

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569404>

Обзорная статья



Персонализированный подход к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря

И.В. Кузьмин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье представлен обзор современных подходов к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что выбор медикаментозной терапии должен проводиться с учетом патофизиологических механизмов развития и особенностей клинического течения гиперактивного мочевого пузыря, а также потенциальных рисков возникновения побочных эффектов лечения. Представлено патогенетическое обоснование выбора тактики лечения разных категорий больных, в том числе с гиперсенсорным мочевым пузырем, с инфравезикальной обструкцией, пациентов неврологического и гериатрического профилей. Описаны фармакологические свойства агониста $\beta 3$ -адренорецепторов мирабегрона, которые обеспечивают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Рассмотрены практические вопросы назначения мирабегрона в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; $\beta 3$ -адренорецептор; $\beta 3$ -адреномиметик; гиперактивность детрузора; мирабегрон.

Как цитировать:

Кузьмин И.В. Персонализированный подход к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2023. Т. 13. № 3. С. 267–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569404>

Рукопись получена: 14.09.2023

Рукопись одобрена: 18.09.2023

Опубликована: 29.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569404>

Review Article

Personalized approach to pharmacotherapy of overactive bladder

Igor V. Kuzmin

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article provides an overview of modern approaches to pharmacotherapy of overactive bladder. It has been shown that the choice of drug therapy for overactive bladder should be made taking into account the pathophysiological mechanisms of the development of the disease, the characteristics of its clinical course, as well as the potential risks of developing side effects of treatment. A pathogenetic rationale for the choice of treatment tactics for different categories of patients is presented, including those with a hypersensitive bladder, bladder outlet obstruction, neurological and geriatric patients. The pharmacological properties of the β_3 -adrenergic receptor agonist mirabegron are described, which provide high efficacy and a favorable safety profile in the treatment of patients with overactive bladder. The practical issues of prescribing mirabegron in various clinical situations are considered.

Keywords: overactive bladder; β_3 -adrenergic receptor; β_3 -adrenergic agonist; detrusor overactivity; mirabegron.

To cite this article:

Kuzmin IV. Personalized approach to pharmacotherapy of overactive bladder. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(3):267–282.

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569404>

Received: 14.09.2023

Accepted: 18.09.2023

Published: 29.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевого пузыря (ГМП) — симптомокомплекс, включающий в себя императивные позывы на мочеиспускание, с ургентным недержанием мочи или без него, обычно сопровождающийся учащением мочеиспускания в дневное и/или ночное время в отсутствие инфекционных и других явных поражений мочевого пузыря [1]. Императивные позывы являются ведущим клиническим проявлением ГМП, определяя выраженность остальных симптомов. ГМП существенно ухудшает качество жизни человека, оказывая негативное влияние практически на все его аспекты — социальные, профессиональные, семейные. Установлено, что степень ухудшения качества жизни определяется тяжестью симптоматики ГМП [2].

Термин «ГМП» не равнозначен термину «гиперактивность детрузора». Если ГМП понятие клиническое, которое диагностируется по наличию характерных симптомов, то гиперактивность детрузора — это уродинамический феномен, который проявляется наличием произвольных сокращений детрузора, спонтанных или провоцируемых, во время фазы наполнения цистометрии [1].

Характер и выраженность симптоматики ГМП достаточно разнообразны и зависят от пола и возраста больных, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других факторов. Так, у 60–70 % женщин с ГМП выявляют ургентное недержание мочи, у мужчин ситуация обратная — в 70–80 % случаях отмечается ГМП без недержания мочи («сухой» ГМП) [3, 4]. У мужчин также часто диагностируют сочетание симптомов ГМП и нарушения оттока мочи из мочевого пузыря вследствие инфравезикальной обструкции. В ряде случаев при уродинамическом исследовании можно выявить гиперактивность детрузора со снижением сократимости, при которой наряду с произвольными сокращениями во время фазы наполнения определяется неадекватная сократительная активность детрузора в фазу опорожнения. Данную дисфункцию чаще обнаруживают у пожилых пациентов.

Общую частоту ГМП среди взрослых оценивают в 15–25 % [3, 5]. Распространенность ГМП существенно различается в популяциях — она выше у женщин и у представителей старшей возрастной группы.

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В зависимости от причины развития выделяют нейрогенный и ненейрогенный ГМП. В первом случае развитие ГМП обусловлено нарушением нервной регуляции функции нижних мочевых путей вследствие неврологических заболеваний («нейрогенный» механизм). Причины ненейрогенной ГМП более многообразны, основными из них являются инфравезикальная обструкция, изменение функции уретерия и нарушение кровотока в стенке мочевого пузыря [6].

Развитие ГМП у больных инфравезикальной обструкцией связано с гипертрофией детрузора с сопутствующими этому процессу морфологическими и функциональными изменениями мышечного слоя мочевого пузыря («миогенный» механизм). Непроизвольные сокращения детрузора в данном случае обусловлены повышенной возбудимостью миоцитов, наличием более плотных контактов между ними и аномальным электрическим сцеплением гладкомышечных клеток [6]. Спонтанное возбуждение отдельных миоцитов легко передается на соседние клетки и в случае охвата всего мышечного слоя возникает произвольное сокращение детрузора, клинически проявляющееся императивным позывом на мочеиспускание.

Наряду с неврологическими заболеваниями и инфравезикальной обструкцией в качестве независимого фактора риска развития ГМП рассматривают также ишемию тазовых органов [7, 8]. Более того, было показано, что степень ухудшения кровотока в мочевом пузыре напрямую коррелирует с выраженностью симптомов ГМП, причем независимо от пола пациентов [9, 10].

У значительного числа больных, особенно часто у женщин, отсутствуют произвольные сокращения детрузора и появление симптомов ГМП обусловлено повышенной чувствительностью стенки мочевого пузыря. Большинство исследователей склоняются к мнению, что причиной данного феномена является повышение активности афферентных рецепторов, расположенных в уретерии и субуретериальном слое, а также, возможно, наличие спонтанных сокращений мышечных элементов самой слизистой оболочки мочевого пузыря [11, 12]. Уретериогенный механизм в настоящее время рассматривается наряду с нейрогенным и миогенным механизмами в качестве одного из основных в развитии ГМП [6]. У пациентов с таким гиперсенсорным мочевым пузырем выраженность симптоматики зачастую не только не меньше, но даже больше, чем у больных с гиперактивностью детрузора, в частности, за счет большей частоты мочеиспусканий [13].

В тех случаях, когда причина развития ГМП неочевидна, используют термин «идиопатический ГМП». Проведенные исследования и накопленные знания позволяют утверждать о патогенетическом разнообразии идиопатического ГМП [6, 14]. Показана роль в его развитии таких факторов, как метаболический синдром, эмоциональные и аффективные расстройства, дефицит половых гормонов, изменение микробиоты мочи, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, расстройства и субклинические дисфункции вегетативной нервной системы [15–18]. Таким образом, идиопатический ГМП на самом деле — чрезвычайно гетерогенное состояние, развитие которого обусловлено множеством патофизиологических механизмов.

Патогенез ГМП является многофакторным, а многие его аспекты еще до конца неясны [6]. Однако вне зависимости от причин развития ГМП, по крайней мере у пациентов

с ненейрогенными формами заболевания, в ее основе лежит патологическое усиление передачи афферентных сигналов от нижних мочевыводящих путей в центральную нервную систему. При этом можно выделить два основных источника афферентных сигналов — уротелий и детрузор, которые определяют описанный выше соответственно уротелиогенный и миогенный механизмы развития ГМП. В первом случае уротелий за счет высвобождения нейромедиаторов активирует афферентные нервы *lamina propria*, а во втором случае — повышенная активность гладкомышечных клеток детрузора оказывает возбуждающее действие на афферентные нервы мышечного слоя. Существенных различий в непосредственной реализации данных патогенетических механизмов нет. В обоих случаях может генерироваться афферентная активность как в миелинизированных А δ -волокнах, обеспечивающих сократительную активность мочевого пузыря, так и в немиелинизированных С-волокнах, опосредующих сенсорное восприятие различных стимулов. Именно гиперафферентацию можно рассматривать как «финальный аккорд» всех предшествующих изменений на уровне мочевого пузыря у пациентов с ГМП. В этой связи вполне рационально рассматривать воздействие на афферентные сигнальные пути нижних мочевыводящих путей в качестве цели лекарственной терапии ГМП [19].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям выделяют три основные направления лечения ГМП — немедикаментозное консервативное, медикаментозное и инвазивное (см. рисунок) [20, 21]. Лечение рекомендуют начинать с наименее травматичных

и дающих минимальное число побочных эффектов методов. Данной характеристике в наибольшей степени соответствует комбинация немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. К немедикаментозной консервативной терапии относятся тренировка мочевого пузыря, диета с ограничением потребления продуктов с мочегонным эффектом, выполнение упражнений для тазовых мышц, в том числе с использованием биологической обратной связи. Преимуществом немедикаментозных методов является практически полное отсутствие побочных эффектов и ограничений к последующим видам лечения [22]. Основа медикаментозной терапии ГМП — антихолинергические препараты и агонисты β 3-адренорецепторов. При неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний к фармакотерапии проводят лечебные мероприятия третьей линии — внутривезикулярную ботулинотерапию, стимуляцию *n. tibialis posterior* и сакральную нейромодуляцию. Хирургические вмешательства 4-й линии лечения выполняют редко и только при невозможности достижения необходимого результата другими способами [20].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Фармакотерапия — ведущий метод лечения пациентов с ГМП, ее целью является снижение сократительной активности и чувствительности мочевого пузыря, повышение его функциональной емкости. Клинически это должно выражаться в уменьшении числа мочеиспусканий, увеличении интервалов между ними, исчезновении императивных позывов и ургентного недержания мочи. В настоящее время для лечения ГМП рекомендуют использовать антихолинергические препараты и β 3-адреномиметики [23–26].

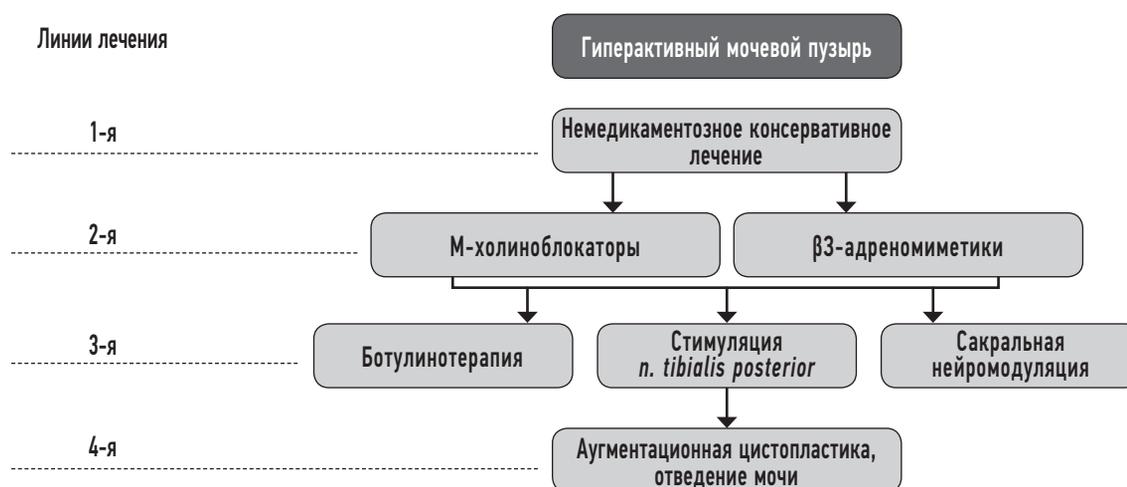


Рисунок. Лечение гиперактивного мочевого пузыря согласно клиническим рекомендациям
Figure. Treatment of overactive bladder according to clinical guidelines

Первым антихолинергическим препаратом, специально разработанным для лечения ГМП, был оксibuтинин. Его используют для лечения больных с 1975 г. В настоящее время в клинической практике применяются около десяти М-холиноблокаторов, различающихся фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, клинической эффективностью и профилем безопасности [27]. Общим фармакологическим эффектом для всех антихолинергических препаратов является способность препятствовать активации М-холинорецепторов нейромедиатором ацетилхолином. У человека идентифицированы 5 субтипов М-холинорецепторов (M1–M5), в мочевом пузыре находятся только два из них — M2 и M3 в соотношении 4 : 1. Сокращения детрузора опосредуются M3-холинорецепторами, и именно их блокада служит основной целью назначения антихолинергических препаратов при ГМП. Физиологическая роль M2-холинорецепторов в мочевых путях до конца неясна. Ряд исследователей предполагает участие этих рецепторов в торможении расслабления детрузора, опосредованного симпатической нервной системой [28, 29]. Значение M2-холинорецепторов резко возрастает у пациентов с нейрогенным ГМП. Прием М-холиноблокаторов может сопровождаться нежелательными явлениями, связанными с их системным антимускариновым действием. Самый частый побочный эффект — сухость во рту, возникающая вследствие угнетения функции слюнных желез. Антихолинергические препараты также могут проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на когнитивные функции больных, что особенно важно у пожилых пациентов и пациентов неврологического профиля.

Длительное время М-холиноблокаторы были единственными лекарственными средствами для лечения ГМП. В начале 2010-х годов арсенал клиницистов пополнил препарат другой фармакологической группы — агонист β3-адренорецепторов мирабегрон. Молекула мирабегрона была разработана японскими учеными и случайно именно в Японии препарат в 2011 г. впервые в мире был зарегистрирован в качестве лекарственного средства для лечения ГМП. В 2012 г. мирабегрон прошел регистрацию в США, затем в Европе и в Российской Федерации. В нашей стране мирабегрон известен под названием «Бетмига» и является единственным представителем данного класса лекарственных средств. Многочисленные доклинические и клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность мирабегрона в разных популяциях больных с ГМП [30, 31]. Лечебный эффект мирабегрона основан на непосредственном торможении активности афферентных нервов посредством активации β3-адренорецепторов в мочевом пузыре, что вызывает расслабление детрузора в фазе наполнения цикла мочеиспускания [25, 32]. Поскольку β3-адренорецепторы расположены не только в миоцитах, но и в уретели, мирабегрон оказывается эффективен для уменьшения афферентной активности уретелиальных

структур [32]. Важным преимуществом мирабегрона является его высокий профиль безопасности. Он не вызывает побочных эффектов, характерных для антихолинергических препаратов.

Согласно клиническим рекомендациям начинать медикаментозное лечение можно как с назначения М-холиноблокатора, так и β3-адреномиметика. В случае недостаточной эффективности первого антихолинергического препарата возможно несколько подходов: увеличение дозы М-холиноблокатора или назначение комбинации двух М-холиноблокаторов (у пациентов с нейрогенной формой ГМП при условии удовлетворительной переносимости лечения), назначение другого М-холиноблокатора, назначение агониста β3-адренорецепторов (мирабегрона) или комбинации М-холиноблокатора и мирабегрона [20, 21, 33–36]. Первоначальную оценку эффективности рекомендуют проводить через 4 нед. после начала лечения [36]. В случае плохой переносимости антихолинергической терапии рекомендуется отмена М-холиноблокатора и назначение β3-адреномиметика [20, 21, 37]. В исследовании С.Н. Liao и соавт. [38] пациентам с ГМП назначали мирабегрон при неэффективности М-холиноблокаторов, после чего улучшение симптоматики отмечено у 57,1 % пациентов, а частота нежелательных явлений существенно снизилась [38]. В другом исследовании было показано, что комбинированная терапия мирабегроном и солифенацином была эффективнее в отношении наиболее значимых симптомов ГМП, чем монотерапия солифенацином [39].

Неэффективность медикаментозной терапии, неудовлетворительная переносимость или наличие противопоказаний к ней можно считать основанием для проведения лечебных мероприятий третьей линии — в частности, инъекций ботулинического токсина [20, 40, 41].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Относительно продолжительности лечения антимускариновыми препаратами или мирабегроном нет единого мнения. В большинстве клинических исследований оценка эффективности лечения проводилась через 12 нед., реже срок лечения продлевали до 52 нед. Клиническое улучшение при назначении антихолинергических препаратов обычно проявляется уже через 2 нед. после начала лечения [4, 35]. Проведенное на кафедре урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова исследование показало, что при назначении солифенацина (Везикар®, фирма «Астеллас Фарма», Нидерланды) в дозе 5 мг в сутки больным ГМП в течение 52 нед. на первые 4 нед. лечения приходилось 50 % суммарного эффекта, а на первые 12 нед. лечения — 75 % [4]. В дальнейшем выраженность симптоматики ГМП также имела тенденцию к снижению. В то же время у пациентов, у которых не было положительного эффекта в первый

месяц терапии, дальнейшее продолжение лечения нецелесообразно. При длительном назначении Везикара® не было отмечено ослабления его лечебного действия или изменения характера и выраженности побочных эффектов. Таким образом, при удовлетворительной переносимости, хорошей приверженности лечению и высокой эффективности возможно назначение длительных курсов лечения — до 52 нед. и более [4]. У пациентов с ненейрогенным ГМП и риском когнитивных нарушений для предотвращения негативных проявлений со стороны ЦНС даже при эффективности антихолинергической терапии при необходимости продолжения лечения более 3 мес. рекомендуется переход на прием агониста β 3-адренорецепторов или альтернативные методы лечения ГМП (тибиальную нейромодуляцию или ботулинотерапию) [36]. Важно отметить значительный риск рецидивирования симптоматики ГМП после прекращения терапии даже у больных с высокой эффективностью М-холиноблокаторов. По данным Y.S. Lee и соавт. [42], рецидив возникал в течение 3 мес. после завершения успешного лечения антихолинергическими препаратами у 62 % пациентов.

Ключевым аспектом назначения медикаментозного лечения ГМП является приверженность больных лечению, особенно при большой длительности терапии. Отмечено, что в реальной клинической практике пациенты обычно прекращают лечение М-холиноблокаторами в среднем через 3,3 мес. [43]. Приверженность пациентов с ГМП лечению мирабегроном в среднем в 2 раза выше, чем антимускариновыми препаратами [44, 45].

C.C. Wang и соавт. [46] проводили лечение мирабегроном 203 больных с ГМП, средняя продолжительность приема препарата составила $9,2 \pm 3,4$ (от 3 до 12) мес. После прекращения терапии 92 (45,3 %) пациента сообщили об усилении выраженности симптомов, в среднем период от прекращения приема мирабегрона до рецидивирования симптоматики составил $2,25 \pm 1,17$ (от 1 до 12) мес. Авторы отметили, что если у пациентов после 3-месячного курса лечения мирабегроном сохраняются императивные позывы со степенью тяжести >1 по шкале Urgency Severity Scale, то терапию следует продолжить. В противоположном случае лечение ГМП можно прекратить и возобновлять прием миробегрона только по мере необходимости.

Для участия в клинических исследованиях больные проходят тщательный отбор, поэтому их результаты не всегда отражают реальную клиническую практику. На приеме у уролога оказываются пациенты с ГМП разного возраста, пола, с наличием инфравезикальной обструкции, нейрогенными нарушениями, различными сопутствующими заболеваниями. У больных может быть плохая переносимость или наличие противопоказаний к фармакотерапии. Вследствие этого для достижения терапевтической эффективности и предотвращения неприемлемых нежелательных явлений лечение ГМП должно быть строго индивидуализированным. В этой связи

далее будут рассмотрены особенности фармакотерапии ГМП у женщин, мужчин с инфравезикальной обструкцией, больных с нейрогенной ГМП и пациентов пожилого возраста.

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ У ЖЕНЩИН

Половой диморфизм наблюдается во многих физиологических и патологических процессах. ГМП не стал исключением. Анатомические, нейрорегуляторные, а также поведенческие и гормональные факторы обеспечивают гендер-специфические особенности эпидемиологии, патогенеза, клинического течения и лечения ГМП [47].

У женщин плотность иннервации мочевого пузыря существенно выше, чем у мужчин [47, 48]. Особенно большое различие выявлено в области мочепузырного треугольника и в шейке мочевого пузыря, где находятся нервные сплетения, образованные афферентными волокнами. Помимо различий в плотности нервных окончаний отмечены гендерные различия и в характеристиках рецепторов нижних мочевыводящих путей. Так, у женщин ниже экспрессия М3-холинергических рецепторов в области мочепузырного треугольника, ниже локальная активность холинергической и выше пуринергической систем по сравнению с мужчинами [49, 50]. В серии экспериментальных работ выявлены также половые различия в распределении и плотности α - и β -адренорецепторов в мочевом пузыре [51].

Частота ГМП в общей популяции у женщин выше, чем у мужчин [52]. Отмечаются также значительные различия в структуре клинических проявлений заболевания. В среднем их выраженность у женщин больше. Так, у женщин с ГМП примерно в 2 раза выше вероятность ургентного недержания мочи, чем у мужчин с ГМП [4, 53, 54]. При этом результаты уродинамического исследования свидетельствуют о существенно более редком, по разным оценкам в 2–5 раз, выявлении гиперактивности детрузора у женщин с ГМП [4, 53, 55]. В проведенном нами исследовании гиперактивность детрузора была выявлена только у 36 (14,3 %) из 252 обследованных женщин с ненейрогенным ГМП. В остальных случаях зафиксировали повышенную чувствительность мочевого пузыря — гиперсенсорный мочевой пузырь [4].

Результаты уродинамических исследований позволили предположить, что произвольная активность детрузора у женщин не является основной причиной развития ГМП. У женщин с ненейрогенным ГМП особое значение придается уротелиогенному механизму развития заболевания и роли симпатической нервной системы [14]. Известно, что процессы мочеиспускания и удержания мочи в значительной степени находятся под контролем вегетативной нервной системы. F. Blanc и соавт. [56] впервые выдвинули гипотезу, что субклиническая дисфункция вегетативной нервной системы может быть

причиной идиопатического ГМП у женщин. Несколько позже J.V. Choi и соавт. [57] подтвердили данное предположение. Авторы сравнили вариабельность электрокардиографических показателей у 40 женщин с ГМП и 131 здоровой женщины и обнаружили, что при ГМП параметры сердечного ритма указывали на дисбаланс в вегетативной нервной системе в сторону преобладания активности симпатического звена. В продолжение исследований в данном направлении K. Hubeaux и соавт. [58] изучили электрокардиографические показатели во время проведения цистометрии наполнения у женщин с ГМП. Они сообщили о преобладании парасимпатической активности в самом начале исследования при пустом мочевом пузыре и увеличении симпатической активности по мере его наполнения. Авторы предположили, что наполнение мочевого пузыря вызывает системный симпатический ответ у женщин с ГМП. В дальнейшем было показано, что у женщин с вегетативной дисфункцией с преобладанием симпатической активности гиперактивность детрузора при уродинамическом исследовании выявляется существенно реже [59]. Для таких женщин характерным уродинамическим наблюдением был именно гиперсенсорный мочевого пузырь. В исследовании Y.C. Chen и соавт. [60] было установлено, что активность кожных симпатических нервов, отражающая системную симпатическую активность, отрицательно коррелирует с объемом наполнения при первом и нормальном позывах по данным уродинамического исследования. Авторы предложили использовать этот показатель как потенциальный маркер «вегетативного» ГМП. E. Ates и соавт. [61] обнаружили, что наличие симпатической дисфункции у женщин с ГМП предопределяет меньшую эффективность антихолинергической терапии. В то же время авторы указали на клинический потенциал β_3 -адреномиметиков в восстановлении опосредованного симпатической системой торможения детрузора у таких больных. Проведенные исследования также показали, что β_3 -адреномиметик мирабегрон и М-холиноблокатор солифенацин не ухудшают вегетативную функцию женщин с ГМП в отличие от других М-холиноблокаторов, в частности, толтероидина и пропиверина [62].

У женщин с метаболическим синдромом клинические проявления ГМП могут развиваться вследствие повышенной механической нагрузки, стимулирующей афферентные окончания мочепузырного треугольника и шейки мочевого пузыря, а также окислительного стресса и системного воспаления, способствующих хронической ишемии таза и уротелиальной дисфункции [16]. Антихолинергическая терапия у таких больных менее эффективна, чем у других категорий пациентов с ГМП [63]. Наоборот, агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон оказался столь же эффективным у пациенток с ГМП с метаболическим синдромом и ожирением, как и без них [64]. Другим значимым фактором патогенеза ГМП у женщин является эстрогенодефицит. Показано, что эффективность мирабегрона также не зависит от уровня женских половых гормонов [65].

Таким образом, у женщин с гиперсенсорным мочевым пузырем, причинами развития которого чаще всего становятся дисфункции уротелия и вегетативной нервной системы, в качестве препарата выбора можно рассматривать модулирующий афферентную активность мочевого пузыря β_3 -адреномиметик мирабегрон. Требуются дальнейшие прямые сравнительные исследования эффективности мирабегрона в зависимости от пола пациента, наличия гиперактивности детрузора, а также состояния вегетативной нервной системы.

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ПРИ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Компенсаторная гипертрофия мышечного слоя мочевого пузыря, развивающаяся у пациентов с инфравезикальной обструкцией, часто сопровождается гиперактивностью детрузора и появлением симптомов ГМП. Так, гиперактивность детрузора была выявлена у 864 (60,9 %) из 1418 мужчин старше 40 лет с симптоматической доброкачественной гиперплазией предстательной железы [66]. С патогенетической точки зрения в данном случае можно констатировать миогенный механизм развития ГМП. Установлено, что у мужчин с инфравезикальной обструкцией происходят значительные изменения на рецепторном уровне в мочевом пузыре, проявляющиеся активацией α_1 -адренорецепторов [67] и снижением экспрессии β_3 -адренорецепторов [68]. В эксперименте было показано, что на фоне инфравезикальной обструкции происходит также увеличение экспрессии М3-холинорецепторов в детрузоре и уротелии [69].

Антихолинергические препараты, уменьшая выраженность симптомов ГМП, могут снижать и сократительную активность детрузора в фазе опорожнения. У пациентов с инфравезикальной обструкцией это может привести к ухудшению оттока мочи из мочевого пузыря вплоть до задержки мочи. В этой связи у мужчин с ГМП на фоне инфравезикальной обструкции назначение М-холиноблокаторов должно обязательно проходить под контролем объема остаточной мочи. В качестве предикторов успешного применения антимускариновых препаратов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы рассматривают небольшой объем простаты, относительно высокую максимальную скорость потока мочи и преобладание симптомов накопления над симптомами опорожнения [70].

Уродинамические исследования показали, что мирабегрон не влияет на сократимость детрузора, поэтому его можно рассматривать в качестве терапии первой линии для пациентов с ГМП на фоне инфравезикальной обструкции. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 200 мужчин старше 45 лет с ГМП и инфравезикальной обструкцией [71]. Было показано, что назначение мирабегрона в дозах 50 и 100 мг

сопровождалось значительным снижением выраженности симптомов накопления и хорошей переносимостью лечения. При этом препарат не влиял на сократительную активность детрузора в фазу опорожнения, о чем свидетельствовало отсутствие уменьшения максимальной скорости потока мочи и детрузорного давления по данным уродинамического исследования.

Согласно резолюции Экспертного совета по уродинамике и нейроурологии секции нейроурологии Российского общества урологов (2022) мужчинам с ненейрогенными симптомами нижних мочевыводящих путей средней или тяжелой степени с преобладанием симптомов накопления в случае их персистенции на фоне монотерапии $\alpha 1$ -адреноблокатором рекомендована комбинированная терапия $\alpha 1$ -адреноблокатором с $\beta 3$ -адреномиметиком или M-холиноблокатором. В то же время при объеме остаточной мочи более 100 мл, риске развития острой задержки мочи и риске возникновения побочных эффектов, связанных с антихолинергической нагрузкой, предпочтение необходимо отдавать комбинации $\alpha 1$ -адреноблокатора и $\beta 3$ -адреномиметика [36].

НЕЙРОГЕННЫЙ ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

Нейрогенный ГМП развивается на фоне какого-либо неврологического заболевания и обусловлен этим заболеванием [72]. Причинами нейрогенного ГМП являются поражения центральной нервной системы выше крестцового отдела спинного мозга, которые можно разделить на две группы: церебральные (острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона, опухоли мозга, рассеянный склероз и др.) и супрасакральные спинальные (спинальная травма, рассеянный склероз, миелит и др.) [73]. При уродинамическом исследовании у больных с нейрогенным ГМП в подавляющем большинстве случаев выявляют гиперактивность детрузора [73]. Частота ГМП у пациентов с неврологическими заболеваниями велика. Так, симптомы ГМП обнаруживают у 50–90 % больных рассеянным склерозом [74], 45–93 % пациентов с болезнью Паркинсона [75], 36–82 % пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [76]. Показано, что нейрогенный ГМП оказывает более выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов, чем ненейрогенная форма заболевания [77]. Основными задачами лечебных мероприятий при нейрогенном ГМП и нейрогенной гиперактивности детрузора являются защита верхних и восстановление функции нижних мочевыводящих путей, обеспечение удержания мочи или обеспечения контроля над недержанием мочи, что в конечном итоге должно вести к улучшению качества жизни больных [72].

Антихолинергическая терапия является первой линией лечения пациентов с нейрогенным ГМП [20, 26, 33, 78]. У пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора

антихолинергические препараты способствуют как клиническому улучшению, так и нормализации уродинамических показателей [78]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании 51 больному с нейрогенной гиперактивностью детрузора, вызванной спинальной травмой или рассеянным склерозом, назначали солифенацин (Везикар®) в дозе 10 мг однократно сутки в течение 4 нед. По окончании терапии отмечали увеличение максимальной цистометрической емкости, объема мочевого пузыря при первом сокращении детрузора, снижение максимального детрузорного давления [79].

В отличие от ненейрогенного ГМП, при котором эффективность лечения оценивается по динамике клинических проявлений, у пациентов с нейрогенной формой заболевания более важны уродинамические критерии, главным из которых является величина внутрипузырного давления [80]. Неэффективность пероральной антихолинергической терапии считается показанием к переходу к следующей линии лечения — внутрипузырным инъекциям ботулинического токсина [81]. Поскольку при нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря высок риск поражения почек и верхних мочевыводящих путей, выявление холинорезистентных форм нейрогенного ГМП и переход к следующей линии лечения должны осуществляться значительно быстрее, чем при ненейрогенном ГМП [72, 80].

Антихолинергическая терапия нейрогенных нарушений мочеиспускания имеет свои ограничения, что связано с особенностями функционирования M-холинорецепторов в мочевом пузыре. Известно, что в его стенке находятся M2- и M3-холинорецепторы в соотношении примерно 4 : 1, причем в норме сократительная активность детрузора опосредуется M3-холинорецепторами [29]. При нейрогенных дисфункциях в мочевом пузыре увеличивается плотность и изменяется функция M2-холинорецепторов: они начинают уже непосредственно участвовать в сокращении детрузора наряду с M3-рецепторами [82]. Поскольку число M2-холинорецепторов в стенке мочевого пузыря значительно превышает количество M3-рецепторов, такая трансформация ведет к повышению его сократительной активности. Вследствие этого для данной категории больных можно ожидать меньшего эффекта от назначения M-холиноблокаторов в обычных дозах. Пациентам с нейрогенным ГМП рекомендуют принимать антихолинергические препараты в более высоких дозах, а также назначают комбинацию двух M-холиноблокаторов [72, 80]. Указанные обстоятельства предопределяет высокую частоту и тяжесть негативных проявлений при медикаментозном лечении пациентов с нейрогенным ГМП. Особенно значимой является способность большинства антимиускариновых препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать побочные действия со стороны ЦНС, в частности, когнитивные нарушения [83, 84].

В ряде публикаций указывается на целесообразность назначения пациентам с нейрогенным ГМП агониста

β3-адренорецепторов мирабегрона [85]. Однако пока препарат не включен в клинические рекомендации по лечению нейрогенных дисфункций нижних мочевыводящих путей, что связано главным образом с недостаточным числом проведенных клинических исследований у данной категории пациентов.

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Частота ГМП увеличивается с возрастом. По данным эпидемиологического исследования EPIC, распространенность ГМП достигает 21 % у мужчин и 22 % у женщин в возрасте 70 лет и старше [3]. По другим данным, частота ГМП в популяции пожилых еще больше — от 33 до 41 % [5]. С возрастом также наблюдается тенденция к утяжелению клинического течения ГМП за счет большей частоты ургентного недержания мочи. Так, по данным исследования NOBLE, ургентным недержанием мочи страдают 19 % женщин и 9 % мужчин старше 65 лет [86]. Исследование клинического течения ГМП, проведенного на кафедре урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, установило наличие прямой зависимости между возрастом больных и выраженностью основных симптомов ГМП — поллакиурии, императивных позывов и ургентного недержания мочи [4].

Повышение частоты ГМП у больных старшего возраста связано со множеством факторов: ишемией стенки мочевого пузыря, приводящей к склеротическим изменениям и снижению ее эластичности, денервации мочевого пузыря, повышению активности сенсорных ваниллоидных и пуринаргических рецепторов уротелия, метаболическими нарушениями, а также наличием сопутствующих заболеваний [9, 87–89]. Особенностью ГМП у пожилых пациентов зачастую является невозможность определить какой-либо единственный патогенетический фактор развития заболевания. У значительного числа больных старшего возраста выявляют неврологические нарушения, поэтому расстройства мочеиспускания у них можно рассматривать как нейрогенные. У пожилых мужчин вследствие заболеваний предстательной железы часто наблюдается инфравезикальная обструкция и гипертрофия детрузора, что может указывать на миогенный механизм развития ГМП. Кроме того, нарушение кровотока в стенке мочевого пузыря, практически всегда наблюдающееся у пациентов с распространенным атеросклерозом, также могут вызывать изменения уротелия, детрузора и интрамуральных нервов.

Симптомы ГМП крайне отрицательно влияют на качество жизни пожилых больных. Кроме того, они могут вызывать ряд тяжелых осложнений. Так, ноктурия ассоциирована с переломами костей, обусловленными падениями и в ряде случаев приводящими к инвалидизации пациентов. Недержание мочи повышает риск развития инфекции мочевыводящих путей и становится причиной дерматитов в области промежности и внутренних поверхностей бедер.

Тактика лечения ГМП у пожилых людей определяется строго индивидуально с учетом не только его предполагаемой эффективности, но и возможных лекарственных взаимодействий, наличия сопутствующих заболеваний и когнитивной безопасности. При назначении терапии необходимо учитывать ряд факторов, которые могут влиять на ее эффективность и переносимость. К таковым относят возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, низкую обучаемость пациентов вследствие снижения когнитивных функций, не всегда удовлетворительную приверженность лечению [84]. Пожилые люди более разнородны по своим физиологическим характеристикам по сравнению с молодыми, у них больше сопутствующих заболеваний (мультиморбидность) и, как следствие, необходимость принимать большее количество лекарств (полипрагмазия). Поэтому лечить больных старшего возраста значительно сложнее, чем молодых.

У пожилых пациентов с ГМП антимиускариновая терапия эффективна, но высокий риск побочных эффектов со стороны ЦНС, в первую очередь когнитивной дисфункции, ограничивает ее использование [90]. В особенности опасна в этом отношении длительная антимиускариновая терапия [84]. В этой связи при назначении М-холиноблокаторов пожилым пациентам необходимо оценивать риски возникновения когнитивных нарушений и других нежелательных явлений. Для этого чрезвычайно важной представляется рекомендация Совета экспертов по уродинамике и нейроурологии секции нейроурологии Российского общества урологов (2022) в обязательном порядке перед назначением М-холиноблокаторов рассматривать антихолинергическую нагрузку [36].

Агонист β3-адренорецепторов мирабегрон в стандартной дозе 50 мг в сутки высокоэффективен в отношении снижения выраженности симптоматики ГМП и хорошо переносится пациентами пожилого возраста [91, 92]. При его применении отсутствует риск развития осложнений со стороны ЦНС, в том числе и когнитивных нарушений. В исследовании Н. Nakagomi и соавт. [91] проведено лечение мирабегроном в дозе 50 мг в сутки в течение 12 нед. 43 пациентов с ГМП в возрасте 80 лет и старше (средний возраст 84 года). Отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость лечения. Не было отмечено влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе электрокардиографические показатели. Подобное заключение было сделано и по результатам исследования, проведенного С. Özcan и соавт. [92]. Мирабегрон в течение 12 нед. в стандартной дозе назначали 42 женщинам старше 80 лет. Было отмечено значимое снижение выраженности поллакиурии, ноктурии, частоты императивных позывов и ургентного недержания мочи. Клинические эффекты сопровождалось значительным улучшением качества жизни пациентов. Лечение хорошо переносилось, отсутствовали в том числе какие-либо изменения артериального давления и частоты

Таблица. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря в разных популяциях больных

Table. Pharmacotherapy of overactive bladder in different patient populations

Категория больных	Схема фармакотерапии
Женщины с ГМП, включая гиперсенсорный мочевого пузыря	Мирабегрон в дозе 50 мг в сутки (инициальная терапия)
Мужчины с ГМП и инфравезикальной обструкцией	При ООМ <100 мл: М-холиноблокатор в стандартной дозе или мирабегрон в дозе 50 мг в сутки (+ α 1-адреноблокатор). При ООМ >100 мл: мирабегрон в дозе 50 мг в сутки (+ α 1-адреноблокатор)
Нейрогенный ГМП	М-холиноблокатор в стандартной дозе (инициальная терапия) с возможным увеличением дозы и/или назначением комбинированной антихолинергической терапии
ГМП у пожилых пациентов	Мирабегрон в дозе 50 мг в сутки

Примечание. ГМП — гиперактивный мочевой пузырь; ООМ — объем остаточной мочи.

сердечного ритма [92]. Результаты клинических исследований позволяют рассматривать мирабегрон в качестве препарата первой линии терапии пациентов гериатрического профиля.

Таким образом, разные патогенетические механизмы развития ГМП обуславливают не только различие в клиническом течении заболевания, но и предполагают индивидуализацию выбора тактики лечения пациентов. Выявление особенностей клинического ответа открывает путь к оказанию больным персонализированной медицинской помощи. В таблице представлены возможные схемы фармакотерапии у разных категорий пациентов — женщин с гиперсенсорным мочевым пузырем, мужчин с инфравезикальной обструкцией, пациентов с ГМП неврологического и гериатрического профилей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор медикаментозной терапии ГМП должен проводиться с учетом патофизиологических механизмов его развития, особенностей клинического течения, а также потенциальных рисков развития побочных эффектов лечения. Фармакологические свойства агониста β 3-адренорецепторов мирабегрона (Бетмига) обеспечивают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности у различных групп больных с ГМП, в том

числе относящихся к категории «уязвимых». Наличие в арсенале уролога мирабегрона значительно расширяет возможности успешного лечения ГМП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, author made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.* 2002. Vol. 21, No. 2. P. 167–178. DOI: 10.1002/nau.10052
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря // *Урологические ведомости.* 2011. Т. 1, № 1. P. 21–26. DOI: 10.17816/uroved57653
- Irwin D.E., 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. Vol. 50, No. 6. P. 1306–1314. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.0193
- Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт Петербург, 2007. 40 с.
- Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи // *Урологические ведомости.* 2015. Т. 5, № 3. С. 30–34. DOI: 10.17816/uroved5330-34
- Peyronnet B., Mironska E., Chapple C., et al. A Comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment // *Eur Urol.* 2019. Vol. 75, No. 6. P. 988–1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038

7. Thurmond P., Yang J.H., Azadzi K.M. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 310, No. 8. P. F738–F743. DOI: 10.1152/ajprenal.00333.201521
8. Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б. Ишемия детрузора. Клинические эффекты // *Урология*. 2019. № 5. С. 132–135. DOI: 10.18565/urology.2019.5.132-135
9. Pinggera G., Mitterberger M., Steiner E., et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography // *BJU Int*. 2008. Vol. 102, No. 4. P. 470–474. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07587.x
10. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // *Нефрология*. 2011. Т. 15, № 1. С. 58–64.
11. Lee S.R., Kim H.J., Kim A., Kim J.H. Overactive bladder is not only overactive but also hypersensitive // *Urology*. 2010. Vol. 75, No. 5. P. 1053–1059. DOI: 10.1016/j.urology.2009.10.045
12. Kushida N., Fry C.H. On the origin of spontaneous activity in the bladder // *BJU Int*. 2016. Vol. 117, No. 6. P. 982–992. DOI: 10.1111/bju.13240
13. Chen S.L., Ng S.C., Huang Y.H., Chen G.D. Are patients with bladder oversensitivity different from those with urodynamically proven detrusor overactivity in female overactive bladder syndrome? // *J Chin Med Assoc*. 2017. Vol. 80, No. 10. P. 644–650. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.03.009
14. Roosen A., Chapple C.R., Dmochowski R.R., et al. A refocus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature // *Eur Urol* 2009. Vol. 56, No. 5. P. 810–819. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.044
15. Kaplan S.A., Dmochowski R., Cash B.D., et al. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management // *Int J Clin Pract*. 2013. Vol. 67, No. 3. P. 205–216. DOI: 10.1111/ijcp.12028
16. Bunn F., Kirby M., Pinkney E., et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies // *Int J Clin Pract*. 2015. Vol. 69. P. 199–217. DOI: 10.1111/ijcp.12518
17. Vrijens D., Drossaerts J., van Koevinge G., et al. Affective symptoms and the overactive bladder — a systematic review // *J Psychosom Res*. 2015. Vol. 78. P. 95–108. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.11.019
18. Javan Balegh Marand A., Baars C., Heesakkers J., et al. Differences in the urinary microbiome of patients with overactive bladder syndrome with and without detrusor overactivity on urodynamic measurements // *Life (Basel)*. 2023. Vol. 13, No. 5. P. 1199. DOI: 10.3390/life13051199
19. Hood B., Andersson K.E. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder // *Int J Urol*. 2013. Vol. 20, No. 1. P. 21–27. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03196.x19
20. Недержание мочи. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/8_1 Дата обращения: 02.09.2023.
21. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, et al; European Association of Urology. Management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms (LUTS). EAU Guideline. 2023. Режим доступа: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts>. Дата обращения: 02.09.2023.
22. Rai B.P., Cody J.D., Alhasso A., Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 12, No. 12. P. CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub422
23. Sartori L.G.F., Nunes B.M., Farah D., et al. Mirabegron and Anticholinergics in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: A Meta-analysis // *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023. Vol. 45, No. 6. P. 337–346. DOI: 10.1055/s-0043-1770093
24. Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К. М-холиноблокаторы в лечении гиперактивного мочевого пузыря // *Эффективная фармакотерапия*. 2010. № 29. С. 28–35.
25. Касян Г.П. Мирабегрон — новый препарат для лечения гиперактивного мочевого пузыря // *Урология*. 2015. № 4. С. 121–124.
26. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевой пузырь у сложного пациента: какой препарат выбрать? // *Урология*. 2021. № 1. С. 120–125.
27. Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты // *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021. Т. 5, № 5. С. 273–279.
28. Ehler F.J., Ahn S., Pak K.J., 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. Vol. 322, No. 2. P. 631–637. DOI: 10.1124/jpet.107.121756
29. Hegde S.S. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics // *Br J Pharmacol*. 2006. Vol. 147, Suppl 2. P. S80–S87. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706560
30. Chapple C.R., Dvorak V., Radziszewski P., et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder // *Int Urogynecol J*. 2013. Vol. 24, No. 9. P. 1447–1458. DOI: 10.1007/s00192-013-2042-x
31. Nitti V.W., Chapple C.R., Walters C., et al. Safety and tolerability of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: Results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised phase III trials and of a 1-year randomised phase III trial // *Int J Clin Pract* 2014. Vol. 68, No. 8. P. 972–985. DOI: 10.1111/ijcp.12433
32. Kanai A., Wyndaele J., Andersson K., et al. Researching bladder afferents determining the effects of β_3 -adrenergic receptor agonists and botulinumtoxin type-A // *Neurourol Urodyn*. 2011. Vol. 30, No. 5. P. 684–691. DOI: 10.1002/nau.21102
33. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ширин Д.А. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению // *Медицинский совет*. 2021. Т. 4. С. 121–126. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
34. Ромих В.В., Захарченко А.В., Кукушкина Л.Ю., и др. Современные представления о гиперактивном мочевом пузыре у женщин. Стратегия выбора лекарственной терапии // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 8. С. 183–191. DOI: 10.18565/aig.2021.8.183-191
35. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фезотеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакологические основы и клинические результаты // *Урологические ведомости*. 2020. Т. 10, № 2. P. 163–171. DOI: 10.17816/uroved102163-171
36. Резолюция Экспертного совета по уродинамике и нейроурологии секции нейроурологии Российского общества урологов. (РОУ) 8 октября 2022 г. (Сочи) // *Урология*. 2022. № 6. С. 134–136. DOI: 10.18565/urology.2022.6.134-136
37. Lightner D.J., Gomelsky A., Souter L., Vasavada S.P. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder. (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019 // *J Urol*. 2019. Vol. 202, No. 3. P. 558–563. DOI: 10.1097/JU.00000000000030921

38. Liao C.H., Kuo H.C. High satisfaction with direct switching from antimuscarinics to mirabegron in patients receiving stable antimuscarinic treatment // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, No. 45. P. e4962. DOI: 10.1097/MD.0000000000004962
39. Abrams P., Kelleher C., Staskin D., et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: Exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, phase II study (SYMPHONY) // *World J Urol*. 2017. Vol. 35, No. 5. P. 827–838. DOI: 10.1007/s00345-016-1908-1
40. Apostolidis A., Averbek M.A., Sahai A., et al. Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS2015) // *Neurourol Urodyn*. 2017. Vol. 36, No. 4. P. 882–893. DOI: 10.1002/nau.23170
41. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Амдий Р.Э., и др. Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность // *Урологические ведомости*. 2022. Т. 12, № 1. P. 71–84.
42. Lee Y.S., Choo M.S., Lee J.Y., et al. Symptom change after discontinuation of successful antimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms: A randomised, multicentre trial // *Int J Clin Pract*. 2011. Vol. 65, No. 9. P. 997–1004. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02728.x
43. Shim E.J., Yoo E.H., Kim Y.M., Kim D. Factors affecting medication discontinuation in patients with overactive bladder symptoms // *Obstet Gynecol Sci*. 2015. Vol. 58, No. 6. P. 507–513. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.6.507
44. Wagg A., Franks B., Ramos B., Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada // *Can Urol Assoc J*. 2015. Vol. 9, No. 9–10. P. 343–350. DOI: 10.5489/auaj.3098
45. Chapple C.R., Nazir J., Hakimi Z., et al. Persistence and adherence with mirabegron versus antimuscarinic agents in patients with overactive bladder: a retrospective observational study in UK clinical practice // *Eur Urol*. 2017. Vol. 72, No. 3. P. 389–399. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.037
46. Wang C.C., Jiang Y.H., Ong H.L., Kuo H.C. Higher urge severity scale predicts the recurrence of overactive bladder symptoms after discontinuing mirabegron in patients with overactive bladder // *ICS Abstract*. 2017. No. 479.
47. Patra P.B., Patra S. Sex differences in the physiology and pharmacology of the lower urinary tract // *Curr Urol*. 2013. Vol. 6, No. 4. P. 179–188. DOI: 10.1159/000343536
48. Spradling K., Khoyilar C., Abedi G., et al. Redefining the autonomic nerve distribution of the bladder using 3-dimensional image reconstruction // *J Urol*. 2015. Vol. 194, No. 6. P. 1661–1667. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.077
49. Sigala S., Mirabella G., Peroni A., et al. Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptors subtypes in male and female normal human urinary bladder // *Urology*. 2002. Vol. 60, No. 4. P. 719–725. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01819-8
50. Sugaya K., Nishijima S., Kadekawa K., et al. Relation between lower urinary tract symptoms and urinary ATP in patients with benign prostatic hyperplasia or overactive bladder // *Biomed Res*. 2009. Vol. 30, No. 5. P. 287–294. DOI: 10.2220/biomedres.30.287
51. Morita T., Masuda H., Tosaka A., et al. Sex differences in function and distribution of beta-adrenoceptors in rabbit urinary bladder // *J Urol*. 1998. Vol. 159. P. 555–558. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)63982-x
52. Coyne K.S., Sexton C.C., Vats V., et al. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age // *Urology*. 2011. Vol. 77, No. 5. P. 1081–1087. DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.039
53. Sekido N., Hinotsu S., Kawai K., et al. How many uncomplicated male and female overactive bladder patients reveal detrusor overactivity during urodynamic study? // *Int J Urol*. 2006. Vol. 13, No. 10. P. 1276–1279. DOI: 10.1111/j.14422042.2006.01558.x
54. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение // *Урологические ведомости*. 2021. Т. 11, № 3. P. 195–204. DOI: 10.17816/uroved81948
55. Al-Ghazo M.A., Ghalayini I.F., Al-Azab R., et al. Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms // *Int Neurourol J*. 2011. Vol. 15, No. 1. P. 48–54. DOI: 10.5213/inj.2011.15.1.48
56. Blanc F., Pichot V., Roche F., et al. Activité du système nerveux autonome mesurée par la variabilité de la fréquence cardiaque dans l'incontinence urinaire féminine // *Prog Urol*. 2001. Vol. 11, No. 3. P. 492–497.
57. Choi J.B., Kim Y.B., Kim B.T., Kim Y.S. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder // *Urology*. 2005. Vol. 65. P. 1109–1112. Discussion 1113. DOI: 10.1016/j.urology.2005.01.029
58. Hubeaux K., Deffieux X., Ismael S.S., et al. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence // *J Urol*. 2007. Vol. 178, No. 6. P. 2483–2487. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.036
59. Hubeaux K., Deffieux X., Raibaut P., et al. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome // *Neurourol Urodyn*. 2011. Vol. 30. P. 1467–1472. DOI: 10.1002/nau.21154
60. Chen Y.C., Chen H.W., Huang T.C., et al. Skin sympathetic nerve activity as a potential biomarker for overactive bladder // *World J Urol*. 2023. Vol. 41, No. 5. P. 1373–1379. DOI: 10.1007/s00345-023-04376-16
61. Ates E., Ipekci T., Akin Y., et al. Impact of sympathetic dysfunction in the etiology of overactive bladder in women: A preliminary study // *Neurourol Urodyn*. 2016. Vol. 35, No. 1. P. 26–28. DOI: 10.1002/nau.22652
62. Hsiao S.M., Tu F.C., Su T.C., et al. Impact of mirabegron versus solifenacin on autonomic function and arterial stiffness in female overactive bladder syndrome: a randomized controlled trial // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 14219. DOI: 10.1038/s41598-022-18391-6
63. Lua L.L., Pathak P., Dandolu V. Comparing anticholinergic persistence and adherence profiles in overactive bladder patients based on gender, obesity, and major anticholinergic agents // *Neurourol Urodyn*. 2017. Vol. 36, No. 8. P. 2123–2131. DOI: 10.1002/nau.23256
64. Krhut J., Martan A., Zachoval R., et al. Impact of body mass index on treatment efficacy of mirabegron for overactive bladder in females // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016. Vol. 196. P. 64–68. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.018
65. Kallner H.K., Elmer C., Andersson K.E., Altman D. Hormonal influence on the effect of mirabegron treatment for overactive bladder // *Menopause*. 2016. Vol. 23, No. 12. P. 1303–1306. DOI: 10.1097/GME.0000000000000708
66. Oelke M., Baard J., Wijkstra H., et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur Urol*. 2008. Vol. 54, No. 2. P. 419–426. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.017
67. Kurizaki Y., Ishizuka O., Imamura T., et al. Relation between expression of $\alpha(1)$ -adrenoceptor mRNAs in bladder mucosa

- and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms // *Scand J Urol Nephrol*. 2011. Vol. 45, No. 1. P. 15–19. DOI: 10.3109/00365599.2010.515611
68. Kurizaki Y., Ishizuka O., Imamura T., et al. Relationship between expression of β_3 -adrenoceptor mRNA in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms // *Neuro-urol Urodyn*. 2013. Vol. 32, No. 1. P. 88–91. DOI: 10.1002/nau.22278
69. Kim J.C., Yoo J.S., Park E.Y., et al. Muscarinic and purinergic receptor expression in urothelium of rats with detrusor overactivity induced by bladder outlet obstruction // *BJU Int*. 2007. Vol. 101, No. 3. P. 371–375. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07251.x
70. Liao C.H., Kuo Y.C., Kuo H.C. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms // *Urology*. 2013. Vol. 81, No. 5. P. 1030–1033. DOI: 10.1016/j.urology.2013.01.018
71. Nitti V.W., Rosenberg S., Mitcheson D.H., et al. Urodynamics and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction // *J Urol*. 2013. Vol. 190, No. 4. P. 1320–1327. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.062
72. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2. Дата обращения: 12.09.2023
73. Haab F. Chapter 1: The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder // *Neuro-urol Urodyn*. 2014. Vol. 33. Suppl 3. P. S2–S5. DOI: 10.1002/nau.2263
74. Кузьмин И.В. Дисфункции нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом. Патогенез, симптоматика, диагностика // *Урологические ведомости*. 2023. Т. 13, № 2. С. 145–156. DOI: 10.17816/uroved529654
75. Mehnert U., Chartier-Kastler E., de Wachter S, et al. The management of urine storage dysfunction in the neurological patient // *SN Compr Clin Med*. 2019. No. 1. P. 160–182. DOI: 10.1007/s42399-018-0005-8
76. Tibaek S., Gard G., Klarskov P., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a cross-sectional, clinical survey // *Neuro-urol Urodyn*. 2008. Vol. 27, No. 8. P. 763–771. DOI: 10.1002/nau.20605
77. Quarto G., Autorino R., Gallo A., et al. Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007. Vol. 18, No. 2. P. 189–194. DOI: 10.1007/s00192-006-0131-9
78. Madersbacher H., Mürtz G., Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics // *Spinal Cord*. 2013. Vol. 51, No. 6. P. 432–441. DOI: 10.1038/sc.2013.19
79. Amarenco G., Sutory M., Zchoval R., et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study // *Neuro-urol Urodyn*. 2017. Vol. 36, No. 2. P. 414–421. DOI: 10.1002/nau.22945
80. Blok B., Castro-Díaz D., Del Popolo G., et al; Guideline of European Urological Association. *Neuro-Urology*. 2023. Режим доступа: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>. Дата обращения: 02.09.2023.
81. Кривобородов Г.Г., Кузьмин И.В., Ромих В.В. Абототулоксин А (Диспорт®) в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора // *Урология*. 2023. Т. 2. С. 122–129.
82. Pontari M.A., Braverman A.S., Ruggieri M.R. Sr. The M2 muscarinic receptor mediates *in vitro* bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004. Vol. 286, No. 5. P. R874–R880. DOI: 10.1152/ajpregu.00391.2003
83. Chancellor M., Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects // *CNS Neurosci Ther*. 2012. Vol. 18, No. 2. P. 167–174. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x
84. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты // *Клиническая геронтология*. 2021. Т. 27, № 11–12. С. 21–34.
85. Wollner J., Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2016. Vol. 54, No. 1. P. 78–82. DOI: 10.1038/sc.2015.195
86. Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W., et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States // *World J Urol*. 2003. Vol. 20, No. 6. P. 327–336. DOI: 10.1007/s00345-002-0301-4
87. Пранович А.А., Сатардинова Э.Е., Процаев К.И. Биомаркеры патологического старения уротелия // *Клиническая геронтология*. 2018. № 3–4. С. 8–12. DOI: 10.26347/1607-2499201803-04008-012
88. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах // *Урологические ведомости*. 2021. Т. 11, № 3. С. 241–256. DOI: 10.17816/uroved70710
89. Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С. Особенности компенсаторно-адаптационных реакций сосудистого русла мочевого пузыря мужчин пожилого и старческого возраста в условиях гиперплазии предстательной железы // *Урологические ведомости*. 2022. Т. 12, № 2. P. 127–135. DOI: 10.17816/uroved108475
90. Kay G.G., Abou-Donia M.B., Messer W.S. Jr., et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients // *J Am Geriatr Soc*. 2005. Vol. 53, No. 12. P. 2195–2201. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.00537.x
91. Nakagomi H., Mitsui T., Shimura H., et al. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study) // *BMC Urol*. 2022. Vol. 22, No. 1. P. 40. DOI: 10.1186/s12894-022-00989-7
92. Özcan C., Sancı A., Beyatlı M., et al. The efficiency and safety of mirabegron monotherapy for the treatment of urge incontinence in women aged >80 years // *Cureus*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. e33685. DOI: 10.7759/cureus.33685

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. *Neuro-urol Urodyn*. 2002;21(2):167–178. DOI: 10.1002/nau.10052
2. Al-Shukri SK, Kuzmin IV. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2011;1(1):21–26. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved57653
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. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.0193
4. Kuzmin IV. Patogenez, klinicheskoe techenie i lechenie giperaktivnosti mochevogo puzыrya. [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2007. 40 p. (In Russ.)
 5. Kuzmin IV. Epidemiological aspects of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2015;5(3):30–34. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved5330-34
 6. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment. *Eur Urol*. 2019;75(6):988–1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
 7. Thurmond P, Yang JH, Azadzi KM. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(8):F738–F743. DOI: 10.1152/ajprenal.00333.201521
 8. Berdichevsky BA, Berdichevsky VB. Detrusor ischemia. Clinical effects. *Urologiia*. 2019;(5):132–135. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2019.5.132-135
 9. Pinggera G, Mitterberger M, Steiner E, et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography. *BJU Int*. 2008;102(4):470–474. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07587.x
 10. Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Boriskin AG, et al. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2011;15(1):58–64. (In Russ.)
 11. Lee SR, Kim HJ, Kim A, Kim JH. Overactive bladder is not only overactive but also hypersensitive. *Urology*. 2010;75(5):1053–1059. DOI: 10.1016/j.urology.2009.10.045
 12. Kushida N, Fry CH. On the origin of spontaneous activity in the bladder. *BJU Int*. 2016;117(6):982–992. DOI: 10.1111/bju.13240
 13. Chen SL, Ng SC, Huang YH, Chen GD. Are patients with bladder oversensitivity different from those with urodynamically proven detrusor overactivity in female overactive bladder syndrome? *J Chin Med Assoc*. 2017;80(10):644–650. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.03.009
 14. Roosen A, Chapple CR, Dmochowski RR, et al. A refocus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature. *Eur Urol*. 2009;56(5):810–819. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.044
 15. Kaplan SA, Dmochowski R, Cash BD, et al. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. *Int J Clin Pract*. 2013;67(3):205–216. DOI: 10.1111/ijcp.12028
 16. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2015;69:199–217. DOI: 10.1111/ijcp.12518
 17. Vrijens D, Drossaerts J, van Koeveringe G, et al. Affective symptoms and the overactive bladder — a systematic review. *J Psychosom Res*. 2015;78:95–108. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.11.019
 18. Javan Balegh Marand A, Baars C, Heesakkers J, et al. Differences in the urinary microbiome of patients with overactive bladder syndrome with and without detrusor overactivity on urodynamic measurements. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1199. DOI: 10.3390/life13051199
 19. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *Int J Urol*. 2013;20(1):21–27. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03196.x19
 20. Nederzhanie mochi. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2020 [cited: 2023 Sept 02]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/8_1
 21. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, et al. European Association of Urology. Management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms (LUTS). EAU Guideline. 2023 [cited: 2023 Sept 02] Available from: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts>
 22. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub422
 23. Sartori LGF, Nunes BM, Farah D, et al. Mirabegron and anticholinergics in the treatment of overactive bladder syndrome: a meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023;45(6):337–346. DOI: 10.1055/s-0043-1770093
 24. Alyaev YuG, Gadzhieva ZK. M-kholinoblokatory v lechenii giperaktivnogo mochevogo puzыrya. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2010;(29):28–35.
 25. Kasjan GR. Mirabegron — a new drug for treatment of overactive bladder. *Urologiia*. 2015;(4):121–124. (In Russ.)
 26. Kulchavenya EV, Kholtohin DP. Overactive bladder in a complicated patient: which drug to choose? *Urologiia*. 2021;(1):120–125. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125
 27. Kuzmin IV, Kuzmina SV. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):273–279 (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
 28. Ehler FJ, Ahn S, Pak KJ, 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. DOI: 10.1124/jpet.107.121756
 29. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 2):S80–S87. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706560
 30. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2013;24(9):1447–1458. DOI: 10.1007/s00192-013-2042-x
 31. Nitti VW, Chapple CR, Walters C, et al. Safety and tolerability of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: Results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised phase III trials and of a 1-year randomised phase III trial. *Int J Clin Pract*. 2014;68(8):972–985. DOI: 10.1111/ijcp.12433
 32. Kanai A, Wyndaele J, Andersson K, et al. Researching bladder afferents-determining the effects of β_3 -adrenergic receptor agonists and botulinum toxin type-A. *NeuroUrol. Urodyn*. 2011;30(5):684–691. DOI: 10.1002/nau.21102
 33. Krivoborodov GG, Tur EI, Shirin DA. Hyperactive bladder the concept of disease and paradigms in the treatment. *Medical Council*. 2021;(4):121–126. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
 34. Romikh VV, Zakharchenko AV, Kukushkina LYu, et al. Current concepts of the overactive bladder in women. Strategy for choosing drug therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(8):183–191. (In Russ.) DOI: 10.18565/aig.2021.8.183-191
 35. Kuzmin IV, Al-Shukri SK. Fesoterodine for the treatment of overactive bladder: pharmacological bases and clinical results. *Urology Reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):163–171. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved102163-171
 36. Resolution of the expert board on urodynamics and neurourology sections of neurourology of the Russian society of urology (ROU) OCTOBER8, 2022 (SOCHI) *Urology*. 2022;(6):134–136. DOI: 10.18565/urology.2022.6.134-136

37. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*. 2019;202(3):558–563. DOI: 10.1097/JU.00000000000030921
38. Liao CH, Kuo HC. High satisfaction with direct switching from antimuscarinics to mirabegron in patients receiving stable antimuscarinic treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(45):e4962. DOI: 10.1097/MD.0000000000004962
39. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: Exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*. 2017;35(5):827–838. DOI: 10.1007/s00345-016-1908-1
40. Apostolidis A, Averbek MA, Sahai A, et al. Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS2015). *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):882–893. DOI: 10.1002/nau.23170
41. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Amdiy RE, et al. Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality. *Urology Reports (St. Petersburg)*. 2022;12(1):71–84. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved104335
42. Lee YS, Choo MS, Lee JY, et al. Symptom change after discontinuation of successful antimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms: A randomised, multicentre trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(9):997–1004. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02728.x
43. Shim EJ, Yoo EH, Kim YM, Kim D. Factors affecting medication discontinuation in patients with overactive bladder symptoms. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(6):507–513. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.6.507
44. Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(9–10):343–350. DOI: 10.5489/cuaj.3098
45. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and Adherence with mirabegron versus antimuscarinic agents in patients with overactive bladder: a retrospective observational study in UK clinical practice. *Eur Urol*. 2017;72(3):389–399. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.037
46. Wang CC, Jiang YH, Ong HL, Kuo HC. Higher urge severity scale predicts the recurrence of overactive bladder symptoms after discontinuing mirabegron in patients with overactive bladder. *ICS Abstract*. 2017;(479).
47. Patra PB, Patra S. Sex differences in the physiology and pharmacology of the lower urinary tract. *Curr Urol*. 2013;6(4):179–188. DOI: 10.1159/000343536
48. Spradling K, Khoyilar C, Abedi G, et al. Redefining the autonomic nerve distribution of the bladder using 3-dimensional image reconstruction. *J Urol*. 2015;194(6):1661–1667. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.077
49. Sigala S, Mirabella G, Peroni A, et al. Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptors subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology*. 2002;60(4):719–725. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01819-8
50. Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, et al. Relation between lower urinary tract symptoms and urinary ATP in patients with benign prostatic hyperplasia or overactive bladder. *Biomed Res*. 2009;30(5):287–294. DOI: 10.2220/biomedres.30.287
51. Morita T, Masuda H, Tosaka A, et al. Sex differences in function and distribution of beta-adrenoceptors in rabbit urinary bladder. *J Urol*. 1998;159:555–558. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)63982-x
52. Coyne KS, Sexton CC, Vats V, et al. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology*. 2011;77(5):1081–1087. DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.039
53. Sekido N, Hinotsu S, Kawai K, et al. How many uncomplicated male and female overactive bladder patients reveal detrusor overactivity during urodynamic study? *Int J Urol*. 2006;13(10):1276–1279. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01558.x
54. Slesarevskaya MN, Ignashov YA, Kuzmin IV, Al-Shukri SK. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):195–204. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved81948
55. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab R, et al. Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms. *Int Neurourol J*. 2011;15(1):48–54. DOI: 10.5213/inj.2011.15.1.48
56. Blanc F, Pichot V, Roche F, et al. Activity of the autonomous nervous system measured based on the variability of heart rate in female urinary incontinence. *Prog Urol*. 2001;11(3):492–497. (In French.)
57. Choi JB, Kim YB, Kim BT, Kim YS. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology*. 2005;65:1109–1112. Discussion 1113. DOI: 10.1016/j.urology.2005.01.029
58. Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS, et al. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *J Urol*. 2007;178(6):2483–2487. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.036
59. Hubeaux K, Deffieux X, Raibaut P, et al. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:1467–1472. DOI: 10.1002/nau.21154
60. Chen YC, Chen HW, Huang TC, et al. Skin sympathetic nerve activity as a potential biomarker for overactive bladder. *World J Urol*. 2023;41(5):1373–1379. DOI: 10.1007/s00345-023-04376-16
61. Ates E, Ipekci T, Akin Y, et al. Impact of sympathetic dysfunction in the etiology of overactive bladder in women: A preliminary study. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(1):26–28. DOI: 10.1002/nau.22652
62. Hsiao SM, Tu FC, Su TC, et al. Impact of mirabegron versus solifenacin on autonomic function and arterial stiffness in female overactive bladder syndrome: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022;12(1):14219. DOI: 10.1038/s41598-022-18391-6
63. Lua LL, Pathak P, Dandolu V. Comparing anticholinergic persistence and adherence profiles in overactive bladder patients based on gender, obesity, and major anticholinergic agents. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(8):2123–2131. DOI: 10.1002/nau.23256
64. Krhut J, Martan A, Zachoval R, et al. Impact of body mass index on treatment efficacy of mirabegron for overactive bladder in females. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;196:64–68. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.018
65. Kallner HK, Elmér C, Andersson KE, Altman D. Hormonal influence on the effect of mirabegron treatment for overactive bladder. *Meno-pause*. 2016;23(12):1303–1306. DOI: 10.1097/GME.0000000000000708
66. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2008;54(2):419–426. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.017
67. Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, et al. Relation between expression of $\alpha(1)$ -adrenoceptor mRNAs in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(1):15–19. DOI: 10.3109/00365599.2010.515611

68. Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, et al. Relationship between expression of β 3-adrenoceptor mRNA in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms. *NeuroUrol Urodyn*. 2013;32(1):88–91. DOI: 10.1002/nau.22278
69. Kim JC, Yoo JS, Park EY, et al. Muscarinic and purinergic receptor expression in urothelium of rats with detrusor overactivity induced by bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2007;101(3):371–375. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07251.x
70. Liao CH, Kuo YC, Kuo HC. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms. *Urology*. 2013;81(5):1030–1033. DOI: 10.1016/j.urology.2013.01.018
71. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, et al. Urodynamics and safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2013;190(4):1320–1327. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.062
72. Neurogennaya disfunktsiya nizhnikh mochevyvodyashchikh putei. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2020 [cited 2023 Sept 12]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2.
73. Haab F. Chapter 1: The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2014;33(Suppl 3):S2–S5. DOI: 10.1002/nau.2263
74. Kuzmin IV. Dysfunctions of the lower urinary tract in patients with multiple sclerosis. Pathogenesis, symptomatics, diagnosis. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(2):145–156. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved529654
75. Mehnert U, Chartier-Kastler E, de Wachter S, et al. The management of urine storage dysfunction in the neurological patient. *SN Compr Clin Med*. 2019;(1):160–182. DOI: 10.1007/s42399-018-0005-8
76. Tibaek S, Gard G, Klarskov P, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a cross-sectional, clinical survey. *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(8):763–771. DOI: 10.1002/nau.20605
77. Quarto G, Autorino R, Gallo A, et al. Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(2):189–194. DOI: 10.1007/s00192-006-0131-9
78. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord*. 2013;51(6):432–441. DOI: 10.1038/sc.2013.19
79. Amarengo G, Sutory M, Zachoval R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *NeuroUrol Urodyn*. 2017;36(2):414–421. DOI: 10.1002/nau.22945
80. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al; Guideline of European Urological Association. *Neuro-Urology*. 2023 [cited: 2023 Sept 02]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>.
81. Krivoborodov GG, Kuzmin IV, Romikh VV. Abobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Urologija*. 2023;2:122–129. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2023.2.122-12
82. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR Jr. The M2 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. DOI: 10.1152/ajpregu.00391.2003
83. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(2):167–174. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x
84. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clin Gerontol*. 2021;27(11–12):21–34. (In Russ.) DOI: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
85. Wollner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016;54(1):78–82. DOI: 10.1038/sc.2015.195
86. 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. DOI: 10.1007/s00345-002-0301-4
87. Pranovich AA, Satardinova EE, Prashayev KI. Biomarkers of pathological aging of urothelia. *Clinical Gerontology*. 2018;(3–4):8–12. (In Russ.) DOI: 10.26347/1607-2499201803-04008-012
88. Shormanov IS, Solovyov AS, Tyuzikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):241–256. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved70710
89. Shormanov IS, Kulikov SV, Solovyov AS. Features of compensatory and adaptive reactions of the vascular bed of the bladder of elderly and senile men with prostatic hyperplasia. *Urology Reports (St. Petersburg)*. 2022;12(2):127–135 (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved108475
90. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2195–2201. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.00537.x
91. Nakagomi H, Mitsui T, Shimura H, et al. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study). *BMC Urol*. 2022;22(1):40. DOI: 10.1186/s12894-022-00989-7
92. Özcan C, Sancı A, Beyatlı M, et al. The efficiency and safety of mirabegron monotherapy for the treatment of urge incontinence in women aged >80 Years. *Cureus*. 2023;15(1):e33685. DOI: 10.7759/cureus.33685

ОБ АВТОРЕ

Игорь Валентинович Кузьмин, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus Author ID: 56878681300; eLibrary SPIN: 2684-4070; e-mail: kuzminigor@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Igor V. Kuzmin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Urology; address: 6–8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus Author ID: 56878681300; eLibrary SPIN: 2684-4070; e-mail: kuzminigor@mail.ru