

DOI: <https://doi.org/10.17816/uoved660892>

Мирабегрон в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности: фармакологические и клинические аспекты

И.В. Кузьмин

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

АННОТАЦИЯ

Основной причиной нарушения накопительной функции мочевого пузыря у пациентов с нейрогенными дисфункциями нижних мочевыводящих путей является детрузорная гиперактивность, клинически проявляющаяся симптомами гиперактивного мочевого пузыря. В статье приведены данные относительно эпидемиологии, патогенеза, клинического течения и современных подходов к лечению детрузорной гиперактивности у больных неврологического профиля. Подчеркнуто, что важнейшим аспектом клинического течения нейрогенной детрузорной гиперактивности является высокий риск нарушения функции верхних мочевыводящих путей, а снижение угрозы поражения почек — основная задача лечения таких пациентов. Представлены фармакологические и клинические аспекты применения агониста $\beta 3$ -адренорецепторов мирабегрона у пациентов с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований его использования при лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности. Отмечен высокий профиль безопасности препарата. Показано, что механизмы лечебного эффекта мирабегрона при нейрогенной детрузорной гиперактивностью включают снижение тонуса детрузора, торможение спонтанных сокращений миоцитов и уменьшение миогенной и уротелиогенной механосенсорной афферентной активности. Выделены особенности клинического и уродинамического эффектов мирабегрона у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью при разных неврологических заболеваниях — рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, травме спинного мозга. Подчеркнута ведущая роль результатов уродинамического исследования при выборе тактики лечения таких пациентов.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; нейрогенная детрузорная гиперактивность; нейрогенный мочевой пузырь; мирабегрон; агонист $\beta 3$ -адренорецепторов.

Как цитировать

Кузьмин И.В. Мирабегрон в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности: фармакологические и клинические аспекты // Урологические ведомости. 2025. Т. 15, № 1. С. 51–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/uoved660892>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved660892>

Mirabegron in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: pharmacological and clinical aspects

Igor V. Kuzmin

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

ABSTRACT

The main cause of the impaired storage function of the bladder in patients with neurogenic dysfunctions of the lower urinary tract is detrusor overactivity, clinically manifested by symptoms of an overactive bladder. The article presents data on the epidemiology, pathogenesis, clinical course and modern approaches to the treatment of detrusor overactivity in neurological patients. It is emphasized that the most important aspect of the clinical course of neurogenic detrusor overactivity is the high risk of upper urinary tract dysfunction, and reducing the threat of kidney damage is the main goal of treating such patients. Pharmacological and clinical aspects of the use of the β_3 -adrenoreceptor agonist mirabegron in patients with neurogenic bladder dysfunctions are presented. The results of experimental and clinical studies of its use in the treatment of neurogenic detrusor overactivity are presented. A high safety profile of the drug is noted. It is shown that the mechanisms of the therapeutic effect of mirabegron in neurogenic detrusor overactivity include a decrease in detrusor tone, inhibition of spontaneous myocyte contractions, and a decrease in myogenic and urotheliogenic mechanosensory afferent activity. The features of the clinical and urodynamic effects of mirabegron in patients with neurogenic detrusor overactivity in various neurological diseases — multiple sclerosis, Parkinson's disease, spinal cord injury — are highlighted. The leading role of the results of urodynamic research in choosing the treatment tactics for patients with neurogenic detrusor overactivity is emphasized.

Keywords: overactive bladder; neurogenic detrusor overactivity; neurogenic bladder; mirabegron; β_3 -adrenoreceptor agonists.

To cite this article

Kuzmin IV. Mirabegron in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: pharmacological and clinical aspects. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2025;15(1):51–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved660892>

Received: 24.02.2025

Accepted: 05.03.2025

Published online: 31.03.2025

ВВЕДЕНИЕ

К нейрогенным дисфункциям нижних мочевыводящих путей (НДНМП) относят нарушение накопления мочи и опорожнения мочевого пузыря, развивающиеся вторично вследствие неврологических заболеваний [1]. Частота НДНМП велика: расстройства мочеиспускания наблюдаются у большинства неврологических больных, а при рассеянном склерозе, *spina bifida* и травме спинного мозга доля таких пациентов достигает 90% [1–4]. В Российской Федерации число больных НДНМП превышает 900 тыс. человек [5]. Значимость НДНМП обусловлена не только их высокой распространенностью и существенным ухудшением качества жизни пациентов, но и риском развития осложнений, непосредственно представляющих опасность для жизни больных [6]. Немаловажным аспектом является экономическая составляющая данной проблемы. Так, в России связанные с НДНМП затраты оцениваются почти в 85 млрд руб. в год [5]. В этой связи поиск новых эффективных методов лечения НДНМП представляет собой не только важную медицинскую, но и значимую социально-экономическую задачу.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОГЕННОЙ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Основная причина нарушения накопительной функции мочевого пузыря у больных НДНМП — детрузорная гиперактивность, характеризующаяся произвольными сокращениями детрузора. Клинически она проявляется симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) — императивными позывами на мочеиспускание с ургентным недержанием мочи или без него, обычно с учащением дневного и/или ночного мочеиспускания [7]. Ургентное недержание мочи наблюдается более чем у половины больных нейрогенной детрузорной гиперактивностью [8]. Наличие симптомов ГМП, и в первую очередь ургентного недержания мочи, крайне негативно влияет на качество жизни больных [9]. Установлено, что нейрогенная ГМП оказывает более выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, чем идиопатическая форма заболевания [10].

Нейрогенная детрузорная гиперактивность развивается чаще всего у пациентов с супрасакральными поражениями центральной нервной системы (ЦНС) [6]. Так, при спинальной травме ее выявляют у 65% больных с поражением цервикального, у 78% — торакального и у 49% — поясничного отделов спинного мозга [11].

Важнейший аспект клинического течения НДНМП вообще и нейрогенной детрузорной гиперактивности в частности состоит в высоком риске развития осложнений, среди которых наибольшее значение имеет нарушение функции верхних мочевыводящих путей. Именно снижение угрозы поражения почек является первоочередной задачей лечебных мероприятий у таких больных [1, 6].

Установлено, что основную опасность для верхних мочевыводящих путей представляет повышение внутривентрикулярного давления, в связи с чем лечение должно быть направлено на его снижение до безопасного уровня [6]. Величина последнего показателя является предметом обсуждений. В качестве факторов риска поражения почек при НДНМП рассматривают величину максимального детрузорного давления (P_{detmax}) в фазу наполнения и детрузорного давления в точке утечки мочи более 40 см H_2O , P_{detmax} в фазу опорожнения более 80 см H_2O у мужчин и 60 см H_2O у женщин, снижение растяжимости мочевого пузыря менее 20 мл/см H_2O , уменьшение максимальной цистометрической емкости менее 200 мл и увеличение объема остаточной мочи более 100 мл или свыше 30% от функциональной емкости мочевого пузыря [12, 13]. Наибольший риск развития осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей — у пациентов с сочетанием детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии, при котором наблюдается наиболее высокое детрузорное давление.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОГЕННОЙ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Лечебные мероприятия у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и ГМП разделяют на несколько направлений: консервативное, малоинвазивное хирургическое и оперативное. В основе консервативного лечения лежит фармакотерапия, которую назначают одновременно с немедикаментозными методами [6]. К последним относятся поведенческая терапия (коррекция питьевого режима, в том числе смещение основного объема потребляемой жидкости на первую половину дня при выраженной ноктурии, ограничение потребления продуктов, обладающих мочегонным эффектом и др.) и тренировка мышц тазового дна. Эффект последних обусловлен торможением активности детрузора во время сокращения тазовых мышц [14]. Необходимо отметить, что значительное число неврологических больных не в состоянии корректно выполнять эти упражнения.

Ведущая роль в **медикаментозной терапии** нейрогенного ГМП принадлежит лекарственным средствам, обладающим антихолинергическим эффектом [15–18]. Первым препаратом этого класса, специально разработанным для лечения ГМП, был оксибутирин. Его используют в течение уже 50 лет — с 1975 г. В дальнейшем появились и другие М-холиноблокаторы, нашедшие широкое применение в клинической практике, — толтеродин, солифенацин, троспия хлорид, фезотеродин, различающиеся фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, клинической эффективностью и профилем безопасности [16]. Действие антихолинергических препаратов направлено как на клиническое улучшение, так и на нормализацию уродинамических показателей [15, 16]. Известно, что сокращения детрузора опосредуются

М-холинорецепторами, блокирование которых препятствует их активации ацетилхолином, что приводит к снижению сократительной активности миоцитов [15]. В мочевом пузыре присутствуют два из пяти идентифицированных субтипов М-холинорецепторов — М2 и М3 в соотношении 4:1 [19]. У здоровых и у пациентов с идиопатическими дисфункциями мочевых путей сокращения детрузора опосредуются М3-холинорецепторами. При НДНМП наблюдается увеличение плотности и, что более важно, изменение функции М2-холинорецепторов, которые оказываются непосредственно вовлеченными в процесс сокращения мочевого пузыря вместе с М3-рецепторами [20]. Таким образом, количество обеспечивающих сокращения детрузора М-холинорецепторов значительно возрастает, что объясняет недостаточную эффективность стандартных доз антимускариновых препаратов у пациентов с НДНМП. Вследствие этого таким больным рекомендуют большие дозы М-холиноблокаторов, а также назначение комбинации двух препаратов этой группы, что неминуемо приводит к повышению частоты и тяжести побочных эффектов и зачастую к прекращению лечения [6].

Для больных НДНМП особое значение имеет способность антимускариновых препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать побочные действия со стороны ЦНС, в частности, когнитивные и эмоциональные нарушения [21, 22]. Другая важная проблема, возникающая при назначении М-холиноблокаторов, — это чрезмерное снижение сократительной функции детрузора в фазу опорожнения, что может привести к ухудшению оттока мочи из мочевого пузыря вплоть до задержки мочеиспускания. Поэтому антихолинергическую терапию рекомендуют начинать с низких доз препаратов с их постепенным повышением при удовлетворительной переносимости лечения с обязательным контролем объема остаточной мочи [23, 24]. Это особенно важно у больных с сочетанием детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии как причины инфравезикальной обструкции. Медикаментозная терапия НДНМП длительная, в ряде случаев необходим пожизненный прием лекарственных препаратов. Однако недостаточная эффективность М-холиноблокаторов в обычных дозах и снижение профиля безопасности при увеличении дозы определяют относительно низкую приверженность пациентов с нейрогенным ГМП лечению по сравнению с идиопатической формой заболевания. Так, А. Манаск и соавт. [25], анализируя истории болезни 26 922 больных НДНМП, обнаружили, что 38% пациентов отказались от антихолинергической терапии уже в течение первого года после ее начала [25]. При недостаточной эффективности, неудовлетворительной переносимости или наличии противопоказаний к медикаментозной терапии переходят к следующей линии лечения — малоинвазивным хирургическим методам, основным из которых является ботулинотерапия [26]. Важно отметить, что у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, в отличие

от идиопатической, неэффективность терапии определяется прежде всего уродинамическими, а не клиническими критериями, и в первую очередь степенью снижения детрузорного давления [6].

МИРАБЕГРОН В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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 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 2015 г. зарегистрирован в Российской Федерации.

Многочисленные доклинические и клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность мирабегрона при лечении ГМП [27, 28], вследствие чего он был включен в отечественные и зарубежные клинические рекомендации [29, 30]. Важным достоинством препарата оказался высокий профиль безопасности, что связано с его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Мирабегрон быстро всасывается после перорального приема, примерно 71% активного вещества связывается с белками плазмы, время достижения максимальной концентрации в крови составляет 3–4 ч [31]. Препарат не вызывает побочных эффектов, характерных для М-холиноблокаторов, вследствие чего именно он может быть рекомендован для инициальной терапии ГМП пациентам с повышенной антихолинергической нагрузкой, нарушением когнитивной функции, а также больным пожилого возраста [29, 30]. Мирабегрон также применяют у пациентов с ненейрогенным ГМП при недостаточной эффективности М-холиноблокаторов [29, 30]. Так, по данным С.-Н. Liao и Н.-С. Kuo [32], назначение мирабегрона способствовало улучшению симптоматики у 57,1% пациентов с ГМП, рефрактерным к антихолинергической терапии [32].

Проведенные исследования показали обоснованность использования мирабегрона у пациентов с ГМП не только с клинической, но и с экономической точки зрения [33]. Это обусловлено его эффективностью и хорошей переносимостью с минимальными затратами на купирование возникающих негативных проявлений [34].

МЕХАНИЗМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МИРАБЕГРОНА

Лечебный эффект мирабегрона обусловлен активацией β3-адренорецепторов в мочевом пузыре, что вызывает расслабление детрузора и снижение активности

афферентных нервов. β 3-Адренорецепторы, составляющие 97% всех β -адренорецепторов мочевого пузыря, были идентифицированы в детрузоре в конце 1990-х годов, тогда же было установлено, что они опосредуют релаксацию гладкомышечных клеток [35, 36]. Стимуляция β 3-адренорецепторов активирует фермент аденилатциклазу и катализирует преобразование аденозинтрифосфата натрия в циклический аденозинмонофосфат, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и расслаблению миоцитов детрузора [37].

В фазу наполнения цикла мочеиспускания в гладкомышечных клетках детрузора наблюдается спонтанная активность, которая, по-видимому, инициируется их растяжением. В норме эти спонтанные сокращения подавляются со стороны нервной системы, однако при снижении торможения они могут быть причиной как усиления афферентной активности мочевого пузыря, так и развития детрузорной гиперактивности [38]. Именно такая ситуация наблюдается при заболеваниях ЦНС, когда возможность ингибировать эту спонтанную активность снижается или полностью утрачивается. Выявленную способность агонистов β 3-адренорецепторов тормозить сократительную активность детрузора в фазу наполнения можно рассматривать как механизм его лечебного эффекта у таких пациентов [39]. Таким образом, мирабегрон, подавляя спонтанную миогенную активность мочевого пузыря, снижает и его механосенсорную афферентную активность.

В стенке мочевого пузыря β 3-адренорецепторы были идентифицированы помимо миоцитов также в уротелии, интерстициальных клетках Кахалы, А β - и С-нервных волокнах и кровеносных сосудах (рис. 1) [40]. Полагают, что активация расположенных вне миоцитов β 3-адренорецепторов способствует уменьшению афферентной активности мочевого пузыря [38, 41].

Высказана точка зрения, что эффект агонистов β 3-адренорецепторов при детрузорной гиперактивности обусловлен в большей степени торможением высвобождения ацетилхолина в парасимпатических холинергических

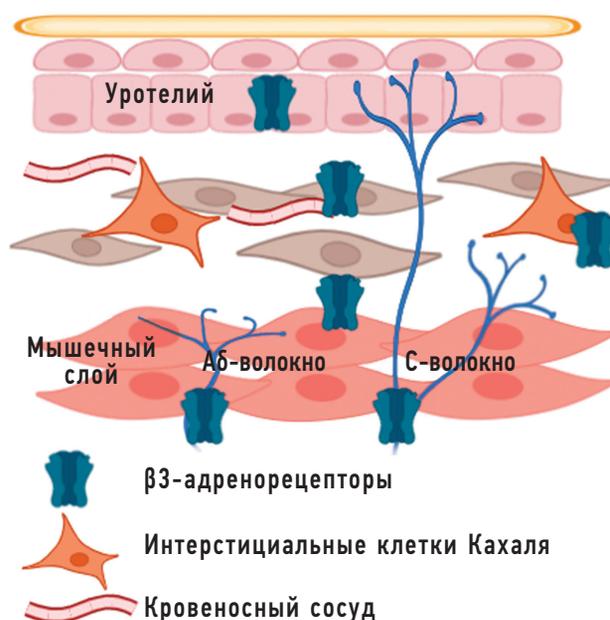


Рис. 1. Локализация β 3-адренорецепторов в стенке мочевого пузыря.

Fig. 1. Localization of β 3-adrenoceptors in the bladder wall.

нервных окончаниях, чем прямой релаксацией гладких мышц мочевого пузыря [42, 43]. Согласно этой гипотезе, агонисты β 3-адренорецепторов преимущественно подавляют патологически повышенный холинергический тонус детрузора во время наполнения мочевого пузыря по сравнению с физиологическим сокращением детрузора во время опорожнения. Это обстоятельство имеет важное клиническое значение, поскольку может объяснить влияние мирабегрона только на сократительную активность в фазу наполнения без ухудшения эвакуаторной функции мочевого пузыря.

Предполагаемые механизмы лечебного эффекта агонистов β 3-адренорецепторов у пациентов с детрузорной гиперактивностью и ГМП представлены на рис. 2 и включают расслабление детрузора, приводящее

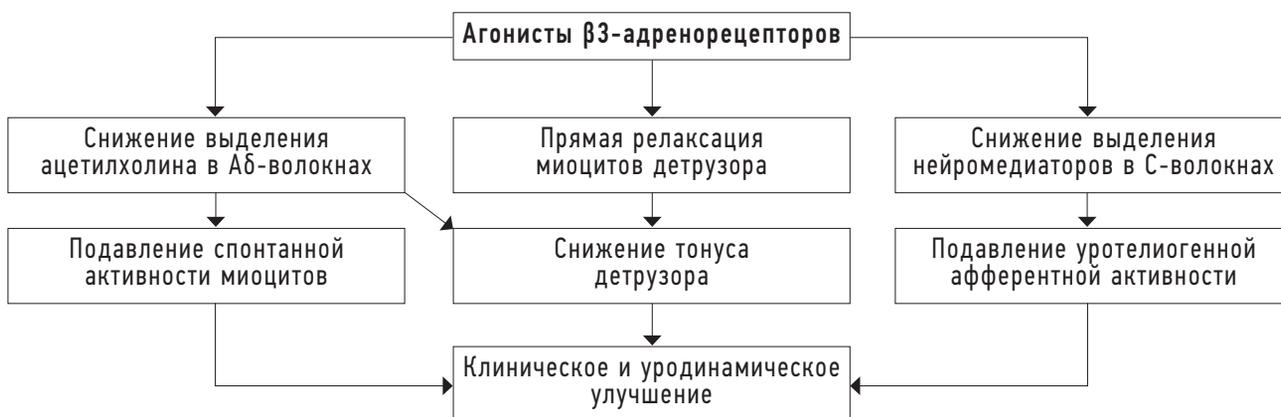


Рис. 2. Механизм лечебного эффекта агонистов β 3-адренорецепторов у пациентов с детрузорной гиперактивностью и гиперактивным мочевым пузырем.

Fig. 2. Mechanism of the therapeutic effect of β 3-adrenoceptor agonists in patients with detrusor overactivity and overactive bladder.

к снижению тонуса мочевого пузыря, торможение спонтанных сокращений миоцитов и снижение миогенной и уротелиогенной механосенсорной афферентной активности [44].

МИРАБЕГРОН В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОГЕННЫХ ДИСФУНКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Возможность использования мирабегрона у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания является предметом значительного числа исследований и дискуссий. В основном обсуждаются вопросы эффективности агонистов $\beta 3$ -адренорецепторов у данной категории больных, поскольку их высокий профиль безопасности сомнению не подлежит и доказан результатами многочисленных исследований. Важным потенциальным преимуществом агонистов $\beta 3$ -адренорецепторов над М-холиноблокаторами является реализация своего эффекта только в фазу наполнения цикла мочеиспускания без ухудшения оттока мочи из мочевого пузыря. Это преимущество мирабегрона широко используется при лечении пациентов с ненейрогенным ГМП и инфравезикальной обструкцией [45].

Результаты экспериментальных исследований

Уже первые экспериментальные исследования показали, что агонисты $\beta 3$ -адренорецепторов способны увеличивать функциональную емкость мочевого пузыря, не снижая при этом внутрипузырное давление во время мочеиспускания и не увеличивая объем остаточной мочи [46]. Таким образом, активация $\beta 3$ -адренорецепторов приводила к расслаблению мочевого пузыря во время фазы наполнения цикла мочеиспускания без влияния на фазу опорожнения. Исследование эффектов агонистов $\beta 3$ -адренорецепторов на экспериментальных моделях нейрогенной детрузорной гиперактивности показало, что они дозозависимо повышают емкость мочевого пузыря, не увеличивая при этом объем остаточной мочи [35, 46]. При детрузорной гиперактивности, вызванной повреждением спинного мозга, агонисты $\beta 3$ -адренорецепторов увеличивали интервалы между произвольными сокращениями детрузора и уменьшали их количество, существенно не снижая, однако, амплитуду самих сокращений [47, 48]. Эффективность комбинации М-холиноблокатора и агониста $\beta 3$ -адренорецепторов при лечении экспериментальной нейрогенной детрузорной гиперактивности была выше, чем эффективность каждого из этих препаратов по отдельности [48].

Клиническая оценка эффективности мирабегрона в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности

Накопленный к настоящему времени опыт лечения мирабегроном пациентов с НДНМП обобщен в нескольких систематических обзорах и метаанализах [49–51]. Первое подобное исследование провели E. El Helou и соавт. [49], которые проанализировали результаты лечения

302 пациентов с нейрогенным ГМП в 7 исследованиях, из которых только 2 имели дизайн рандомизированных клинических исследований (РКИ). Всем пациентам ранее проводилась антихолинергическая терапия, отмененная из-за низкой эффективности или плохой переносимости. Авторы отметили высокий профиль безопасности мирабегрона, улучшение клинической симптоматики, а также повышение максимальной цистометрической емкости и растяжимости мочевого пузыря, что позволило сделать вывод об эффективности мирабегрона как препарата второй линии лечения нейрогенной ГМП при безуспешности предшествующей антихолинергической терапии [49]. В другом обзоре, M.M. Elkhatab и соавт. [50], обобщены результаты 6 РКИ, в которых сравнивали эффективность и безопасность мирабегрона с плацебо и антимускариновыми препаратами. Отмечена хорошая переносимость мирабегрона, но при этом эффективность лечения была недостаточна. Необходимо отметить, что сами авторы признают ограниченность своего исследования из-за разнородной популяции больных и разных критериев оценки успешности терапии. К более положительным для мирабегрона выводам пришли Z. Zhou и соавт. [51], проанализировавшие результаты практически всех проведенных к настоящему времени 23 РКИ, в которые были включены 1697 пациентов с НДНМП. Авторы сделали вывод, что мирабегрон оказывает положительное влияние как на клинические, так и на определенные уродинамические показатели. На фоне лечения мирабегроном отмечалось достоверное снижение частоты мочеиспусканий и числа эпизодов недержания мочи, улучшение качества жизни пациентов, увеличение объема наполнения мочевого пузыря к первому произвольному сокращению детрузора и повышение растяжимости мочевого пузыря. При этом, однако, в отличие от М-холиноблокаторов, препарат не снижал P_{detmax} в фазу наполнения. Переносимость мирабегрона была достоверно лучше антихолинергических препаратов, не было отмечено увеличения объема остаточной мочи, не повышалась частота задержки мочеиспускания.

Нейрогенная детрузорная гиперактивность развивается при различных заболеваниях ЦНС — рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, спинальной травме, цереброваскулярных болезнях и др. Выраженность клинических и уродинамических нарушений существенно зависит от уровня, степени и характера поражения ЦНС и очевидно будет различной при разных причинах развития НДНМП. Следовательно, вероятно, режимы лечения и его эффективность также будут разной. В этой связи представляется целесообразным рассмотреть клиническую и уродинамическую эффективность мирабегрона в зависимости от причины развития НДНМП.

Мирабегрон в лечении НДНМП у пациентов с рассеянным склерозом

Проведенные исследования показали клиническую эффективность мирабегрона у больных рассеянным

склерозом. В.М. Brucker и соавт. [52] отметили, что применение мирабегрона не уступает солифенацину в отношении купирования симптомов ГМП. В рандомизированном исследовании, проведенном I. Glykas и соавт. [53], также не отмечено достоверной разницы в степени снижения симптомов нейрогенной ГМП и улучшении качества жизни между мирабегроном и антихолинергическими препаратами, при этом отмечена существенно лучшая переносимость агониста β_3 -адренорецепторов.

Результаты лечения 22 пациентов с нейрогенной ГМП вследствие рассеянного склероза привели S.E. Mut и соавт. [54]. Инициальная терапия заключалась в приеме 10 мг солифенацина в течение 4 нед. Дополнительно мирабегрон назначали 11 пациентам, у которых эффект был недостаточным. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечено значимое снижение симптоматики ГМП. Авторы делают вывод, что комбинированное лечение эффективнее применения М-холиноблокатора в монорежиме у данной категории больных. A. Zachariou и соавт. [55] наблюдали достоверное клиническое улучшение при использовании комбинации мирабегрона и десмопрессина, что проявлялось снижением числа мочеиспусканий и числа императивных позывов, а также эпизодов недержания мочи. Отмечено увеличение среднего объема мочеиспускания с 104 до 189 мл ($p < 0,01$).

Результаты проведенных исследований назначения мирабегрона в качестве препарата второй линии представил в систематическом обзоре Y. Akkos, в котором были сделаны выводы, что при нейрогенной детрузорной гиперактивности вследствие рассеянного склероза клиническая эффективность мирабегрона не уступала антихолинергическим препаратам, а переносимость была существенно лучше [56].

Мирабегрон в лечении НДНМП у пациентов с болезнью Паркинсона

В нескольких исследованиях изучали эффективность мирабегрона у пациентов с нейрогенной ГМП и болезнью Паркинсона. В 2018 г. В. Peyronnet и соавт. [57] опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата у данной категории больных, причем у более чем половины из них эффект сохранялся и после прекращения лечения. М. Gubbiotti и соавт. [58] назначали мирабегрон 30 пациентам с болезнью Паркинсона, осложненной ГМП с ургентным недержанием мочи, рефрактерными к М-холиноблокаторам. У большинства больных лечение было успешным, а у 7 (23,3%) пациентов недержание мочи прекратилось. Авторы отметили хорошую переносимость лечения.

В 2021 г. опубликованы результаты первого рандомизированного, плацебоконтролируемого, многоцентрового исследования эффективности и безопасности мирабегрона в лечении симптомов ГМП у пациентов с болезнью Паркинсона. Всего в исследовании приняли участие

136 больных, из которых 117 были рандомизированы [59]. Мирабегрон назначали по 50 мг однократно в сутки, продолжительность лечения составляла 12 нед. Эффективность мирабегрона была достоверно выше, чем плацебо. Нежелательные явления наблюдались у 23,1% пациентов основной группы, в подавляющем большинстве случаев были легкой степени и только менее чем в половине случаев были связаны с лечением. К подобным выводам пришли также М. Moussa и соавт. [60], проведя РКИ с участием 110 пациентов с болезнью Паркинсона и отметив высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость мирабегрона при лечении ГМП. Хорошие результаты были достигнуты при назначении мирабегрона в сочетании с упражнениями для мышц тазового дна [61]. В. Cheng и соавт. [62] провели систематический обзор и метаанализ проведенных ранее РКИ и также подтвердили высокую эффективность мирабегрона в лечении нейрогенной ГМП у пациентов с болезнью Паркинсона.

Мирабегрон в лечении НДНМП у пациентов с травмой спинного мозга

Первое сообщение о применении мирабегрона у пациентов со спинальной травмой и нейрогенной детрузорной гиперактивностью относится к 2016 г., когда J. Wöllner и J. Pannek опубликовали результаты анализа историй болезни 15 пациентов, которым назначали мирабегрон. Авторы отметили как клиническое (снижение частоты мочеиспускания и ургентного недержания мочи), так и уродинамическое улучшение. По сравнению с исходными данными после проведенной терапии повысилась емкость мочевого пузыря с 365 до 419 мл, отмечено снижение P_{detmax} в фазу наполнения с 45,8 до 30 см H_2O , увеличилась растяжимость мочевого пузыря с 28 до 45 мл/см H_2O . При этом авторы сами указали на ограниченность своего исследования из-за малого числа больных и его ретроспективного характера [63].

В 2018 г. были опубликованы результаты двух плацебо-контролируемых РКИ, посвященных оценке эффективности применения мирабегрона у пациентов с травмой спинного мозга и детрузорной гиперактивностью [64, 65]. В исследовании В. Welk и соавт. [64] было выявлено снижение выраженности клинической симптоматики при назначении мирабегрона по сравнению с плацебо, однако не отмечено улучшения уродинамических показателей — максимальной цистометрической емкости, объема наполнения мочевого пузыря при появлении первого непроизвольного сокращения и P_{detmax} в фазу наполнения. Сходные данные были получены и во втором РКИ. J. Krhut и соавт. [65] наблюдали у пациентов, получавших мирабегрон, существенное клиническое улучшение, однако влияние мирабегрона на уродинамические показатели было не столь явным. Авторы сообщили только об увеличении объема мочевого пузыря при первом непроизвольном сокращении и повышении растяжимости мочевого пузыря, однако не было отмечено улучшения таких важных

показателей, как максимальная цистометрическая емкость и P_{detmax} .

Об уменьшении выраженности клинической симптоматики у пациентов с травмой спинного мозга и нейрогенной детрузорной гиперактивностью свидетельствуют результаты исследований, проведенных М. Trbovich и соавт. [66] и Р. Vasudeva и соавт. [67]. Результаты последнего исследования указывают на влияние мирабегрона также и на уродинамические показатели. Авторы обнаружили увеличение максимальной цистометрической емкости и снижение P_{detmax} в фазу наполнения, при этом было подчеркнuto, что хотя величина P_{detmax} после лечения мирабегроном и снизилась в среднем с 54 до 41 см H_2O , у большинства пациентов она находилась выше безопасного порога (40 см H_2O) и риск поражения верхних мочевыводящих путей сохранялся.

В 2022 г. У. Аккос опубликовал систематический обзор, в котором обобщил результаты 11 исследований, в которые было включено в общей сложности 488 пациентов с детрузорной гиперактивностью вследствие спинальной травмы и рассеянного склероза [56]. Продолжительность лечения мирабегроном варьировала от 4 нед. до 12 мес., а сам препарат назначали в качестве терапии второй линии после М-холиноблокаторов. Было отмечено, что у пациентов с травмой спинного мозга мирабегрон способствует снижению выраженности клинической симптоматики. В двух РКИ, в которых проводили уродинамическую оценку результатов лечения, значимого улучшения получено не было. Автор сделал вывод, что применение мирабегрона у пациентов с травмой спинного мозга может быть клинически эффективно, однако не оказывает влияния на уродинамические показатели. Отмечено также, что результаты применения мирабегрона у пациентов с детрузорной гиперактивностью вследствие спинальной травмы уступают результатам его использования у больных рассеянным склерозом. При этом автор указал на хорошую переносимость лечения мирабегроном [56].

Уродинамическая эффективность мирабегрона у пациентов со спинальной травмой и детрузорной гиперактивностью оказалась значительно выше при его сочетанном применении с антихолинергическими препаратами. Об этом свидетельствуют результаты исследований S.-H. Nap и соавт. [68], J. Krebs и соавт. [69], в которых показано, что комбинированное лечение приводит к снижению P_{detmax} в фазу наполнения, повышению максимальной цистометрической емкости и растяжимости мочевого пузыря.

Таким образом, результаты применения мирабегрона у пациентов с травмой спинного мозга и детрузорной гиперактивностью носят противоречивый характер. С одной стороны, отмечается клиническое улучшение, уменьшение частоты мочеиспусканий и выраженности недержания мочи, хорошая переносимость лечения. С другой стороны, отсутствует значимое влияние на наиболее важные уродинамические показатели, определяющие риск поражения верхних мочевыводящих путей.

Мирабегрон в лечении НДНМП у детей

Результаты применения мирабегрона у детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью демонстрируют как клиническую, так и уродинамическую эффективность. В ретроспективном исследовании J.S. Park и соавт. [70] показано, что назначение мирабегрона пациентам со *spina bifida* в возрасте до 18 лет приводит к снижению выраженности симптомов ГМП, устранению недержания мочи, а также улучшению цистометрических показателей. Мирабегрон оказался эффективным даже у детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, рефрактерной к антимиускариновым препаратам [71–73]. У этой категории пациентов мирабегрон также способствовал значимому уродинамическому улучшению — снижению P_{detmax} в фазу наполнения, повышению цистометрической емкости, увеличению растяжимости мочевого пузыря. Переносимость мирабегрона была хорошей, случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений отмечено не было. Приведенные выше результаты стали основанием для Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрить использование мирабегрона для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности у детей в возрасте 3 лет и старше.

КЛИНИЧЕСКИЕ И УРОДИНАМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОГЕННОЙ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Снижение выраженности клинических проявлений нейрогенной детрузорной гиперактивности в процессе лечения, особенно прекращение недержания мочи, способствует улучшению качества жизни больных. При этом клиническая эффективность часто не сопровождается улучшением уродинамических показателей. Необходимо учитывать, что у пациентов с НДНМП, в отличие от пациентов с идиопатическими формами дисфункций, основным критерием успешности лечения является нормализация уродинамики нижних мочевыводящих путей [6]. Это связано с тем, что именно уродинамические нарушения ведут к поражению почек и развитию почечной недостаточности. Предотвращение этих осложнений у пациентов с НДНМП рассматривается как основная задача при их лечении. Наиболее выраженные нарушения уродинамики наблюдаются у пациентов с травмами спинного мозга и именно у них наибольшая частота осложнений, обусловленных поражением верхних мочевыводящих путей [74]. У пациентов с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, цереброваскулярными заболеваниями риск поражения почек вследствие уродинамических нарушений существенно меньше.

Полученные к настоящему времени данные о результатах применения мирабегрона у пациентов с НДНМП свидетельствуют о его клинической эффективности и хорошей переносимости независимо от неврологического заболевания, лежащего в основе нейрогенной детрузорной гиперактивности. В то же время влияние препарата на уродинамические показатели зависит от характера неврологического поражения. Если у пациентов с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, *spina bifida* уродинамические эффекты мирабегрона относительно благоприятные, то у пациентов, перенесших спинальную травму, ситуация противоположная. Снижение значений P_{detmax} в фазу наполнения до безопасного уровня и нормализация других уродинамических показателей для предотвращения поражения верхних мочевыводящих путей признается основной задачей лечения пациентов с НДНМП. Следует отметить, что ни в одном из исследований у пациентов с НДНМП вследствие спинальной травмы при лечении мирабегроном не было выявлено снижения P_{detmax} , повышение которого является ведущим фактором риска ухудшения функции почек. Мирабегрон в таких случаях не рассматривается в качестве основы фармакотерапии и может назначаться только в комбинации с М-холиноблокатором или ботулинотерапией. В то же время у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, связанной с другими неврологическими заболеваниями (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.), отмечается как клиническая, так и уродинамическая эффективность мирабегрона, и вследствие этого агонист β_3 -адренорецепторов потенциально может рассматриваться как альтернатива М-холиноблокаторам. В этой связи при планировании РКИ необходимо оценивать клиническую и уродинамическую эффективность медикаментозной терапии нейрогенной детрузорной гиперактивности отдельно для пациентов с разными неврологическими заболеваниями. Соответственно в зависимости от причины НДНМП могут отличаться и рекомендации по их лечению. Особенно это относится к больным с травмами спинного мозга.

Причина различий в уродинамической эффективности мирабегрона в зависимости от неврологической причины, вызвавшей детрузорную гиперактивность, неясна. Можно предложить следующую гипотезу. В соответствии с концепцией W.C. de Groat 1997 г., развитие нейрогенной детрузорной гиперактивности может быть обусловлено как снижением торможения активности детрузора в фазу наполнения, так и усилением рефлекса мочеиспускания [75]. Снижение торможения активности детрузора наблюдается при травматических поражениях головного и спинного мозга. К причинам усиления рефлекса мочеиспускания относят аномально увеличенную афферентную активность структур мочевого пузыря [76] и усиление их стимуляции вследствие нейронного ремоделирования [75]. Мирабегрон, являясь агонистом β_3 -адренорецепторов, подавляет миогенную и уротелиогенную афферентную активность,

обусловленную растяжением мочевого пузыря (рис. 2). Клинически это выражается в увеличении интервалов между мочеиспусканиями, снижении их частоты, повышении объема мочеиспускания. В то же время не отмечено снижения под влиянием мирабегрона величины P_{detmax} в фазу наполнения и других показателей, характеризующих сократительную активность детрузора. Можно предположить, что мирабегрон проявляет свой эффект у больных с ГМП и детрузорной гиперактивностью, обусловленными усилением рефлекса мочеиспускания, а не уменьшением торможения тонуса детрузора со стороны ЦНС. К последнему фенотипу относится детрузорная гиперактивность вследствие спинальной травмы, при которой уродинамический эффект мирабегрона наименьший.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мирабегрон — это высокоэффективный препарат для лечения ГМП и детрузорной гиперактивности, обладающий при этом высоким профилем безопасности. При нейрогенных формах этих дисфункций мирабегрон способствует снижению выраженности клинической симптоматики. Результаты проведенных исследований указывают на высокую эффективность препарата при лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, цереброваскулярными заболеваниями, а также у детей. Уродинамические эффекты мирабегрона различаются в зависимости от неврологического заболевания, лежащего в основе детрузорной гиперактивности. Перед началом лечения пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью необходимо выполнить уродинамическое исследование и назначать мирабегрон только в случаях величины P_{detmax} в фазу наполнения в пределах безопасных значений. В иных случаях целесообразно переходить к другому виду лечения. Представляется оправданным проведение отдельных исследований для клинической и уродинамической оценки эффективности мирабегрона в лечении ГМП и нейрогенной детрузорной активности, вызванных разными неврологическими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. И.В. Кузьмин — концепция и дизайн исследования, анализ данных литературы, написание текста статьи. Автор одобрил версию для публикации, а также согласился нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы автор не использовал ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. Автор при создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовал.

ADDITIONAL INFO

Author contributions. I.V. Kuzmin, concept and design of the study, analysis of literature data, writing the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. All-Russian public organization "Russian Society of Urologists". *Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2020. 48 p. (In Russ.)
2. Nikolaev AM, Protoshchak VV, Paronnikov MV, et al. Principles of diagnosis and treatment of post-traumatic neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(4):435–447. doi: 10.17816/uroved630073
3. 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. doi: 10.17816/uroved529654 EDN: GMRFMI
4. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;35:8–16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.10.024
5. Kasyan GR, Dreval RO, Krivoborodov GG, et al. Socio-economic aspects of neurogenic dysfunctions in urology. *Urologiia*. 2020;(5):127–132. doi: 10.18565/urology.2020.5.127-132 EDN: LKMZZH
6. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. *Guideline of European Urological Association*. 2024. Available from: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>
7. Gajewski JB, Schurch B, Hamid R, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourol Urodyn*. 2018;37(3):1152–1161. doi: 10.1002/nau.23397
8. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3–4):146–155. doi: 10.1159/000353274
9. Kuzmin IV. *Pathogenesis, clinical course and treatment of overactive bladder* [dissertation]. Saint Petersburg; 2007. EDN: QECRJB (In Russ.)
10. 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
11. 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
12. Averbeck MA, Madersbacher H. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. *BJU Int*. 2015;115(S6):39–46. doi: 10.1111/bju.13084
13. Kavanagh A, Baverstock R, Campeau L, et al. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance

The author has approved the version for publication and has also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the accuracy and integrity of any part of it are properly considered and addressed.

Funding sources. No funding.

Statement of originality. The author did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Generative AI. Generative AI technologies was not used for this article creation.

of neurogenic lower urinary tract dysfunction — Full text. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(6):E157–E176. doi: 10.5489/cuaj.5912

14. Medina-Polo J, Adot JM, Allué M, et al. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(2):762–770. doi: 10.1002/nau.24276

15. 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

16. Kuzmin IV, Kuzmina SV. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):273–279. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279 EDN: WABDWM

17. Kulchavenya EV, Kholobin DP. Overactive bladder in a complicated patient: which drug to choose? *Urologiia*. 2021;(1):120–125. doi: 10.18565/urology.2021.1.120-12 EDN: XCGKDU

18. Kuzmin IV, Kuzmina SV. Treatment of urinary disorders in patients with multiple sclerosis: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):445–451. doi: 10.26442/20751753.2024.7.202887 EDN: AEIISS

19. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2006;147(S2):S80–87. doi: 10.1038/sj.bjp.0706560

20. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR Sr. 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):R874–880. doi:10.1152/ajpregu.00391.2003

21. 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

22. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clinical Gerontology*. 2021;27(11–12):21–34. doi: 10.26347/1607-2499202111-12021-034 EDN: ZHMMTR

23. Andretta E, Finazzi Agrò E, Calabrese M, et al. Antimuscarinics for neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis: real-life data. *Ther Adv Urol*. 2022;14:17562872221122484. doi: 10.1177/17562872221122484

24. Kuzmin IV. Personalized approach to pharmacotherapy of overactive bladder. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(3):267–282. doi: 10.17816/uroved569404 EDN: XJVYUG

25. Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in

- a US claims database. *Neurol Urodyn.* 2011;30(3):395–401. doi: 10.1002/nau.21003
26. Krivorodov GG, Kuzmin IV, Romikh VV. Abobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Urologija.* 2023;(2):122–129. doi: 10.18565/urology.2023.2.122-129 EDN: CBOGMK
27. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck 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
28. 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
29. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, All-Russian Public Organization «Russian Society of Urologists», All-Russian Public Organization “Russian Association of Gerontologists and Geriatricians”. *Urinary incontinence. clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation.* 2024. (In Russ.)
30. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, et al. *Management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms (LUTS).* EAU Guideline. European Association of Urology; 2024. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts>
31. Krauwinkel W, Dickinson J, Schaddelee M, et al. The effect of mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist, on the pharmacokinetics of CYP2D6 substrates desipramine and metoprolol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;39(1):43–52. doi: 10.1007/s13318-013-0133-1
32. Liao C-H, Kuo H-C. 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.000000000000496238
33. Dyakov IN, Kasyan GR. Pharmacoeconomic feasibility of using Mirabegron in patients with overactive bladder. *Good Clinical Practice.* 2021;(1):35–45. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-35-45 EDN: EESOPZ
34. Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, Balykina YuE. Pharmacoeconomic analysis of using Mirabegron to treat overactive bladder in the setting of the Russian Federation health care. *Urologija.* 2016;(1):32–39. EDN: VTRFFH
35. Fujimura T, Tamura K, Tsutsumi T, et al. Expression and possible functional role of the β_3 -adrenoceptor in human and rat detrusor muscle. *J Urol.* 1999;161(2):680–685. doi: 10.1016/S0022-5347(01)61994-3
36. Takeda M, Obara K, Mizusawa T, et al. Evidence for β_3 -adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288(3):1367–1373. doi: 10.1016/S0022-3565(24)38094-2
37. Andersson K-E, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935–986. doi: 10.1152/physrev.00038.2003
38. Aizawa N, Ichihara K, Fukuhara H, et al. Characteristics of the mechanosensitive bladder afferent activities in relation with microcontractions in male rats with bladder outlet obstruction. *Sci Rep.* 2017;7(1):7646. doi: 10.1038/s41598-017-07898-y
39. Igawa Y, Aizawa N, Michel MC. β_3 -Adrenoceptors in the normal and diseased urinary bladder — What are the open questions? *Br J Pharmacol.* 2019;176(14):2525–2538. doi: 10.1111/bph.14658
40. Michel MC, Korstanje C. β_3 -Adrenoceptor agonists for overactive bladder syndrome: Role of translational pharmacology in a repositioning clinical drug development project. *Pharmacol Ther.* 2016;159:66–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.007
41. Okeke K, Angers S, Bouvier M, Michel MC. Agonist-induced desensitisation of β_3 -adrenoceptors: Where, when, and how? *Br J Pharmacol.* 2019;176(14):2539–2558. doi: 10.1111/bph.14633
42. D’Agostino G, Maria Condino A, Calvi P. Involvement of β_3 -adrenoceptors in the inhibitory control of cholinergic activity in human bladder: Direct evidence by $[(3)H]$ -acetylcholine release experiments in the isolated detrusor. *Eur J Pharmacol.* 2015;758:115–122. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.074
43. Coelho A, Antunes-Lopes T, Gillespie J, Cruz F. Beta-3 adrenergic receptor is expressed in acetylcholine-containing nerve fibers of the human urinary bladder: An immunohistochemical study. *Neurol Urodyn.* 2017;36(8):1972–1980. doi: 10.1002/nau.23224
44. Kwon J, Kim DY, Cho KJ, et al. Pathophysiology of overactive bladder and pharmacologic treatments including β_3 -adrenoceptor agonists — basic research perspectives. *Int Neurol J.* 2024;28(S1):S2–33. doi: 10.5213/inj.2448002.001
45. 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
46. Kaidoh K, Igawa Y, Takeda H, et al. Effects of selective β_2 and β_3 -adrenoceptor agonists on detrusor hyperreflexia in conscious cerebral infarcted rats. *J Urol.* 2002;168(3):1247–1252. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64634-4
47. Beauval JB, Guilloteau V, Cappellini M, et al. Comparison of the effects of β_3 -adrenoceptor agonism on urinary bladder function in conscious, anesthetized, and spinal cord injured rats. *Neurol Urodyn.* 2015;34(6):578–585. doi: 10.1002/nau.22629
48. Wada N, Shimizu T, Takai S, et al. Combinational effects of muscarinic receptor inhibition and β_3 -adrenoceptor stimulation on neurogenic bladder dysfunction in rats with spinal cord injury. *Neurol Urodyn.* 2017;36(4):1039–1045. doi: 10.1002/nau.23066
49. El Helou E, Labaki C, Chebel R, et al. The use of mirabegron in neurogenic bladder: a systematic review. *World J Urol.* 2020;38(10):2435–2442. doi: 10.1007/s00345-019-03040-x
50. Elkhatab MM, Alqahtani AM, Kim MH, et al. Safety and efficacy of β_3 -adrenergic agonists in treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol.* 2024;65(3):217–229. doi: 10.4111/icu.20230271
51. Zhou Z, Wang X, Li X, Liao L. Detrusor relaxing agents for neurogenic detrusor overactivity: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *BJU Int.* 2024;133(1):25–33. doi: 10.1111/bju
52. Brucker BM, Jericevic D, Rude T, et al. Mirabegron versus solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder symptoms: A prospective comparative nonrandomized study. *Urology.* 2020;145:94–99. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.008
53. Glykas I, Fragkouli C, Mitsikostas DD, et al. β_3 agonists or anticholinergics in the treatment of the lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis? — A randomized study. *World J Urol.* 2021;39(8):3049–3056. doi: 10.1007/s00345-020-03555-8

54. Mut SE, Selcuk F, İncirli SU, Delibas S. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy after failure with solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: A pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2024;47(4):109–112. doi: 10.1097/WNF.0000000000000596
55. Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol*. 2017;24(6):9107–9113.
56. Akkoc Y. Efficacy and safety of mirabegron for treatment of neurogenic detrusor overactivity in adults with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review. *Spinal Cord*. 2022;60(10):854–861. doi: 10.1038/s41393-022-00853-3
57. Peyronnet B, Vurture G, Palma J-A, et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;57:22–26. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.005
58. Gubbiotti M, Conte A, Di Stasi SM, et al. Feasibility of mirabegron in the treatment of overactive bladder in patients affected by Parkinson's disease: A pilot study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419843458. doi: 10.1177/1756286419843458
59. Cho SY, Jeong SJ, Lee S, et al. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi study). *NeuroUrol Urodyn*. 2021;40(1):286–294. doi: 10.1002/nau.24552
60. Moussa M, Chakra MA, Dabboucy B, et al. The safety and effectiveness of Mirabegron in Parkinson's disease patients with overactive bladder: a randomized controlled trial. *Scand J Urol*. 2022;56(1):66–72. doi: 10.1080/21681805.2021.1990994
61. Madan A, Brown T, Ray S, et al. A novel trial of Mirabegron and behavioral modification including pelvic floor exercise for overactive bladder in Parkinson's disease (MAESTRO). *Cureus*. 2022;14(11):e31818. doi: 10.7759/cureus.31818
62. Cheng B, Huang S, Huang Q, et al. The efficacy and safety of medication for treating overactive bladder in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis and systematic review of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Urogynecol J*. 2023;34(9):2207–2216. doi: 10.1007/s00192-023-05528-y
63. Wöllner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new β -3 agonist (Mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016;54(1):78–82. doi: 10.1038/sc.2015.195
64. Welk B, Hickling D, McKibbin M, et al. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of Mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(8):2810–2817. doi: 10.1002/nau.23774
65. Krhut J, Borovička V, Bílková K, et al. Efficacy and safety of Mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity — Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(7):2226–2233. doi: 10.1002/nau.23566
66. Trbovich M, Romo T, Polk M, et al. The treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with spinal cord injury: An open label, pilot study of anticholinergic agent vs. Mirabegron to evaluate cognitive impact and efficacy. *Spinal Cord Ser Cases*. 2021;7(1):50. doi: 10.1038/s41394-021-00413-6
67. Vasudeva P, Prasad V, Yadav S, et al. Efficacy and safety of Mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity resulting from traumatic spinal cord injury: A prospective study. *NeuroUrol Urodyn*. 2021;40(2):666–671. doi: 10.1002/nau.24604
68. Han S-H, Cho IK, Jung JH, et al. Long-term efficacy of Mirabegron add-on therapy to antimuscarinic agents in patients with spinal cord injury. *Ann Rehabil Med*. 2019;43(1):54–61. doi: 10.5535/arm.2019.43.1.54
69. Krebs J, Pannek J, Rademacher F, Wöllner J. Real-world effects of Mirabegron in patients with chronic neurogenic detrusor overactivity — A retrospective cohort study. *Res Rep Urol*. 2020;12:187–192. doi: 10.2147/RRU.S253713
70. Park JS, Lee YS, Lee CN, et al. Efficacy and safety of Mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, for treating neurogenic bladder in pediatric patients with spina bifida: a retrospective pilot study. *World J Urol*. 2019;37(8):1665–1670. doi: 10.1007/s00345-018-2576-0
71. Sager C, Sanmartino M, Burek C, et al. Efficacy and safety of Mirabegron as adjuvant treatment in children with refractory neurogenic bladder dysfunction. *J Pediatr Urol*. 2020;16(5):655.e1–655.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.07.020
72. Baka-Ostrowska M, Bolong DT, Persu C, et al. Efficacy and safety of Mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. *NeuroUrol Urodyn*. 2021;40(6):1490–1499. doi: 10.1002/nau.24657
73. van Veen FEE, Schotman M, 't Hoen LA, et al. Long-term beneficial effects of Mirabegron in pediatric patients with therapy-refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol*. 2023;19(6):753.e1–753.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2023.08.015
74. Przydacz M, Chlosta P, Corcos J. Recommendations for urological follow-up of patients with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(6):1005–1016. doi: 10.1007/s11255-018-1852-7
75. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997;50(6S1):36–52. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00587-6
76. Andersson K-E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*. 2011;59(3):377–386. doi: 10.1016/j.eururo.2010.11.040

ОБ АВТОРЕ

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

AUTHOR'S INFO

Igor V. Kuzmin, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0002-7724-7832; eLibrary SPIN: 2684-4070;
e-mail: kuzminigor@mail.ru