

## 酞胺碱在治疗膀胱过动症过程中起的作用：药理基础和临床结果

## 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

这篇综述文章介绍了一种新的抗胆碱能药物苯胺胺碱在治疗膀胱过动症患者中的临床应用结果。我们做了氨基胺碱的临床高效并耐受良好药理作用的研究。

**关键词：**膀胱过动症；酞胺碱；抗胆碱能疗法；M胆碱能受体。

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.

## 引言

«膀胱过动症» 术语表示一种症状复合体，表现为当务之急是有尿急，有或没有急迫性尿失禁，通常伴有排尿次数增加和夜尿，而没有感染性膀胱和其他明显的膀胱病变 [1]。由于其较高的患病率，膀胱过动症在所有下泌尿道功能障碍中占据领先地位。成年人的膀胱过动症的发生率估计为 15% 至 25% [2, 3]。女性和老年患者最常发现膀胱过动症 [3, 4]。举行病学研究的结果表明俄罗斯的膀胱过动症发生率：男人为 18%，女人为 28% [5]。

膀胱过动症的社会和临床意义不仅取决于患病率高，还取决于患者生活质量的显著下降。膀胱过动症会影响一个人生活的几乎所有的方面：社会、家庭、职业及性交的方面 [6, 7]。生活质量下降的程度取决于膀胱过动症症状的严重程度和性质，特别取决于急迫性尿失禁的存在和严重程度 [7, 8]。很高的患病率和对生活质量的负面影响造成泌尿科

医师和其他专科的医生对膀胱过动症高度的重视。

在治疗膀胱过动症过程中起基础作用的是被药物治疗。1975年通过实验第一次在治疗膀胱过动症过程中采用抗胆碱能药的机会 [9]，1976年在临床环境中证明了M-受体阻滞剂的有效性 [10]。在过去的45年中，医生已经提出了许多具有M-抗胆碱能作用的药物。尽管近年来在临床实践中，仍积极使用其他组的药物，特别是β3-肾上腺素，抗胆碱能疗法还是治疗膀胱过动症患者过程的基础 [11-13]。

M-受体阻滞剂的作用机制是阻断M胆碱能受体，此防止其被神经递质乙酰胆碱激活。总共人类分为M胆碱能受体的5种亚型。亚型的定位和功能不同。功能以异二聚体G蛋白的信号传导而实现。M<sub>2</sub>-及M<sub>4</sub>-胆碱能受体具有抑制作用，相应蛋白质称为Gi，而M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>-及M<sub>5</sub>-胆碱能受体刺激Gq蛋白 [14]。M<sub>2</sub>及M<sub>4</sub>受体的激活

抑制腺苷酸环化酶的活性并促进平滑肌的松弛,但M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>及M<sub>5</sub>-受体的活化伴随着磷酸肌醇水解过程的增强,造成细胞内钙水平增加和心肌细胞减少 [14]。

如大量的免疫、功能和分子的研究所示,膀胱壁中有M<sub>2</sub>-及M<sub>3</sub>-胆碱能受体。M<sub>2</sub>-受体数量比M<sub>3</sub>-受体多:比例是3h或4对1 [15,16]。尽管M<sub>2</sub>-胆碱能受体在膀胱中占主导地位,逼尿肌收缩介导M<sub>3</sub>-胆碱能受体的刺激 [15,17]。M<sub>2</sub>-胆碱能受体在膀胱起的功能很长时间不清楚。目前已经发现了M<sub>2</sub>-胆碱能受体确保逼尿肌可收缩性的功能,虽然这个作用可以看成这是间接的。已经证明了,M<sub>2</sub>-胆碱能受体的刺激抑制交感神经系统介导的逼尿肌松弛,从而增加其收缩 [18]。已知从交感神经释放的去甲肾上腺素激活β-肾上腺素能受体会增加平滑肌中环磷酸腺苷的水平,是其放松的关键诱因 [19]。因此研究膀胱过动症时一起采用M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>胆碱能受体阻滞剂和β<sub>3</sub>-米拉贝隆的肾上腺素 有前途 [20]。

对于某些疾病M<sub>2</sub>-胆碱能受体的作用显著增加。已经发现,在脊髓损伤和骨髓增生异常的患者中,由于膀胱的神经源性功能障碍会造成M<sub>2</sub>-胆碱能受体的密度的增加并且功能的改变:其与M<sub>3</sub>-受体一起直接参与确保逼尿肌的收缩 [21]。逼尿肌肥大也会发生类似的变化 [22]。随着膀胱神经支配,M<sub>2</sub>-胆碱能受体的密度加60%,同时M<sub>3</sub>-胆碱能受体的密度没有改变 [23]。

因此,如果正常逼尿肌收缩是由M<sub>3</sub>胆碱能受体介导,在患有神经源性膀胱功能障碍和逼尿肌肥大的患者中,这些收缩可以由M<sub>2</sub>-胆碱能受体介导。由于膀胱过动症发展的主要原因是神经原性和肌源性疾病,因此这种情况具有极其重要的临床意义。由于膀胱中的M<sub>2</sub>-胆碱能受体多于M<sub>3</sub>-受体,该受体的组成和功能的这种转化不可避免地导致增加膀胱的收缩活性。因此,对于这类患者,使用M<sub>3</sub>-及M<sub>2</sub>-胆碱能受体阻滞剂药物时,预期效果会显着提高。

长期治疗膀胱过动症患者采用抗胆碱能药的主要目的视为由于平滑肌细胞M受体阻滞剂的阻滞,逼尿肌收缩活性降低。然而,近年来发现了M-受体阻滞剂能降低膀胱的活动度 [24]。已经确定尿路上皮能够分泌乙酰胆碱 [25],而M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>-胆碱能受体提供了胆碱能对膀胱传入兴奋性的调节 [26]。在这种情况下,对胆碱能的传入活动的影响是通过次级介质间接进行的。刺激性尿路上皮的M-胆碱能受体触发神经递质的释放,降低或增加膀胱的敏感性,尤其,三磷酸腺苷和一氧化氮 [27]。这种作用是由于膀胱粘膜中具有M-受体,此外,其种类的特征、密度及亲和力与逼尿肌相似。这样,发现了尿路上皮中的M<sub>2</sub>-胆碱能受体比M<sub>3</sub>-胆碱能受体多 [28]。抗胆碱能药阻滞尿路上皮和粘膜下层的M胆碱能受体,这也表明该药物在治疗膀胱过动症过程中的有效性。

这样,在治疗膀胱过动症患者过程中采用M-受体阻滞剂的实际经验具有扎实的科学基础和药理学原理。这些药物的主要作用点是逼尿肌和尿路上皮中的M<sub>2</sub>及M<sub>3</sub>-胆碱能受体,这减少传出及传入的活动性。由于逼尿肌肥大造成的膀胱过动症及神经性膀胱过动症的患者中影响M<sub>2</sub>-胆碱能受体的机会有更大意义,这也是由于良性前列腺增生而常在膀胱出口阻塞的患者中常见的情况。

治疗膀胱过动症最现代抗胆碱能药之一是酞胺碱(托维亚兹)。酞胺碱2007年获得了EMA的批准,2008年获得了FDA的批准,2013年在俄罗斯注册为治疗膀胱过动症的药物。酞胺碱是M<sub>2</sub>和M<sub>3</sub>亚型的毒蕈碱受体的竞争性阻断剂。对受体的两种亚型的作用无疑是药物的优势,因为逼尿肌收缩的机制(M<sub>3</sub>-胆碱能受体)和阻止其舒张的机制(M<sub>2</sub>-胆碱能受体)均被阻断 [29]。通过阻断M<sub>2</sub>和M<sub>3</sub>受体,膀胱的敏感性也降低了。这样,酞胺碱M<sub>2</sub>及M<sub>3</sub>-胆碱能受体活动性的平衡亲和力造成控制收缩活动和膀胱敏感性的双重作用。

## 酞胺碱的药代动力学和药效学

决定酞胺碱的抗毒蕈碱活性的代谢物是5-羟甲基托特罗定,组成在酞胺碱以非特异性血浆酯酶的分裂过程中[30]。5-羟甲基托特罗定血浆中的平均浓度与所服用药物的剂量成比例增加 [31]。由于被引入消除酞胺碱的过程,除了肾脏以外还有许多其他代谢途径,内部和外部因素对其药代动力学的影响小于托特罗定 [31]。

酞胺碱以活性成分延长释放的片剂形式产出。与速释剂型相比,这可在血浆中提供有效浓度,从而降低了发生不良事件的风险 [32]。服药5小时后在血液中观察到5-羟甲基托特罗定最大浓度,药物动力学曲线具有平滑的形状,可确保良好的治疗耐受性。长期使用时,未观察到5-羟甲基托特罗定的积累,在常规给药的2至8周之间达到了最大的治疗效果。

酞胺碱5-羟甲基托特罗定的活性代谢物在CYP3A4同工酶的参与下代谢。在酞胺碱的临床使用中必须考虑到这种情况。如果同时指定CYP3A4抑制剂如克拉霉素、酮康唑、沙奎那韦、利托那韦、酞胺碱日剂量不应超过4毫克 [33]。不用与CYP3A4同工酶的强诱导剂(卡马西平、利福平、苯巴比妥)一起吃,因为此会降低治疗效果。酞胺碱不会在肝脏中进行全身性代谢,也就是说,生物转化发生在进入体循环之前,这使得效果稳定且可预测 [34]。肾衰竭的存在不会显著影响达到药物最大浓度的平均时间和5-羟甲基托特罗定的平均终末半衰期 [35]。

进食对酞胺碱的药代动力没有临床影响,因此,无论进食如何,都可以下该药物。推荐的起始剂量是每天一次4毫克,但可以增加到每天一次8毫克。指定酞胺碱每天4毫或8毫克剂量的机会需要灵活的剂量和剂量滴定能力。患者性别及年龄不影响酞胺碱的有效性 [36]。

## 酞胺碱在治疗膀胱过动症患者过程中的临床有效性和可移植性

临床采用酞胺碱的结果表明对降低主要临床表现(排尿,尿急和尿失禁的频率增加)的严重具有很高的疗效 [37-39]。

从循证医学的角度来看,胺胺碱的临床疗效已经被深入研究。第一次临床试验的结果2007年由N.W. Nitti发表 [39]。836位膀胱过动症患者接受观察;其中,283名患者每天接受4毫克剂量的酞胺碱,27名每天接受8毫克,274名吃了安慰剂。治疗时间为12周。吃酞胺碱的患者与吃安慰剂患者相比有明显改善:排尿次数减少,尿急次数,尿急性尿失禁以及平均排尿量增加。治疗耐受性令人满意,最常见的副作用是口干和便秘 [39]。其他研究中获得了相似的结果,证实了两剂非索托林的有效性 — 在治疗膀胱过动症患者过程中采用了4毫克和8毫克 [38,40]。在 J.P. Weiss 的研究中 [41] 治疗膀胱过动症患者采用酞胺碱的过程中发现了夜尿症严重程度和夜间尿急频率的显著降低。

酞胺碱对膀胱过动症患者的临床效果在开始治疗后2周就已经表现出来,无论是每天服用4或8毫克 [40]。酞胺碱的最大效果第3-4周即可得到 [42]。

P.E. Van Kerrebroeck [43] 研究了酞胺碱的长期治疗课程的安全性、耐受性和有效性。所有患者均以每天8毫克的剂量开始治疗,然后治疗第4周,药物剂量减少至4 mg或保持不变。治疗时间为24至32个月。在纳入研究的471位患者中,有61%的患者持续治疗24个月或更长时间,有71%的患者在整个治疗过程中选择了8毫克的维持剂量。88例患者的治疗耐受性良好。34%的患者发现口干,使患者2% ( $n = 8$ ) 中止治疗。整个治疗时期的24个月中,效果持续很高,完全没有下降有效性 [43]。

一些研究表明, 酞胺碱的剂量疗效为每天吃8毫克超过了托特罗定ER (缓慢释放) 每天吃4毫克的有效, 更好减轻膀胱过动症主要症状的严重 — 紧急尿失禁、尿急及排尿增加 [38,44]。

在 J.J. Wyndaele 的研究中 [45] 观察了酞胺碱对于之前不满意托特罗定治疗的膀胱过动症患者是否有效。最初患者4周的期内每天吃了4毫克的酞胺碱剂量, 然后, 基于对功效和耐受性的主观评估, 他们继续服用相同剂量或将其增加至8毫克, 总治疗时间为12周。在516名患者中, 约有50%的患者在治疗第4周将剂量增加至8毫。到治疗结束时, 膀胱过动症症状的明显改善。分析 Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) 的调查表时发现了83%的患者注意到到吃酞胺碱第12周有所改善, 再说, 患者59%得分提高了2分或更多。这样, 酞胺碱对于以前接受托特罗定治疗没有改善的患者表现了高度疗效 [45]。H.B. Goldman的其他一些研究中也获得了同样的结果 [46,47]。[48] 每天酞胺碱剂量为4毫克为以前被指定托特罗定ER治疗没有改善的患者表现了临床疗效。在治疗的第一周结束时, 患者注意到膀胱过动症的症状明显改善。到此时, 38%的患者不再出现紧急尿失禁 [48]。获得了临床结果使我们可以断言, 对于以前使用过的M受体效果不够的患者, 可以将酞胺碱视为选择的药物 [49]。

治疗膀胱过动症患者指定酞胺碱的结果不取决于赖于尿动力学诊断: 药物在逼尿肌收缩活动增强 (逼尿肌过度活动) 存在和不存在时均有效 [50]。

J. Heesakkers [51] 指出为所谓特殊群体的患者指定酞胺碱的有效。首先是发泌尿生殖系统综合症的女人, 建议将酞胺碱与结合局部 (阴道) 雌激素替代疗法一起指定。其次, 对于有认知障碍风险的患者, 因为酞胺碱穿透血脑屏障的能力有限, 对中枢神经系统有负面影

响。第三, 对老年患者, 因为药物的高安全性 [51]。目前酞胺碱是对老年患者治膀胱过动症时建议采用的唯一抗胆碱能药。根据FORTA的分类 (Fit for The Aged classification for lower-urinary-tract symptoms) 酞胺碱是B类的药物 [52]。FORTA系统根据年龄定义了明确的药物治疗标准, 其建议基于循证医学和真实数据的原则。临床研究结果证实了老年患者每天服用4毫克和8毫克剂量酞胺碱的有效性和安全性 [53]。

治疗膀胱过动症患者采用酞胺碱时减轻症状严重程度 — 伴随着他们生活质量的显着改善。这样, 在 K.J. Mansfield 的研究中, [54] 指定酞胺碱造成了根据KHQ调查表的9个领域中有7个领域的生活质量的各个方面有了显着改善, 而在 C.R. Chapple 的研究中 — 在本调查表的9个域中有8个改善的领域 [44]。

对患有刺激性症状服用 $\alpha$ 受体阻滞剂的男性患者指定酞胺碱有梦想的疗效。S.A. Kaplan 进行的临床研究结果证明了这一点 [55]。将943名有积累症状的男性随机分为两组: 酞胺碱和安慰剂。酞胺碱组的患者开始以每天4毫克的剂量治疗, 并能够将剂量增加到8毫克。酞胺碱组的251(53%)名患者在治疗的第4周表明了需要增加剂量。与基线和安慰剂相比, 在 $\alpha$ -受体阻滞剂治疗中添加酞胺碱可显着降低尿频和生活质量 [55]。

酞胺碱的采用显示出其对经尿道前列腺良性增生切除后有刺激性症状的男性的治疗效。与接受标准疗法的对照患者相比, 一个月内采用酞胺碱的患者中排尿和夜尿的频率显着降低, 根据尿流计法数据, 最大尿流率增加, 平均IPSS评分增加, 生活质量得到改善。作者得出结论, 建议在经尿道前列腺电切术后使用酞胺碱治疗患者的累积症状 [56]。

2019年出了关于为神经性膀胱过动症患者指定酞胺碱疗效有关的首批出版物。

T. Yonguc [57] 对帕金森氏病发膀胱过动症 63 例患者指定过酰胺碱每天 4 毫克的剂量, 并注意到治疗的高效率和良好的耐受性。临床效果表现为排尿次数, 尿急和紧急尿失禁发作减少, 夜尿症严重程度减少。作者指出了酰胺碱对患者的认知功能没有影响 [57]。对神经源性下尿路功能障碍的儿童指定酰胺碱注意到明显的临床效果 [58]。

药物的一个重要方面是其可获得性。菲利波娃医生分析了采用各种抗胆碱能药的治疗成本后指出了采用酰胺碱的治疗成本不仅更高, 而且通常更低与使用其他抗毒蕈碱药物。每天以 4 毫克的剂量使用该药物时, 平均治疗费用为 23.11 卢布, 而使用 8 毫克时 — 31.67 卢布 [59]。

M-受体阻滞剂的安全性基于 M-受体的定位。除膀胱以外, M-受体也位于神经节、分泌腺、心肌及平滑肌。由于目前没有对膀胱完全选择的抗胆碱能药, 服用可能会由于毒蕈碱受体的全面阻滞而导致不良现象的发展。抗胆碱能疗法最常见的副作用是口干、便秘少、恶心、腹泻、头晕、嗜睡及视力模糊。这些副作用是剂量依赖性的, 并且在治疗结束后会停止而不会产生任何后果 [60]。非选择性 M 受体 (包括萘胺碱) 与选择的相比更常见的唯一副作用是心律增加。这些药物的其他副作用的发生率没有差异 [61]。在一项广泛的流行病学研究中, 研究了使用 M-受体对罹患心血管疾病和相关并发症的风险的影响, 服用不同的抗胆碱能药没有明显差异 [62]。

酰胺碱的重要的优点是穿透血脑屏障的能力有限。临床上, 此表现为中枢神经系统副作用的发生率较低 [39, 63]。所以酰胺碱对中枢神经系统疾病患者没有使用的限制。没有损害认知能力的风险, 包括记忆力 — 这对老年患者非常重要 [63]。

## 结论

酰胺碱在治疗膀胱过动症患者过程中是被选择的药物。今为止, 已经详细研究了此药物治疗作用的药理机制。大量临床研究结果表明酰胺碱在减轻膀胱过动症的症状严重性过程中的有效性。药代动力学和药效学特性提供了酰胺碱的很高的安全性, 这样可以将药物开给弱势群体的患者: 老年人、中枢神经系统疾病及认知障碍患者。酰胺碱的重要的优点是易于给药, 滴定剂量的能力以及治疗成本与其功效的比率。

## REFERENCES

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, Zacheval 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 ведомosti*. 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) // РМЖ. Медицинское 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. *Urologiia*. 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 fesoterodine in patients after transurethral resection of the prostate. *Urologiia*. 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 Heijlant 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 // ПМЖ. - 2019. - Т. 27. - № 2. - С. 42-46. [Filippova OV. Antimuscarine 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>.

*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.