Mirabegron (YM178) for the treatment of overactive bladder: Advisory Committee Briefing document. Food and Drug Administration, 2012.
 26. Betmiga™ (Mirabegron). Astellas Pharma Ltd, 2013.
 27. Barkin J., Folia C. Emerging therapies: what's new is old and what's old is new // *Can. J. Urol.* 2012. Vol. 19. Suppl. 1. P. 49–53.
 28. Tyagi P., Tyagi V., Chancellor M. *et al.* Mirabegron: a safety review // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. № 2. P. 287–294.
 29. Chapple C., Yamaguchi O., Ridder A. *et al.* Clinical proof of concept study (Blossom) shows novel b3-adrenoceptor agonist YM178 is effective and well tolerated in the treatment of symptoms of overactive bladder (abstract 674) // *Eur. Urol. Suppl.* 2008. Vol. 7. P. 239.
 30. Chapple C., Wyndaele J., van Kerrebroeck P. *et al.* Dose-ranging study of once-daily mirabegron (YM178), a novel selective 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder (OAB) // *Eur. Urol. Suppl.* 2010. Vol. 9. № 2. P. 249.
 31. 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. Vol. 185. № 4. P. e783–e784.
 32. Treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and urinary frequency. FDA, 2012 // www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298284.pdf.
 33. Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C. *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. Vol. 63. № 2. P. 283–295.
 34. 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. Vol. 62. № 2. P. 296–305.

New Opportunities in Medical Treatment of Overactive Bladder

Z.K. Gadzhiyeva, Yu.B. Kazilov

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Zaida Kamaludinovna Gadzhiyeva, zaida-gadzhieva@rambler.ru

Here we discuss medical treatment of overactive bladder as a severe urination disorder affecting at least 17% of people over 40. Traditionally, drugs influencing muscarinic receptors of the bladder were applied for treatment. However, marked side effects of such pharmaceuticals and low treatment compliance underlay a need for development of new drugs. Here we provide the data in favor of using the first registered drug belonging to an alternative pharmacological group that was recommended for treatment of overactive bladder, beta-3-adrenoceptor agonists mirabegron (Betmiga).

Key words: overactive bladder, adrenergic receptors, muscarinic receptors, M-cholinoblockers, beta-3-adrenoceptor agonists, mirabegron