



## ФЕЗОТЕРОДИН В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

© *И.В. Кузьмин, С.Х. Аль-Шукри*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фезотеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакологические основы и клинические результаты // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 163–171. <https://doi.org/10.17816/uroved102163-171>

Поступила: 11.03.2020

Одобрена: 21.04.2020

Принята к печати: 19.06.2020

В обзорной статье приведены результаты клинического применения нового антихолинергического препарата фезотеродин при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Сделан анализ фармакологических эффектов фезотеродина, которые обеспечивают его высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевого пузыря; фезотеродин; антихолинергическая терапия; М-холинорецепторы.

## FESOTERODINE FOR THE TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER: PHARMACOLOGICAL BASES AND CLINICAL RESULTS

© *I. V. Kuzmin, S. Kh. Al-Shukri*

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Kuzmin IV, Al-Shukri SKh. Fesoterodine for the treatment of overactive bladder: pharmacological bases and clinical results. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):163-171. <https://doi.org/10.17816/uroved102163-171>

Received: 11.03.2020

Revised: 21.04.2020

Accepted: 19.06.2020

The results of the clinical use of the new anticholinergic drug fesoterodine in the treatment of patients with overactive bladder was presented in the review. An analysis was made of the pharmacological effects of fesoterodine, which provide its high clinical efficacy and good tolerance.

**Keywords:** overactive bladder; fesoterodine; anticholinergic therapy; muscarinic receptors.

### ВВЕДЕНИЕ

Термином «гиперактивный мочевого пузыря» (ГМП) обозначают симптомокомплекс, проявляющийся императивными позывами на мочеиспускание, с ургентным недержанием мочи или без него, обычно сопровождающийся учащением мочеиспускания и ноктурией в отсутствие инфекционных и других явных поражений мочевого пузыря [1]. В связи с высокой распространенностью ГМП занимает одно из ведущих мест в ряду всех дисфункций нижних мочевых путей. Частоту ГМП у взрослых оценивают в диапазоне от 15 до 25 % [2, 3]. Чаще ГМП выявляют у женщин и у пациентов старшего возраста [3, 4]. Результаты проведенного эпидемиологического исследования свидетельствуют

о частоте ГМП в России: у мужчин — 18 %, у женщин — 28 % [5].

Социальная и клиническая значимость ГМП определяется не только его высокой распространенностью, но и существенным ухудшением качества жизни больных. ГМП влияет практически на все стороны жизни человека — социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [6, 7]. Степень снижения качества жизни зависит от выраженности и характера симптоматики ГМП, в частности, наличия и тяжести ургентного недержания мочи [7, 8]. Большая распространенность и отрицательное влияние на качество жизни обуславливают то значительное внимание, которое уделяют ГМП не только урологи, но и врачи других специальностей.

Основная роль в лечении ГМП принадлежит медикаментозной терапии. Впервые возможность применения антихолинергических препаратов при лечении ГМП была показана в эксперименте в 1975 г. [9], а в 1976 г. эффективность М-холиноблокаторов была доказана в клинических условиях [10]. За прошедшие 45 лет было предложено значительное количество лекарственных средств, обладающих М-холинолитическим действием. Несмотря на то что в последние годы в клинической практике активно используются препараты других групп, в частности  $\beta_3$ -адреномиметики, антихолинергическая терапия остается основной в лечении больных ГМП [11–13].

Механизм действия М-холиноблокаторов заключается в блокировании М-холинорецепторов, что препятствует их активации нейромедиатором ацетилхолином. Всего у человека идентифицированы 5 субтипов М-холинорецепторов, которые различаются локализацией и функциями. Последние реализуются посредством передачи сигналов через гетеротримерные G-белки. М<sub>2</sub>- и М<sub>4</sub>-холинорецепторы являются ингибирующими, а соответствующий белок обозначается Gi, в то время как М<sub>1</sub>-, М<sub>3</sub>- и М<sub>5</sub>-холинорецепторы — стимулирующими (белок Gq) [14]. Активация М<sub>2</sub>- и М<sub>4</sub>-рецепторов подавляет активность аденилатциклазы и способствует расслаблению гладких мышц, в то время как активация М<sub>1</sub>-, М<sub>3</sub>- и М<sub>5</sub>-рецепторов сопровождается усилением процессов фосфоинозитидного гидролиза, приводящего к повышению уровня внутриклеточного кальция и сокращению миоцитов [14].

В стенке мочевого пузыря, как показали многочисленные иммунологические, функциональные и молекулярные исследования, присутствуют М<sub>2</sub>- и М<sub>3</sub>-холинорецепторы. Количество М<sub>2</sub>-рецепторов существенно больше, чем М<sub>3</sub>-рецепторов: их соотношение составляет 3–4 к 1 [15, 16]. Несмотря на преобладание в мочевом пузыре М<sub>2</sub>-холинорецепторов, сокращения детрузора опосредуются стимуляцией М<sub>3</sub>-холинорецепторов [15, 17]. Функция М<sub>2</sub>-холинорецепторов в мочевом пузыре долгое время была неясна. К настоящему времени у М<sub>2</sub>-холинорецепторов также выявлена роль в обеспечении сократительной способности детрузора, хотя эту роль можно рассматривать как косвенную. Доказано, что активация М<sub>2</sub>-холинорецепторов ингибирует опосредованное симпатической нервной системой расслабление детрузора, усиливая

тем самым его сокращение [18]. Известно, что активация  $\beta$ -адренорецепторов норадреналином, высвобождаемым из симпатических нервов, повышает уровень циклического аденозинмонофосфата в гладких мышцах, что является ключевым триггером для их расслабления [19]. В этой связи весьма перспективными представляются результаты первого исследования эффективности совместного применения при ГМП М<sub>2</sub>-, М<sub>3</sub>-холиноблокатора фезотеродина и  $\beta_3$ -адреномиметика мирабегрона [20].

При некоторых заболеваниях роль М<sub>2</sub>-холинорецепторов существенно повышается. Установлено, что при нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря у пациентов с травмой спинного мозга и миелодисплазией наблюдается увеличение плотности М<sub>2</sub>-холинорецепторов и изменение их функции: они вместе с М<sub>3</sub>-рецепторами непосредственно участвуют в обеспечении сокращения детрузора [21]. Подобные изменения происходят также при гипертрофии детрузора [22]. При денервации мочевого пузыря плотность М<sub>2</sub>-холинорецепторов увеличивается на 60 %, при этом плотность М<sub>3</sub>-рецепторов не изменяется [23].

Таким образом, если в норме сокращения детрузора опосредуются М<sub>3</sub>-холинорецепторами, у больных нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря и гипертрофией детрузора эти сокращения могут быть опосредованы М<sub>2</sub>-рецепторами. Поскольку основными причинами развития ГМП являются именно нейрогенные и миогенные нарушения, данное обстоятельство имеет крайне важное клиническое значение. Поскольку М<sub>2</sub>-холинорецепторов в мочевом пузыре значительно больше, чем М<sub>3</sub>-рецепторов, такая трансформация рецепторного состава и функции неизбежно ведет к усилению сократительной активности мочевого пузыря. Поэтому для данной категории больных можно ожидать значительно большего эффекта при применении препаратов, являющихся как М<sub>3</sub>-, так и М<sub>2</sub>-холиноблокаторами.

Длительное время в качестве основной цели применения антихолинергических препаратов у больных ГМП рассматривали снижение сократительной активности детрузора за счет блокады М-холинорецепторов гладкомышечных клеток. Однако в последние годы были получены данные, что М-холиноблокаторы могут понижать и афферентную активность мочевого пузыря [24]. Установлено, что уротелий способен выделять ацетилхолин [25],

а холинергическая модуляция афферентной возбудимости мочевого пузыря обеспечивается  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторами [26]. При этом холинергическое влияние на афферентную активность осуществляется косвенно, посредством вторичных медиаторов. Стимуляция  $M$ -холинорецепторов уротелия вызывает высвобождение нейротрансмиттеров, снижающих или повышающих чувствительность мочевого пузыря, в частности, АТФ и оксида азота [27]. Этот эффект обусловлен наличием  $M$ -холинорецепторов в слизистой мочевого пузыря, причем их видовая характеристика, плотность и аффинитет сходны с таковыми в детрузоре. Так, в уротелии тоже обнаружено преобладание  $M_2$ -рецепторов над  $M_3$ -рецепторами [28]. Блокирование антихолинергическими препаратами  $M$ -холинорецепторов уротелия и подслизистого слоя вносит свой вклад в эффективность этих препаратов при ГМП.

Таким образом, применение  $M$ -холиноблокаторов при лечении больных ГМП имеет солидный научный базис и фармакологическое обоснование. Основными точками воздействия этих препаратов являются  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторы в детрузоре и уротелии, что обеспечивает снижение как эфферентной, так и афферентной активности. Значение возможности воздействия на  $M_2$ -холинорецепторы возрастает у больных с нейрогенной ГМП и ГМП, обусловленной гипертрофией детрузора, что часто наблюдается у пациентов с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Одним из современных антихолинергических препаратов для лечения ГМП является фезотеродин (Товиаз). Фезотеродин был одобрен ЕМА в 2007 г., FDA в 2008 г. и в 2013 г. зарегистрирован в России как препарат для лечения ГМП. Фезотеродин является конкурентным блокатором мускариновых рецепторов как  $M_2$ -, так и  $M_3$ -субтипов. Воздействие на оба субтипа рецепторов является несомненным плюсом препарата, поскольку блокируются как механизмы сокращения детрузора ( $M_3$ -рецепторы), так и механизмы, препятствующие его расслаблению ( $M_2$ -рецепторы) [29]. За счет блокирования  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторов осуществляется также снижение чувствительности мочевого пузыря. Таким образом, сбалансированная  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторная афинность фезотеродина приводит к двойному эффекту контроля сократительной активности и чувствительности мочевого пузыря.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕЗОТЕРОДИНА

Активным метаболитом фезотеродина, определяющим его антимускариновую активность, является 5-гидроксиметилтолтеродин (5-ГМТ), образующийся при расщеплении фезотеродина неспецифическими эстеразами плазмы крови [30]. Средняя концентрация 5-ГМТ в плазме крови повышается пропорционально принимаемой дозе препарата [31]. Из-за вовлечения в процесс элиминации фезотеродина, помимо почечного, множества других метаболических путей влияние внутренних и внешних факторов на его фармакокинетику меньше, чем у толтеролина [31].

Фезотеродин выпускается в форме таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества. По сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением это обеспечивает эффективную концентрацию в плазме крови, снижая риск развития нежелательных явлений [32]. Максимальная концентрация 5-ГМТ наблюдается в крови через 5 ч после приема препарата, а фармакокинетический профиль имеет сглаженную форму, что обеспечивает хорошую переносимость лечения. При длительном применении накопление 5-ГМТ не наблюдается, максимальный терапевтический эффект достигается в период между 2 и 8 неделями регулярного приема препарата.

Активный метаболит фезотеродина 5-ГМТ метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Данное обстоятельство необходимо учитывать при клиническом применении фезотеродина. При одновременном назначении ингибиторов CYP3A4, таких как кларитромицин, кетоконазол, саквинавир, ритонавир, суточная доза фезотеродина не должна превышать 4 мг [33]. Не рекомендуется прием совместно с фезотеродином сильных индукторов изофермента CYP3A4 (карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал), поскольку это может снижать эффективность лечения. Фезотеродин не подвергается пресистемному метаболизму в печени, то есть биотрансформация до его поступления в системный кровоток, что делает эффект стабильным и предсказуемым [34]. Наличие почечной недостаточности существенно не влияет на среднее время достижения максимальной концентрации лекарственного средства и среднего конечного периода полувыведения 5-ГМТ [35].

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику фезотеродина,

поэтому его можно назначать вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза — 4 мг однократно в сутки, но она может быть увеличена до 8 мг однократно в сутки. Возможность назначения фезотеродина как по 4 мг в сутки, так и по 8 мг в сутки предполагают гибкость дозирования и возможность титрования дозы. Пол и возраст больных не влияют на эффективность фезотеродина [36].

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФЕЗОТЕРОДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГМП

Результаты клинического применения фезотеродина свидетельствуют о высокой эффективности препарата в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений ГМП — учащения мочеиспускания, императивных позывов и ургентного недержания мочи [37–39].

Клиническая эффективность фезотеродина тщательно исследована с позиций доказательной медицины. Результаты первых клинических исследований были опубликованы в 2007 г. В исследовании N.W. Nitti et al. [39] под наблюдением находились 836 больных ГМП, из которых 283 получали фезотеродин в дозе 4 мг в сутки, 279 — фезотеродин в дозе 8 мг в сутки, и 274 — плацебо, продолжительность лечения составляла 12 недель. У пациентов, получавших фезотеродин, отмечено достоверное по сравнению с плацебо улучшение симптоматики заболевания — снижение частоты мочеиспускания, числа императивных позывов, ургентного недержания мочи, а также увеличение среднего объема мочеиспускания. Переносимость лечения была удовлетворительная, наиболее частыми побочными явлениями были сухость во рту и запоры [39]. В других проведенных исследованиях получены сходные результаты, подтверждающие эффективность двух доз фезотеродина — 4 и 8 мг в лечении больных ГМП [38, 40]. В исследовании J.P. Weiss et al. [41] было выявлено достоверное снижение при лечении фезотеродином больных ГМП выраженности ноктурии и частоты императивных позывов в ночное время.

Клинический эффект фезотеродина у пациентов с ГМП проявляется уже через 2 недели после начала лечения, причем как при приеме препарата в дозе 8 мг, так и в дозе 4 мг в сутки [40]. Максимальный эффект фезотеродина достигается к 3–4-й неделям лечения [42].

P.E. Van Kerrebroeck et al. [43] исследовали безопасность, переносимость и эффективность длительных курсов лечения фезотеродином. Все больные начинали лечение с дозы 8 мг в сутки, затем на 4-й неделе лечения дозу препарата уменьшали до 4 мг или оставляли прежней. Продолжительность лечения составляла от 24 до 32 мес. Из 471 пациента, включенного в исследование, 61 % продолжали лечение 24 мес. и более, 71 % выбрали поддерживающую дозу 8 мг на протяжении всего лечения. 88 пациентов оценили переносимость лечения как хорошую. Сухость во рту отмечена у 34 % и привела к прекращению лечения только у 2 % ( $n = 8$ ) больных. Эффект лечения сохранялся на протяжении всех 24 мес. лечения без тенденции к его уменьшению [43].

В нескольких исследованиях было показано, что эффективность фезотеродина в дозе 8 мг в сутки превосходит таковую у толтеролина ER (замедленного высвобождения) 4 мг в сутки в отношении снижения выраженности основных симптомов ГМП — ургентного недержания мочи, императивных позывов и учащения мочеиспускания [38, 44].

В исследовании J.J. Wyndaele et al. [45] изучали эффективность фезотеродина у больных ГМП, которые были неудовлетворены предшествующим лечением толтеролином. Сначала пациенты принимали фезотеродин в дозе 4 мг в сутки в течение 4 недель, затем на основании субъективной оценки эффективности и переносимости продолжали прием в этой дозе или увеличивали ее до 8 мг, общая длительность лечения составляла 12 нед. Из 516 пролеченных пациентов примерно 50 % на 4-й неделе терапии повысили дозу фезотеродина до 8 мг. Отмечено значимое улучшение симптоматики ГМП к окончанию лечения. При анализе опросников Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) 83 % больных отметили улучшение к 12-й неделе приема фезотеродина, причем у 59 % улучшение было на 2 и более баллов. Таким образом, фезотеродин показал высокую эффективность при лечении ГМП у пациентов, у которых предшествующее лечение толтеролином было безуспешно [45]. Сходные результаты были получены еще в ряде исследований [46, 47]. H.B. Goldman et al. [48] показали клиническую эффективность назначения фезотеродина в дозе 4 мг в сутки больным, у которых не было эффекта от ранее проведенного лечения толтеролином ER. Уже к концу 1-й недели лечения больные отмечали значимое улучшение



симптоматики ГМП. К этому времени у 38 % больных прекратилось urgentное недержание мочи [48]. Полученные клинические результаты позволяют утверждать, что фезотеродин можно рассматривать как препарат выбора у пациентов, у которых ранее применяемые М-холиноблокаторы были недостаточно эффективными [49].

Результаты назначения фезотеродина больным ГМП не зависят от уродинамического диагноза: препарат эффективен как при наличии повышенной сократительной активности детрузора (гиперактивности детрузора), так и при ее отсутствии [50].

J. Heesakkers et al. [51] указывают на целесообразность назначения фезотеродина больным из так называемых особых групп. Во-первых, женщинам с генитоуринарным синдромом, которым фезотеродин рекомендуется назначать в комбинации с местной (вагинальной) эстрогензаместительной терапией. Во-вторых, пациентам с риском когнитивных нарушений, поскольку фезотеродин обладает ограниченной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать негативное действие на центральную нервную систему (ЦНС). В-третьих, больным пожилого возраста из-за высокого профиля безопасности препарата [51]. На сегодняшний день фезотеродин является единственным антихолинергическим препаратом, рекомендованным для лечения ГМП у пожилых пациентов. По классификации FORTA (Fit fOR The Aged classification for lower-urinary-tract symptoms) фезотеродин отнесен к категории В [52]. Система FORTA определяет четкие критерии лекарственной терапии с учетом возраста, а ее рекомендации основываются на принципах доказательной медицины и данных реальной практики. Эффективность и безопасность применения фезотеродина в дозах 4 и 8 мг в сутки у пожилых больных подтверждены результатами клинических исследований [53].

Снижение выраженности симптоматики у больных ГМП при лечении фезотеродином сопровождается значимым улучшением качества их жизни. Так, в исследовании K.J. Mansfield et al. [54] назначение фезотеродина привело к значимому улучшению различных аспектов качества жизни в 7 из 9 доменов опросника KHQ, а в исследовании C.R. Chapple et al. — в 8 из 9 доменов этого опросника [44].

Весьма эффективным оказалось назначение фезотеродина мужчинам с наличием ирритативной

симптоматики, которые принимают альфа-адреноблокаторы. Об этом свидетельствуют результаты клинического исследования, проведенного S.A. Kaplan et al. [55]. 943 мужчины с симптомами накопления были рандомизированы в 2 группы — фезотеродина и плацебо. Пациенты из группы фезотеродина начинали лечение с дозы 4 мг в сутки и имели возможность увеличивать дозу до 8 мг. На 4-й неделе лечения на необходимость повышения дозы указал 251 (53 %) больной из группы фезотеродина. Добавление фезотеродина к терапии альфа-блокаторами привело к достоверному снижению частоты мочеиспускания и улучшению качества жизни как по сравнению с исходным уровнем, так и с группой плацебо [55].

Применение фезотеродина показало свою эффективность при лечении мужчин с ирритативной симптоматикой после проведенной трансуретральной резекции предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии. По сравнению с пациентами контрольной группы, которым назначали стандартную терапию, у больных, лечившихся в течение месяца фезотеродином, статистически значительно уменьшились частота мочеиспусканий и ноктурия по данным дневников мочеиспусканий, увеличилась максимальная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии, повысился средний балл по шкале IPSS и улучшилось качество жизни. Авторы сделали вывод о целесообразности применения фезотеродина для лечения симптомов накопления у больных после трансуретральной резекции простаты [56].

В 2019 г. появились первые публикации, свидетельствующие об эффективности назначения фезотеродина больным нейрогенной ГМП. T. Yonguc et al. [57] назначали фезотеродин в дозе 4 мг в сутки 63 больным с болезнью Паркинсона, осложнившейся ГМП, и отметили высокую эффективность и хорошую переносимость лечения. Клинический эффект выражался в снижении числа мочеиспусканий, императивных позывов и эпизодов urgentного недержания мочи, уменьшении выраженности ноктурии. Авторы отметили отсутствие влияния фезотеродина на когнитивную функцию больных [57]. Значимый клинический эффект был отмечен при назначении фезотеродина детям с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей [58].

Важным аспектом назначения лекарственного препарата является его доступность. О.В. Филиппова, проведя анализ стоимости лечения различными

антихолинергическими препаратами, отметила, что стоимость лечения фезотеродином не только не выше, но, как правило, ниже, чем при использовании других антимускариновых средств. При использовании препарата в дозе 4 мг в сутки лечение обходится в среднем в 23,11 руб., а при использовании 8 мг — в 31,67 руб. [59].

Профиль безопасности применения М-холиноблокаторов обусловлен локализацией М-холинорецепторов. Помимо мочевого пузыря, М-холинорецепторы располагаются также в ганглиях, секреторных железах, миокарде, гладких мышцах. Поскольку на сегодняшний день отсутствуют абсолютно селективные к мочевому пузырю антихолинергические препараты, их прием может приводить к развитию нежелательных явлений, обусловленных генерализованной блокадой мускариновых рецепторов. Самым частым побочным эффектом антихолинергической терапии является сухость во рту, реже наблюдаются запоры, тошнота, диарея, головокружение, сонливость и нарушение зрения. Эти побочные эффекты носят дозозависимый характер и прекращаются без каких-либо последствий после окончания лечения [60]. Единственным побочным эффектом, частота которого была выше при приеме неселективных М-холиноблокаторов, к которым относится фезотеродин, по сравнению с селективными, является увеличение частоты сердечных сокращений. Частота других побочных эффектов при приеме этих препаратов не различается [61]. В обширном эпидемиологическом исследовании, в котором изучали влияние применения М-холиноблокаторов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений, не выявлено значимых различий при приеме разных антихолинергических препаратов [62].

Важным преимуществом фезотеродина является ограниченная способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что клинически проявляется низкой частотой побочных эффектов со стороны ЦНС [39, 63]. Вследствие этого фезотеродин не имеет ограничений к применению у пациентов с заболеваниями ЦНС. При назначении фезотеродина отсутствует риск ухудшения когнитивной деятельности, в том числе памяти, что особенно важно у пожилых пациентов [63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фезотеродин является препаратом выбора при лечении больных ГМП. К настоящему времени

подробно изучены фармакологические механизмы лечебного действия препарата. Результаты большого числа проведенных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности фезотеродина для уменьшения выраженности симптомов ГМП. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики обеспечивают высокий профиль безопасности фезотеродина, что позволяет назначать его уязвимым группам больных — пожилым, с наличием заболеваний ЦНС и когнитивных нарушений. Важными преимуществами фезотеродина являются удобство приема, возможность титрования дозы, а также соотношение затрат на лечение и его эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2003;21(2):167-178. <https://doi.org/10.1002/nau.10052>.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003;20(6):327-336. <https://doi.org/10.1007/s00345-002-0301-4>.
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar 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):1306-1314. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2006.09.019>.
4. Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи // Урологические ведомости. — 2015. — Т. 5. — № 3. — С. 30–34. [Kuzmin IV Epidemiological aspects of the hyperactive bladder and urge incontinence. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(3):30-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved5330-34>.
5. Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(10):2119-2130. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.934794>.
6. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care*. 2000;6(11 Suppl):S580-590.
7. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Урологические ведомости. — 2011. — Т. 1. — № 1. — С. 21–26. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urologicheskie vedomosti*. 2011;1(1):21-26. (In Russ.)]
8. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.,

2007. [Kuzmin IV. Patogenez, klinicheskoe techenie i lechenie giperaktivnosti mochevogo puzyrya. [dissertation] Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]
9. Fredericks CM, Anderson GF, Kreulen DL. A study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (Ditropan) on rabbit detrusor. *Invest Urol.* 1975;12(4):317-319.
  10. Thompson IM, Lauvetz R. Oxybutynin in bladder spasm, neurogenic bladder, and enuresis. *Urology.* 1976;8(5):452-454. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(76\)90273-9](https://doi.org/10.1016/0090-4295(76)90273-9).
  11. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(5):987-1006. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07205.x>.
  12. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э. Комплексное лечение больных с нестабильностью детрузора // Урология. – 2001. – № 5. – С. 26–29. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Amdiy RE. Kompleksnoe lechenie bol'nykh s nestabil'nost'yu detruzora. *Urologiia.* 2001;(5):26-29. (In Russ.)]
  13. Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К. М-холинблокаторы в лечении гиперактивного мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 29. – С. 28–35. [Alyayev YG, Gadzhieva ZK. M-kholinoblokatory v lechenii giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2010;(29):28-35. (In Russ.)]
  14. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Acetylcholine receptors (muscarinic). *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:15-18.
  15. Andersson KE. Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(202):319-344. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6_16).
  16. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 2):S80-S87. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706560>.
  17. Sellers DJ, Chess-Williams R. Muscarinic agonists and antagonists: effects on the urinary bladder. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(208):375-400. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-23274-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23274-9_16).
  18. Ehler FJ, Ahn S, Pak GJ, et al. Neuronally released acetylcholine acts on the M2 muscarinic receptor to oppose the relaxant effect of isoproterenol on cholinergic contractions in mouse urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(2):631-637. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.121756>.
  19. Tanaka Y, Horinouchi T, Koike K. New insights into beta-adrenoceptors in smooth muscle: distribution of receptor subtypes and molecular mechanisms triggering muscle relaxation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(7):503-514. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04222.x>.
  20. Lin J, Goosen TC, Tse S, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling suggests limited drug-drug interaction for fesoterodine when coadministered with mirabegron. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(11):1505-1518. <https://doi.org/10.1002/jcph.1438>.
  21. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR, Sr. The M<sub>2</sub> muscarinic receptor mediates *in vitro* bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(5): R874-R880. <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00391.2003>.
  22. Braverman AS, Ruggieri MR, Sr. Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from M<sub>3</sub> toward M<sub>2</sub>. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(3): R701-R708. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00009.2003>.
  23. Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M<sub>2</sub> muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol.* 1998;275(5 Pt 2): R1654-R1660. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.5.R1654>.
  24. Daly DM, Chess-Williams R, Chapple C, Grundy D. The inhibitory role of acetylcholine and muscarinic receptors in bladder afferent activity. *Eur Urol.* 2010;58(1):22-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.030>.
  25. Yoshida M, Inadome A, Maeda Y, et al. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology.* 2006;67(2):425-430. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.08.014>.
  26. Matsumoto Y, Miyazato M, Furuta A, et al. Differential roles of M<sub>2</sub> and M<sub>3</sub> muscarinic receptor subtypes in modulation of bladder afferent activity in rats. *Urology.* 2010;75(4):862-867. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.013>.
  27. Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S, et al. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci.* 2007;80(24-25): 2298-2302. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.02.010>.
  28. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol.* 2005;144(8):1089-1099. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706147>.
  29. Gupta K, Kaur K, Aulakh BS, Kaushal S. Fesoterodine for overactive bladder: A review of the literature. *Curr Ther Clin Exp.* 2010;71(5): 273-288. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2010.10.003>.
  30. Malhotra B, Guan Z, Wood N, Gandelman K. Pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(11): 556-563. <https://doi.org/10.5414/cpp46556>.
  31. Simon HU, Malhotra B. The pharmacokinetic profile of fesoterodine: similarities and differences to tolterodine. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(9-10):146-151. <https://doi.org/smw-12542>.
  32. Chapple C, Matthias O, Kaplan SA, et al. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6): 1201-1243. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1032917>.
  33. Dahlinger D, Aslan S, Pietsch M, et al. Assessment of inhibitory effects on major human cytochrome P450 enzymes by spasmolytics used in the treatment of overactive bladder syndrome. *Ther Adv Urol.* 2017;9(7):163-177. <https://doi.org/10.1177/1756287217708951>.
  34. Место фезотеродина среди антимускариновых препаратов (по материалам выступления John Heesakkers) // ПМЖ. Меди-

- цинское обозрение. - 2018. - Т. 2. - № 12. - С. 42-44. [Fesoterodine place among antimuscarinic drugs. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;(12):42-44. (In Russ.)]
35. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N. Assessment of the effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of fesoterodine. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(4):477-482. <https://doi.org/10.1177/0091270009332434>.
36. Malhotra BK, Wood N, Sachse R. Influence of age, gender, and race on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(9):570-578. <https://doi.org/10.5414/cpp47570>.
37. Куприянов Ю.А., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Роль фезотеродина в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря // Урология. - 2018. - № 6. - С. 155-163. [Kupriyanov YuA, Kasyan GR, Pushkar DYU. A role of fesoterodine in treatment of overactive bladder. *Urologiya*. 2018;(6):155-163. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.6.155-162>.
38. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*. 2007;52(4):1204-1212. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.07.009>.
39. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007;178(6):2488-2494. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.033>.
40. Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R, et al. Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology*. 2008;71(5):839-843. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.12.017>.
41. Weiss JP, Jumadilova Z, Johnson TM, et al. Efficacy and safety of flexible dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms including nocturnal urinary urgency. *J Urol*. 2013;189(4):1396-1401. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.067>.
42. Cardozo L, Khullar V, El-Tahtawy A, et al. Modeling dose-response relationships of the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder. *BMC Urol*. 2010;10:14. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-10-14>.
43. Van Kerrebroeck PE, Heesakkers J, Berriman S, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):584-593. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02361.x>.
44. Chapple CR, Van Kerrebroeck PE, Jünemann KP, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2008;102(9):1128-1132. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07907.x>.
45. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):560-567. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02035.x>.
46. Kaplan SA, Schneider T, Foote JE, et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2011;107(9):1432-1440. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09640.x>.
47. Castro-Diaz D, Miranda P, Sanchez-Ballester F, et al. Dose and aging effect on patients reported treatment benefit switching from the first overactive bladder therapy with tolterodine ER to fesoterodine: post-hoc analysis from an observational and retrospective study. *BMC Urol*. 2012;12:19. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-12-19>.
48. Goldman HB, Morrow JD, Gong J, et al. Early onset of fesoterodine efficacy in subjects with overactive bladder. *BJU Int*. 2011;107(4):598-602. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09586.x>.
49. Morris V, Wagg A. Does fesoterodine have a role in the treatment of poorly managed patients with overactive bladder? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:113-119. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S40032>.
50. Nitti VW, Rovner ES, 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. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09037.x>.
51. Heesakkers J, Espuña Pons M, Toozs Hobson P, Chartier-Kastler E. Dealing with complex overactive bladder syndrome patient profiles with focus on fesoterodine: in or out of the EAU guidelines? *Res Rep Urol*. 2017;9:209-218. <https://doi.org/10.2147/RRU.S146746>.
52. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015;44(5):745-755. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv077>.
53. Wagg A, Oelke M, Angulo JC, et al. Review of the efficacy and safety of fesoterodine for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence in elderly patients. *Drugs Aging*. 2015;32(2):103-125. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0237-6>.
54. Mansfield KJ. Role of fesoterodine in the treatment of overactive bladder. *Open Access J Urol*. 2010;2:1-9. <https://doi.org/10.2147/rru.s5171>.
55. Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, et al. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving  $\alpha$ -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2012;109(12):1831-1840. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10624.x>.
56. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения фезотеродина у больных после трансуретральной резекции простаты // Урология. - 2019. - № 1. - С. 52-55. [Kuz'menko AV, Kuz'menko VV, Gyaurgiev TA. The efficacy of fe-



- soterodine in patients after transurethral resection of the prostate. *Urologia*. 2019;(1):52-55. (In Russ.]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.16.52-55>.
57. Yonguc T, Sefik E, Inci I, et al. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. *World J Urol*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02981-7>.
58. van den Heijkant M, De Coster K, Jansen K, Bogaert G. Can oral fesoterodine be an alternative for intravesical oxybutynin instillations in children with neuropathic bladder dysfunction? *Urol Int*. 2019;103(2):202-210. <https://doi.org/10.1159/000499757>.
59. Филиппова О.В. Антимускариновые препараты в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакотерапевтические свойства и фармакоэкономическая оценка // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – № 2. – С. 42–46. [Filippova OV. Antimuscarinic drugs in the treatment of overactive bladder: pharmacotherapeutic properties and pharmacoeconomic evaluation. *RMZh*. 2019;27(2):42-46. (In Russ.)]
60. Yamada S, Ito Y, Nishijima S, et al. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther*. 2018;189:130-148. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.010>.
61. Cetinel B, Onal B, Gultekin MH, et al. Which antimuscarinic agents used in the treatment of overactive bladder increase heart rate? a prospective randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):417-424. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02090-9>.
62. Margulis AV, Hallas J, Pottegård A, et al. Comparison of cardiovascular events among treatments for overactive bladder: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):193-199. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2359-3>.
63. Kay GG, Maru P, Scholeld D, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med*. 2012;124(3):7-15. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.05.2543>.

---

**Сведения об авторах:**

**Игорь Валентинович Кузьмин** — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

**Сальман Хасунович Аль-Шукри** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alshukri@mail.ru.

---

**Information about the authors:**

**Igor V. Kuzmin** — Doctor of Medical Science, Professor, Urology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

**Salman Kh. Al-Shukri** — MD, PhD, Professor, Head of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: alshukri@mail.ru.