

# Место фезотеродина среди антимускариновых препаратов

8–10 ноября 2018 г. в Екатеринбурге состоялись XVIII конгресс Российской ассоциации урологов и Российско-Китайский форум по урологии, в рамках которых 9 ноября 2018 г. выступил John Heesakkers, возглавляющий подразделение функциональной урологии и нейрохирургии отделения урологии Университета Радбуда Неймегена (Нидерланды), с докладом «Фезотеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря. Сравнение с другими антимускариновыми препаратами».

## Fesoterodine place among antimuscarinic drugs

On November 8–10, 2018, the 18th Congress of the Russian Urology Association and the Russian-Chinese Forum on Urology were held in Yekaterinburg, during which John Heesakkers, Head of the Section of Functional Urology and Neurosurgery of the Department of Urology of the Radboud Universiteit Nijmegen (Netherlands), gave a report “Fesoterodine in the treatment of overactive bladder. Comparison with other antimuscarinic drugs” on November 9, 2018.

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) характеризуется эпизодами неожиданного, непреодолимого (императивного) позыва к мочеиспусканию, вплоть до ургентного недержания мочи, и обычно сопровождается увеличением частоты мочеиспусканий и никтурией (при отсутствии инфекции или других объективных причин) [1–3]. Распространенность данной патологии в 2008 г. составляла 10,7% [4]. В 2018 г. в мире было зафиксировано 546 млн человек, страдающих ГАМП, что составило 20,1%. В исследованиях показана более высокая частота встречаемости ГАМП в азиатских странах (рис. 1).

Причины ГАМП крайне разнообразны. В связи с одинаково высокой частотой встречаемости у лиц различных возрастов повышенного внимания врачей в отношении дифференциальной диагностики ГАМП требуют определенные группы пациентов:

- женщины со стрессовым недержанием мочи;
- мужчины с симптомами нижних мочевых путей;
- неврологические пациенты;
- пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, полипрагмазией и физическими ограничениями [5].

Поскольку проблема нарушенного мочеиспускания при ГАМП находится на стыке нескольких областей меди-

цины, понимание патофизиологии этого синдрома способствует эффективному лечению. Основой медикаментозного лечения ГАМП является сегодня применение антимускариновых препаратов, эффективность которых подтверждается многочисленными клиническими исследованиями.

Новым антагонистом мускариновых рецепторов для лечения синдрома ГАМП является фезотеродин (Товиаз®, Pfizer). Фезотеродин ингибирует как M<sub>3</sub>-рецепторы, посредством которых осуществляется передача импульса на сокращение детрузора, так и M<sub>2</sub>-рецепторы, воздействие на которые препятствует расслаблению гладкой мускулатуры мочевого пузыря [6].

При этом фезотеродин воздействует на M<sub>3</sub>-холинорецепторы других органов (слюнных желез и т. д.) значительно слабее, что определяет селективность действия именно в отношении мочевого пузыря и минимизирует нежелательные эффекты от применения M-холиноблокаторов: сухость во рту, запоры, головную боль и нарушения зрения.

Фезотеродин эффективно снижает симптомы ГАМП. Результаты клинических исследований действия фезотеродина на основные симптомы ГАМП представлены в таблице 1.

Фезотеродин (Товиаз®) относится к препаратам, которые не оказывают существенного негативного влияния на когнитивные функции благодаря низкой способности проникать через гематоэнцефалический барьер [11, 12]. В исследовании G.G. Kay (2012) показано, что фезотеродин демонстрирует высокий профиль безопасности в отношении когнитивной функции у пожилых пациентов [12]. В другом, 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S.E. DuBeau et al., включавшем 562 пациента (средний возраст 75 лет, 50,4% в возрасте 75 лет и более) с ГАМП, показано, что у принимавших фезотеродин наблюдалось значительное улучшение показателей ургент-

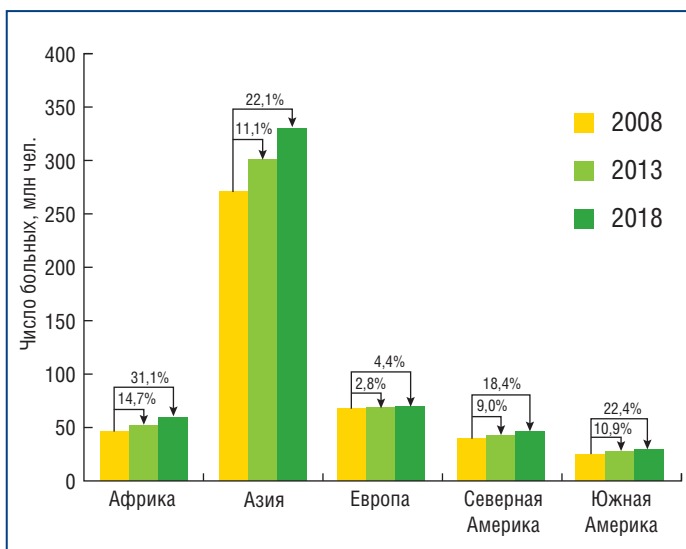
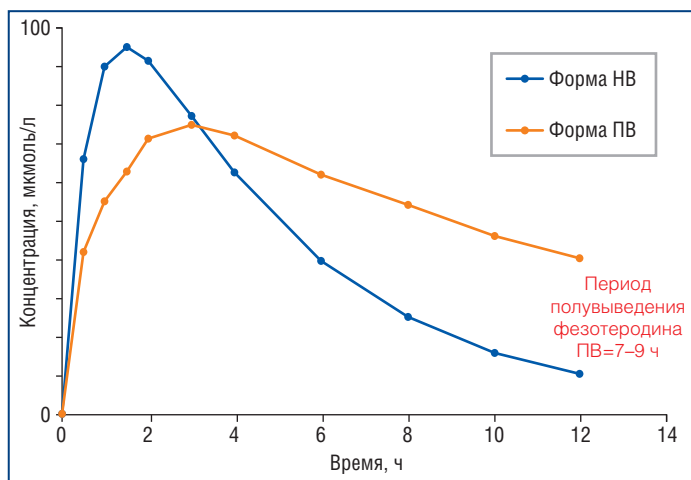


Рис. 1. Число пациентов с ГАМП в различных регионах мира [4]

Таблица 1. Влияние фезотеродина в дозировках 4 мг / 8 мг на частоту мочеиспусканий в сутки

Автор	Число мочеиспусканий	Императивное недержание мочи
Chapple C., 2007 [7]	18%/19%	80%/87%
Chapple C., 2014 [8]	38%/45%	74%/80%
Kaplan S.A., 2011 [9]	43,3%	75%
Dubeau C.E., 2014 [10]	42%	70%



**Рис. 2.** Уровень активного вещества в сыворотке крови после однократного приема лекарственного препарата с пролонгированным высвобождением (ПВ) и лекарственного препарата с немедленным высвобождением (НВ) активного вещества [14]

ного недержания мочи в течение 24 ч (-2,84 против -2,20,  $p=0,002$ ), а также не было отмечено снижения когнитивной функции по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination, Краткая шкала оценки психического статуса) [10].

Фезотеродин выпускается в форме таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества [13]. По сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением фезотеродин дольше обеспечивает эффективную концентрацию в плазме крови и снижает риск нежелательных явлений, развивающихся при быстром высвобождении активного вещества (рис. 2).

Фезотеродин гидролизует до активного компонента 5НМТ эстеразами крови. Отсутствие пресистемного печеночного метаболизма делает фезотеродин стабильным и предсказуемым лекарственным препаратом. Рекомендуемая стартовая доза фезотеродина составляет 4 мг/сут однократно и может быть увеличена до 8 мг/сут.

Действие фезотеродина широко исследовано у пожилых пациентов с коморбидностью и полипрагмазией. Полипрагмазия в пожилом возрасте опасна из-за непредсказуемых изменений фармакокинетики и фармакодинамики при лекарственном взаимодействии. Многие страны и профессиональные сообщества стали разрабатывать стратегии для более безопасного назначения лекарств у пожилых пациентов. Система FORTA (Fit FOR The Aged) была впервые предложена в 2008 г. в Германии и в настоящее время объединяет специалистов из разных стран. Она определяет четкие критерии лекарственной терапии с учетом возраста. Рекомендации FORTA основываются на принципах доказательной медицины и данных реальной практики. Целью рекомендаций FORTA является индивидуализация лечения на основании клинической характеристики пациента, с учетом, в частности, возможных ошибок при использовании, пропусков приема наиболее часто назначаемых пожилым пациентам лекарственных препаратов.

Все препараты были разделены на несколько классов (классификация FORTA) в зависимости от того, насколько они подходят для применения у пожилых людей [15, 16]:

**Класс А (A-absolutely)** — обязательный (рекомендуемый) препарат с четко выраженным преимуществом соотношения эффективности и безопасности, доказанным у пожилых пациентов при данном показании.

**Товиаз®**  
фезотеродина фумарат  
таблетки пролонгированного действия 4 мг и 8 мг

Лечение симптомов [ учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, и/или императивное недержание мочи ] у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

**ВОССТАНОВИТЬ КОНТРОЛЬ**

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ  
СИНДРОМ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ  
ЧАСТОТА ИМПЕРАТИВНЫХ ПОЗЫВОВ

- Эффективное лечение симптомов ГМП
- Минимальные межиндивидуальные различия\*
- Не влияет на когнитивную функцию\*
- 1 таблетка 1 раз в день\*

Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»; 119435, Москва, Саввинская наб., 15  
Тел.: +7 495 789 9533, [www.pierre-fabre-russia.ru](http://www.pierre-fabre-russia.ru), e-mail: [info.pfrussia@pierre-fabre.com](mailto:info.pfrussia@pierre-fabre.com)

Только для медицинских и фармацевтических работников

1. Cardozo L. et al. BJU Int. 2010; 106:816-821. 2. Garcia-Baquero R. Aclas Urol Esp. 2013; 37(2):83-91. 3. Kay G.G. et al. Postgrad Med. 2012. 4. Инструкция к препарату Товиаз. РУ № ЛП-002016.

**Торговое название:** Товиаз®. **МНН:** Фезотеродин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** 1 таблетка пролонгированного действия содержит фезотеродина фумарат – 4 мг или 8 мг, что эквивалентно 3,1 мг или 6,2 мг фезотеродина. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря (частого мочеиспускания и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивного недержания мочи). **Противопоказания:** гиперчувствительность к арахису, сое или любому из компонентов препарата. Задержки мочи. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся замедленной эвакуацией содержимого желудка. Неконтролируемая закрытоугольная глаукома. Миастения gravis. Тяжелая печеночная недостаточность (класса С по классификации Чайлд-Пью). Совместный прием фезотеродина и мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 пациентами с тяжелой или умеренной нарушением функции печени или почек. Язвенный колит, токсический мегаколон. Беременность и период лактации. Дети и подростки младше 18 лет. Товиаз® содержит лактозу, поэтому его нельзя назначать лицам, страдающим редкими врожденными нарушениями обмена веществ: непереносимостью галактозы, лактозной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Побочное действие** наиболее часто: сухость в полости рта, запор, сухость глаз и диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 2 таблеток (8 мг) 1 раз в сутки в зависимости от индивидуального ответа на лечение. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2 – 8 неделей регулярного приема препарата. Эффективность лечения следует оценивать через 8 недель терапии. Подробная информация по дозированию у различных групп пациентов изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Срок годности:** 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению препарата для медицинского применения.** Дата: 11.07.2017. PP-TOV-RUS-0004 10.04.2018. По вопросам безопасности и качества препарата Товиаз обращайтесь в компанию Пфайзер по телефону: +7 (495) 2875000.

РМЖ. Медицинское обозрение, 2018 № 12

**Класс В (B-eneficial)** — препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения по эффективности или безопасности.

**Класс С (C-areful)** — препараты с сомнительным профилем эффективности и безопасности, которых следует избегать или исключать их из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рекомендовано рассмотреть альтернативу.

**Класс D (D-on't)** — препараты, назначения которых следует избегать у пожилых пациентов; рекомендовано рассмотреть альтернативу.

Используя структурированный всесторонний поиск литературы и метод Дельфи (Delphi), междисциплинарная группа экспертов оценила возможность применения лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения симптомов нижних мочевыводящих путей. В итоге фезотеродин отнесен к классу В (полезен) по классификации FORTA и признан единственным лекарственным препаратом, рекомендованным для терапии ГАМП у пожилых людей (рис. 3).

Применение данных рекомендаций позволит в значительной мере снизить число угрожающих здоровью и жизни побочных явлений, которые усугубляются при приеме других лекарственных препаратов, и с достаточной эффективностью применять фезотеродин (Товиаз®) для симптоматической терапии синдрома ГАМП (частого мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию, императивного недержания мочи) у пожилых пациентов.

АНТИМУСКАРИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Дарифенацин	C
<b>Фезотеродин (Товиаз)</b>	<b>B</b>
Оксибутинин НВ	D
Оксибутинин в низкой дозе/ ПВ*	C
Пропиверин*	B
Солифенацин	C
Толтеродин	C
Троспия хлорид	C
БЕТА <sub>3</sub> -АГОНИСТЫ	
Мирабегрон	C

\* - не зарегистрированы в РФ

**Рис. 3.** Классификация LUTS-FORTA препаратов, наиболее часто используемых в лечении ГАМП [15, 16]

### Литература

1. Abrams P. The standardisation of terminology of lower urinary tract function // *Neurourol. and Urodyn.* 2002. Vol. 21. P.167–178.
2. Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction // *Neurourol. Urodyn.* 2010. Vol. 29. P.4–20.
3. Drake M.J. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013 // *Neurourology and Urodynamics*, 2014. Vol. 33. P.622.
4. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B. et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction // *BJU Int.* 2011. Vol. 108(7). P.1132–1138.
5. Brown J.S., McGhan W.F., Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder // *Am J. Manag. Care.* 2000. Vol. 6(Suppl. 11). P.S574–S579.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Послеоперационные осложнения у больных с мочекаменной болезнью

Профессор Ю.С. Винник, к.м.н. А.Г. Бережной, д.м.н. Ф.П. Капсаргин

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить частоту и структуру послеоперационных осложнений у больных с мочекаменной болезнью. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 1240 пациентов с мочекаменной болезнью. Диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных показателей и данных инструментальных исследований. В раннем послеоперационном периоде оценивали развитие осложнений, связанных с фрагментацией камней, воспалительные и геморрагические осложнения. Перед проведением оперативного пособия проводили лабораторные исследования, включавшие общий и биохимический анализы крови, исследование системы гемостаза и общий анализ мочи, для определения предикторов развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все данные обработаны статистически и сведены в таблицы.

**Результаты исследования:** осложнения, связанные с фрагментацией камней, были диагностированы в 7,41% случаев и чаще развивались после дистанционной литотрипсии. В 5% случаев была диагностирована «каменная дорожка», в 2,41% развилась клиника почечной колики. Воспалительные осложнения, наблюдавшиеся у 11,93% пациентов, были представлены бактериурией (7,5%), серозным пиелонефритом (2,58%) или гнойным пиелонефритом (1,45%), наиболее грозное осложнение в виде уросепсиса было диагностировано у 5 пациентов, что составило 0,40%. Геморрагические осложнения развились у 50 пациентов. Было установлено, что риск развития геморрагических осложнений выше у тех пациентов, у которых в предоперационном периоде регистрировали: количество тромбоцитов, сниженное до 162,6 тыс. Ед/мкл; увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 41,4 с; удлинение протромбинового времени до 16,3 с, тромбинового времени (ТВ) до 18,7 с, международного нормализованного отношения (МНО) до 1,80; снижение фибриногена до 1,9 г/л.