



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ГОСПИТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

# ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ:

## РАСШИРЯЕМ ГОРИЗОНТЫ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – одно из наиболее частых расстройств мочеиспускания. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП, ГМП) – синдром, характеризующийся наличием императивных позывов, сопровождающихся или несопровождающихся ургентным недержанием мочи обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием и ноктурией, при доказанном отсутствии инфекции или других явных патологических изменений. Фармакотерапия – приоритетный метод лечения ГАМП. Основной группой лекарственных средств являются м-холиноблокаторы (толтеродин, оксибутинин, тропсия хлорид, солифенацин). Солифенацин – современный и эффективный препарат для лечения ГАМП, имеющий ограничения по показаниям, таким как закрытоугольная глаукома, задержка мочи, тяжелые желудочно-кишечные заболевания, миастения gravis. Мирабегрон – первый агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов для лечения ГАМП, который подтвердил свою эффективность у пациентов, ранее получавших терапию м-холинолитиками. Мирабегрон можно применять при глаукоме и миастении, он не вызывает острую задержку мочи.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, солифенацин, мирабегрон, побочные эффекты, противопоказания.

E.I. KARPOV, PhD in medicine, Municipal Hospital No.6, Medical Center Garmonia, Ryazan  
THERAPY OF HYPERACTIVE URINARY BLADDER: EXPANSION OF HORIZONS

Hyperactive urinary bladder (HUB) is one of the most frequent disturbances of the urination. Hyperactive urinary bladder (HUB) is a syndrome characterized by presence of imperative uriesthesia accompanied and not accompanied by urgent urinary incontinence usually in combination with frequent urination and nocturia with proved lack of infection and other evident pathologic changes. Pharmacotherapy is a priority method of HUB therapy. The major group of drugs is m-cholinblockers (tolterodine, oxybutinine, trospium chloride, solifenacin).

Solifenacin is a modern and effective drug for therapy of HUB that has limitations on indications such as closed-angle glaucoma, retention of urine, grave gastrointestinal diseases, myasthenia gravis.

Mirabegron is the first  $\beta_3$ -adrenoreceptor antagonist for therapy of HUB that proved its effectiveness in patients who previously received therapy by m-cholinolytics. Mirabegron can be used at glaucoma and myasthenia, it doesn't cause acute urine retention.

**Keywords:** hyperactive urinary bladder, solifenacin, mirabegron, side effects, contraindications.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – одно из наиболее частых расстройств мочеиспускания. В Европе приблизительно 17% взрослого населения испытывают симптомы ГАМП. Самыми распространенными симптомами ГАМП являются учащенное мочеиспускание (85%), ургентные позывы к мочеиспусканию (54%) и недержание мочи (36%) [1].

И у мужчин, и у женщин с выраженными симптомами ГАМП отмечается низкий уровень качества жизни и работоспособности, а также тревожность и депрессия. Отмечено, что частота вышеуказанных симптомов увеличивается с возрастом [2, 3]. Симптомы наполнения чаще наблюдаются у женщин, симптомы опорожнения и симптомы, возникающие после мочеиспускания, – чаще у мужчин [4–6].

В 2003 г. Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society) предложен термин ГАМП (гиперактивный мочевой пузырь) для клинического определения детрузорной гиперактивности.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП, ГМП) – синдром, характеризующийся наличием императивных позывов, сопровождающихся или несопровождающихся ургентным недержанием мочи обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием и ноктурией, при доказанном отсутствии инфекции или других явных патологических изменений.

ГМП происходит вследствие гиперактивности детрузора нейрогенного или идиопатического характера. Нейрогенная детрузорная гиперактивность связана с неврологическими заболеваниями. Нейрогенные нарушения происходят на уровне супраспинальных центров нервной системы и проводящих путей спинного мозга (табл. 1).

При идиопатической детрузорной гиперактивности причина произвольных сокращений детрузора неизвестна.

Нарушение мочеиспускания по ирритативному типу может встречаться при следующих заболеваниях: травмах и опухолях головного и спинного мозга, воспалительно-дегенеративных заболеваниях позвоночника, рассеянном склерозе, нарушениях мозгового кровообращения, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и сахарном диабете.

Несмотря на разнообразие этих заболеваний, все они приводят к принципиально одинаковым, хотя и имеющим специфические оттенки, нарушениям мочеиспускания [7].

При выявлении ГАМП можно сразу начинать лечение для улучшения качества жизни больного путем купирования учащенного и ургентного мочеиспускания.

В случае неэффективности лечения или по желанию больного уточняют формы ГАМП (идиопатическая или нейрогенная детрузорная гиперактивность, ГАМП без детрузорной гиперактивности). Для этого проводят цисто-

метрию и специальные тесты с холодной водой и лидокаином, которые позволяют выявить неврологические нарушения, лежащие в основе развития детрузорной гиперактивности. Во всех случаях при выявлении детрузорной гиперактивности показано детальное неврологическое обследование.

Выделяют три основных направления симптоматического лечения ГАМП:

1. Фармакотерапия – м-холиноблокаторы, миотропные спазмолитические релаксанты, блокаторы медленных кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты. Основной группой лекарственных препаратов являются м-холиноблокаторы (толтеродин, оксibuтинин, тропия хлорид, солифенацин).
2. Поведенческая терапия и биологическая обратная связь (БОС).
3. Физиотерапия.

Согласно рекомендациям Международного общества по вопросам недержания мочи (ICS – International Continence Society) при лечении больных ГАМП приоритетной является фармакотерапия.

Антихолинергические препараты блокируют м-холинорецепторы в мочевом пузыре, за счет чего достигают уменьшения сократимости детрузора в условиях его гиперрефлексии [8].

Солифенацин – наиболее селективный представитель из этой группы. Солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов, преимущественно м3-подтипа. При этом он имеет низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Эффективность препарата солифенацин, изученная в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических испытаниях на мужчинах и женщинах с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже в течение первой недели лечения и стабилизировалась на протяжении последующих 12 нед.

**Таблица 1. Уровни локализации поражения нервной системы**

Уровень нарушения	Область поражения	Клинические проявления
Церебральный (супраспинальный)	Выше моста мозга (центр Баррингтона – центр мочеиспускания в ростральном части варолиева моста)	Ирритативные симптомы (нейрогенная детрузорная гиперактивность)
Надкрестцовый (супрасакральный)	Шейный и грудной отделы спинного мозга	Ирритативные симптомы Обструктивные симптомы (детрузорно-сфинктерная диссинергия) Сфинктерное недержание (тяжелая форма недержания)
Крестцовый (сакральный)	Крестцовый отдел спинного мозга	Обструктивные симптомы (снижение сократительной способности детрузора, гипорефлексия)

лечения. Максимальный эффект от действия препарата выявляется уже через 4 нед. Эффективность от применения сохраняется в течение длительного применения (по меньшей мере – 12 мес.).

Прежде чем начать лечение солифенацином, следует установить, нет ли других причин учащенного мочеиспускания. Если выявлена инфекция мочевых путей, следует начать соответствующее антибактериальное лечение. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам: с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи; с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями; с риском пониженной моторики желудочно-кишечного тракта; с тяжелой почечной (клиренс креатинина <30 мл/мин) и умеренной печеночной (показатель Чайльда – Пью от 7 до 9) недостаточностью; дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг. Не рекомендуется одновременно с солифенацином принимать сильный ингибитор CYP3A4 (например, кетоконазол). При грыже пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальном рефлюксе и приеме бисфосфонатов одновременный прием солифенацина может вызвать или усилить эзофагит. Следует соблюдать осторожность и пациентам с автономной нейропатией при приеме солифенацина.

Солифенацин может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект солифенацина – сухость во рту. Она наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг в день, у 22% пациентов, получавших дозу 10 мг в день, и у 4% пациентов, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения.

Среди частых побочных эффектов солифенацина можно отметить еще нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, тошнота, диспепсия, боль в животе); нарушения со стороны органов зрения (нечеткость зрения (нарушение аккомодации)).

Следует помнить о противопоказаниях к приему солифенацина. К ним относят в первую очередь задержку мочеиспускания и закрытоугольную глаукому, а также тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон); миастению gravis; повышенную чувствительность к компонентам препарата; проведение гемодиализа; тяжелую печеночную недостаточность; тяжелую почечную недостаточность или умеренную печеночную недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами CYP3A4, например кетоконазолом. Солифенацин, подобно другим антихолинергическим препаратам, может вызывать нечеткость зрительного восприятия, а также (редко) сонливость и чувство усталости, что может отрицательно сказаться на способности управлять автомобилем и работать с механизмами.

Солифенацин прочно вошел в клиническую практику лечения ГАМП и зарекомендовал себя как надежный и эффективный препарат. В то же время иногда наблюдаются отказы от лечения из-за неэффективности препарата

или развившихся побочных эффектов [9, 10]. Также солифенацин нельзя назначать пациентам с закрытоугольной глаукомой, с риском задержки мочи, тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, миастенией gravis.

В 2015 г. в России появился новый препарат для лечения ГАМП. Впервые он появился в 2011 г. в Японии, в США – в 2012 г. и в 2013 г. в Европе. Это мирабегрон – мощный селективный агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов. В исследованиях при воздействии мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря, а также увеличение концентраций цАМФ в тканях мочевого пузыря. Таким образом, мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции  $\beta_3$ -адренорецепторов, расположенных в его стенке.

В исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших м-холиноблокаторы для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии м-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение м-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта [11].

В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП) и инфравезикальной обструкции (ИВО) продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг 1 раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели.

В дозах 50 и 100 мг мирабегрон не оказывает влияния на скорректированный по частоте пульса интервал QT (величина QTc), что зафиксировано при проведении анализа для групп по половому признаку и для всей группы пациентов.

При приеме мирабегрона в дозе 100 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев не зафиксировано повышения ВГД [12].

Среди частых побочных эффектов мирабегрона надо отметить инфекции мочевыводящих путей, тахикардию. Нечасто встречаются вагинальная инфекция, вульвовагинальный зуд, цистит, а также повышение артериального давления, фибрилляция предсердий; диспепсия, гастрит; крапивница, макуло-папулезная сыпь и кожный зуд. Иногда может возникнуть воспаление суставов и повышение уровней ГГТ, АСТ, АЛТ [13].

Для приема мирабегрона существенно меньше противопоказаний, чем для солифенацина. Это гиперчувствительность к активному компоненту препарата или к вспомогательным веществам, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации. Противопоказанием к приему мирабегрона являются терминальная стадия почечной недостаточности, тяжелая стадия почечной и печеночной недостаточности при одновременном лечении сильными ингибиторами СYP3A4, например кетоназолом. Надо заметить, что мирабегрон не оказывает клинически значимого влияния на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

Суммируя вышесказанное, различия в механизме действия, побочных эффектах, противопоказаниях к приему солифенацина и мирабегрона можно отразить в *таблице 2*.

**Таблица 2. Различия солифенацина и мирабегрона**

Критерии	Солифенацин	Мирабегрон
Фармакологическая группа	м3-холиноблокатор	агонист $\beta_3$ -адренорецепторов
Запоры	да	нет
Сухость во рту	да	нет
Повышение внутриглазного давления	да	нет
Задержка мочеиспускания	да	нет
Применение при миастении	нет	да
Влияние на вождение автомобиля и управление механизмами	вызывает нечеткость зрительного восприятия, редко – сонливость	не влияет

## ВЫВОДЫ

Фармакотерапия является основным методом лечения пациентов с ГАМП.

Солифенацин – современный и эффективный препарат для лечения ГАМП, имеющий ограничения по показаниям, таким как закрытоугольная глаукома, задержка мочи, тяжелые желудочно-кишечные заболевания, миастения gravis.

Мирабегрон – первый агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов для лечения ГАМП, который подтвердил свою эффективность у пациентов, ранее получавших терапию м-холинолитиками. Мирабегрон можно применять при глаукоме и миастении, не вызывает острую задержку мочи.



## ЛИТЕРАТУРА

- Milsom I, Abrams P, Cardoso 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(9): 760-6.
- Гориловский М.Л., Лахно Д.А. Гиперактивность мочевого пузыря. *ПМЖ*, 2005, 13(25): 1691-1694./Gorilovskiy M.L., Lakhno D.A. Hyperactivity of urinary bladder. *RMZ*, 2005, 13 (25): 1691-1694.
- Verner P. Tolterodin – profile leci. *Farmakologie*, 2005, 5: 464-469.
- Irwin D.E., Milsom I, Huskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006, 50(6): 0306-14.
- Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*, 2003, 62 (5 Suppl 2): 28-37, discussion 40-2.
- Abrams P, Artibani W, Cardoso L et al. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn*, 2009, 28(4): 287.
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014. М., 2014. 968 с. / Clinical Recommendations of European Urologist Association, 2014. М., 2014, 968 p.
- Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания: руководство. Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с. / Gadjiyeva Z.K. Disturbances of urination: Guidance. Ed. by Y.G. Alyaev. M.: GEOTAR-Media, 2010, 176 p.
- Benner JS, Nichol MB, Rovner ES et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int*, 2010, 105(9): 1276-82.
- Compton G, Jackson J, Jenes J. Reasons for switching antimuscarinic therapy: Results from a European cross-sectional survey of physicians, and patients with OAB. Poster presented at the European Association of Urology Annual Meeting 2012. Poster 691.
- Khullar V, Amarengo G, Angulo J.C., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a 3-adrenoreceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2013, 63(2): 283-95.
- Novack GD, Lewis RA, Vogel R et al. Randomized, double-masked, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in healthy volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013 Apr 15, Epub ahead of print.
- Astellas Pharma Europe Ltd. Betmiga™ Summary of Product Characteristics. January 2013.