

Гиперактивный мочевого пузыря у мультиморбидных больных. Что нужно помнить?

Е.С.Коршунова¹⁻³, М.Н.Коршунов^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а;

⁴Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT». 109544, Россия, Москва, ул. Школьная, д. 40–42

✉ e_korshunova@mail.ru

Мультиморбидность (коморбидность) – это сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у пациента вне зависимости от активности каждого из них. По мнению Всемирной организации здравоохранения, в период между 2000 и 2050 г. доля населения мира в возрасте более 60 лет удвоится с около 11 до 22%. Возрастет и доля больных, страдающих несколькими хроническими заболеваниями. Сегодня помимо терапевтов с проблемой мультиморбидности сталкиваются и узкие специалисты. В статье рассматриваются вопросы лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем с позиций коморбидности, необходимости понимания патогенеза основных заболеваний человечества и фармакокинетики лекарственных средств.

Ключевые слова: мультиморбидность, гиперактивный мочевого пузыря, троспиум, М-холиноблокатор, цитохром P450.

Для цитирования: Коршунова Е.С., Коршунов М.Н. Гиперактивный мочевого пузыря у мультиморбидных больных. Что нужно помнить? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.41-45

Review

Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered?

Е.С.Коршунова¹⁻³, М.Н.Коршунов^{3,4}

¹National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 3;

²Research Center of Neurology. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80;

³Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 19, str. 1a;

⁴Russian-German Center for Reproduction and Clinical Embryology of Generation NEXT. 109544, Russian Federation, Moscow, ul. Shkol'naia, d. 40–42

✉ e_korshunova@mail.ru

Abstract

Multimorbidity (comorbidity) is a presence of two or more co-occurring chronic diseases in one patient that are pathogenically inter-related or simultaneous irrespective of disease activity. According to the World Health Organization analysis, between 2000 and 2050 years the percentage of people older than 60 years will double from 11% to 22%. The proportion of patients with comorbid chronic diseases will also increase. Apart from therapists, specialized doctors also face the problem of multimorbidity nowadays. The article discusses treatment of hyperactive bladder patients from the perspective of comorbidity and understanding of major diseases pathogenesis and pharmacologic agents pharmacokinetics.

Key words: multimorbidity, hyperactive bladder, Tropicium, M-cholinoblocker, cytochrome P450.

For citation: Korshunova E.S., Korshunov M.N. Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.41-45

Мультиморбидность (коморбидность) – это сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у пациента вне зависимости от активности каждого из них [1].

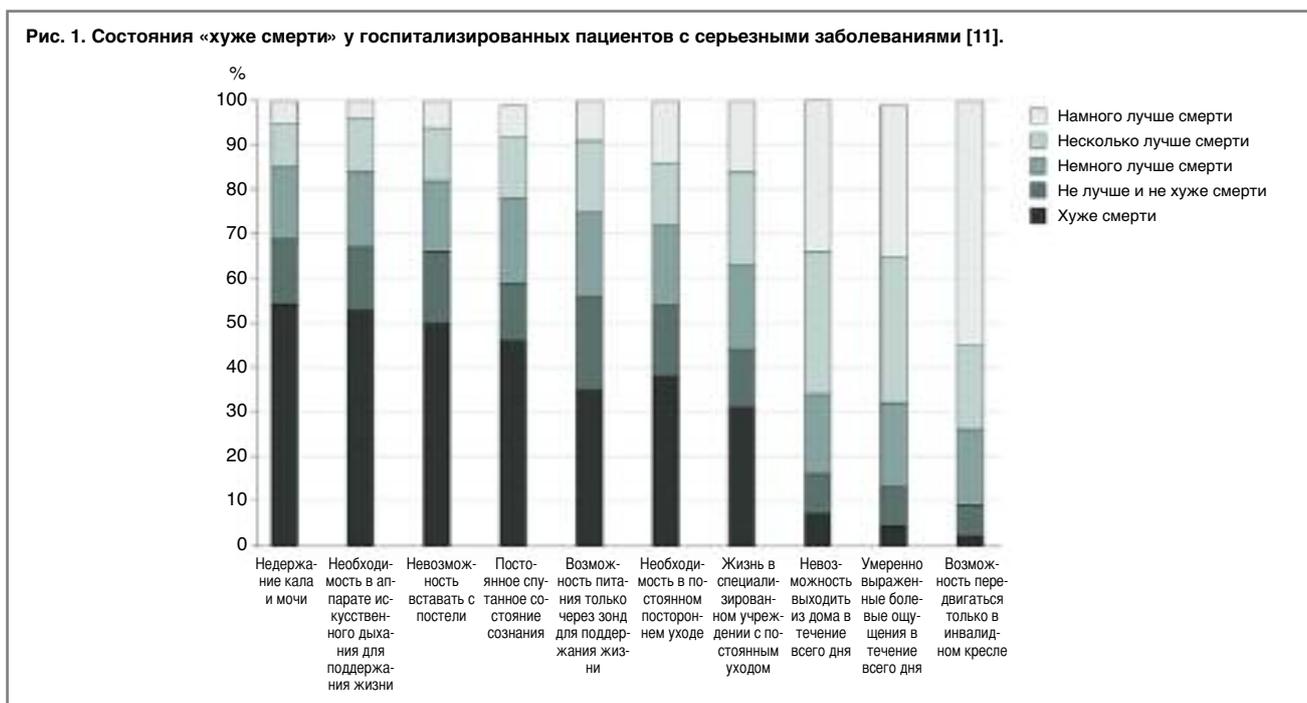
По мнению Всемирной организации здравоохранения, в период между 2000 и 2050 г. доля населения мира в возрасте более 60 лет удвоится с около 11 до 22%. В соответствии с прогнозами абсолютная численность лиц в возрасте 60 лет и старше увеличится с 901 млн в 2015 г. до 1,4 млрд к 2030 г. и 2,1 млрд к 2050 г. и может достигнуть 3,2 млрд в 2100 г. [2]. Соответственно, возрастет и доля больных, страдающих несколькими хроническими заболеваниями.

Сегодня помимо терапевтов с проблемой мультиморбидности сталкиваются и узкие специалисты. В работе А.Л.Верткина и А.С.Скотникова подчеркивается, что такие врачи крайне редко обращают внимание на сосуществование у одного больного целого спектра болезней и преимущественно занимаются лечением профильного заболевания. В существующей практике урологи, гинекологи, оториноларингологи, офтальмологи, хирурги и другие специалисты зачастую выносят в диагноз лишь «свое» заболевание, отдавая поиск сопутствующей патологии на от-

куп другим специалистам [3]. В последние годы мировое медицинское сообщество все чаще говорит о мультидисциплинарном подходе, коморбидности, необходимости понимания патогенеза основных заболеваний человечества и фармакокинетики лекарственных средств.

По данным доклада von D.Stillfried и соавт. (2012 г.), назначения урологических препаратов среди людей старше 65 лет имеют большую процентную долю по сравнению с предписаниями других специалистов. По прогнозам ситуация не изменится до 2025 г. [4]. Одной из глобальных урологических проблем, встречающихся в старшем возрасте, является гиперактивный мочевого пузыря (ГМП) – симптомокомплекс, который включает urgentные позывы к мочеиспусканию, учащенное дневное и ночное мочеиспускание, а в ряде случаев и urgentное недержание мочи.

Так, недержание мочи, по разным данным, встречается у 10–50% пациентов [5–7]. Большая часть этих больных страдают именно urgentным типом инконтиненции. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о большой социальной значимости данного состояния. Так, в американском исследовании NOBLE – The National Overactive Bladder Evaluation (2003 г.; n=5204) признаки ГМП определялись у 16,0% мужчин и 16,9% женщин [8].



Одно из крупнейших международных исследований EPIC (n=19 165), проведенное в четырех странах Европы и Канаде, позволило выявить, что симптомы ГМП отмечали 10,8% мужчин и 12,8% женщин [9].

Известно также, что ГМП оказывает значительное влияние на качество жизни больных (особенно старшего возраста), нарушая ритмы сна и бодрствования, приводя к депрессии и социально дезадаптируя людей [10].

Интересное исследование проведено E.Rubin и соавт., 2016. 180 больных старше 60 лет, страдающим серьезными заболеваниями (злокачественными новообразованиями, застойной сердечной недостаточностью III–IV класса или тяжелой обструктивной болезнью легких), предлагалось определить свое состояние здоровья в сочетании с определенными физическими и когнитивными нарушениями. Пациенты оценивали каждый статус по 5-балльной шкале Ликерта, в которой градация от 1-й ступени подразумевает «состояние – хуже, чем смерть» до 5-й – «лучше данное состояние, чем смерть». 124 (68,9%) респондента сочли, что жить с недержанием мочи или кала «равнозначно» и даже «хуже, чем смерть» (рис. 1) [11].

Причинами возникновения ГМП могут быть следующие состояния:

1. Ультраструктурные изменения миоцитов детрузора: мелкоочаговая лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация и межпучковый и межволоконный (межклеточный) фиброз со значительными разрастаниями соединительной ткани [12].

2. Нарушение иннервации. В норме накопление и опорожнение мочевого пузыря обеспечиваются слаженным взаимодействием вегетативной и соматической нервной системы. Сокращение детрузора обеспечивается парасимпатической иннервацией посредством ацетилхолинергической стимуляции M_2 - и M_3 -рецепторов. И наоборот, симпатическая нервная система с помощью норадреналина снижает тонус детрузора и сокращает шейку мочевого пузыря, создавая предпосылки для накопления мочи. Произвольное сокращение поперечно-полосатого сфинктера уретры и мышц тазового дна находится под контролем соматической нервной системы, опосредованным взаимодействием ацетилхолина с никотиновыми рецепторами. Высшими невральными центрами являются продолговатый, средний мозг и кора. Нарушение физиологических процессов на любом из перечисленных уровней при-

водит к произвольным сокращениям детрузора и появлению симптомов ГМП [13].

3. Эстрогеновый дефицит. Недостаток женских половых гормонов в постменопаузе ассоциирован с высокой восприимчивостью к инфекциям [14] и атрофией слизистой оболочки, что приводит к появлению ирритативных симптомов [15].

4. Анатомические изменения. Генитальный пролапс и гиперплазия простаты могут приводить к обструкции нижних мочевых путей и обуславливать симптомы ГМП. Высокое внутрипузырное давление при мочеиспускании в сочетании со слабым потоком мочи может привести к развитию ирритативной симптоматики, с одной стороны, а остаточный объем мочи на фоне затрудненного опорожнения – к инфекционно-воспалительным изменениям – с другой [13]. Оба состояния вызывают симптомы накопления мочевого пузыря. Другими причинами обструкции могут быть: фимоз, стриктуры уретры, инородные тела, опухоль мочевого пузыря и детрузорно-сфинктерная диссинергия.

5. Прием ряда лекарственных средств: $\alpha 1$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,

Таблица 1. Типы мускариновых рецепторов и их распределение в тканях

Типы рецепторов	Локализация
M_1	Головной мозг (кора, гиппокамп), железы, симпатические ганглии
M_2	Сердце, задний мозг, гладкая мускулатура
M_3	Гладкая мускулатура, железы, головной мозг
M_4	Базальные отделы переднего мозга, стриатум
M_5	Черная субстанция

Таблица 2. Аффинность антимускариновых препаратов к разным типам мускариновых рецепторов (по K.Ikeda и соавт., 2002) [18]

Название	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	–	–
Оксibuтинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Троспиум	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6

блокаторы кальциевых каналов, аналоги γ -аминомасляной кислоты, ингибиторы моноаминоксидазы типа В, миорелаксанты, статины, литий, нейролептики, нестероидные противовоспалительные препараты, парасимпатомиметики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, агонисты серотонина и симпатомиметики. В группе пожилых больных по возможности лечение данными препаратами должно быть прекращено. Помимо этого препараты с потенциальными диабетогенными эффектами (кортикостероиды, статины, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, клозапин или оланзапин) могут вызывать недержание мочи вследствие потери центрального контроля над мочевым пузырем [16].

Таким образом, ГМП – это синдром, являющийся вторичным по отношению к ряду урологических, гинекологических и неврологических заболеваний, а также может быть вызван приемом лекарственных препаратов. Клиницисту следует рассматривать коморбидного больного с подобным недугом через призму мультисистемного подхода и индивидуализированной медицины.

Основным направлением лечения больных с ГМП служит медикаментозная терапия, а именно – М-холинблокаторы, таргетными точками применения которых являются М-холинорецепторы. Данных видов рецепторов выделено пять, преимущественное распределение по органам и структурам отражено в табл. 1.

Так, в гладких миоцитах детрузора располагаются M_2 -рецепторы, доля которых составляет 80%, и M_3 -рецепторы – 20%. Но именно последние отвечают за непосредственное сокращение мочевого пузыря, в то время как M_2 -рецепторы участвуют в этом процессе опосредованно – через аденилатциклазу посылают импульсы к симпатической нервной системе, к V_3 -рецепторам, которые ответственны за состояние покоя (фазу накопления мочевого пузыря). Получая сигнал от M_2 -рецепторов, V_3 -рецепторы прекращают свое действие, и создаются предпосылки для сокращения детрузора. Кроме того, в последние десятилетия появились данные о том, что в патогенезе ГМП могут принимать участие не только M_2/M_3 -рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве [17].

В настоящее время в Российской Федерации антимускариновыми препаратами, доступными для лечения больных с ГМП, являются оксибутирин, толтеродин, солифенацин и троспиум. Данные лекарственные средства имеют ряд различий и прежде всего – по сродству к мускариновым рецепторам (табл. 2).

Максимальным сродством ко всем типам мускариновых рецепторов обладает троспиум. Как и толтеродин, он относится к неселективным антимускариновым препаратам с одинаковой аффинностью ко всем рецепторам. Оксибутирин и солифенацин имеют крайне высокое сродство к M_3 -рецепторам, более выраженное, чем к M_2/M_5 -рецепторам, причем с небольшим отличием между M_3 - и M_1/M_4 -рецепторами. Таким образом, критерию максимального сродства к M_3 - и M_2 -рецепторам (располагающимся в гладкомышечных элементах мочевого пузыря и играющим ведущую роль в сокращении детрузора) из представленных препаратов отвечает троспиум. Это позволяет предположить его более высокую эффективность в ослаблении симптомов ГМП.

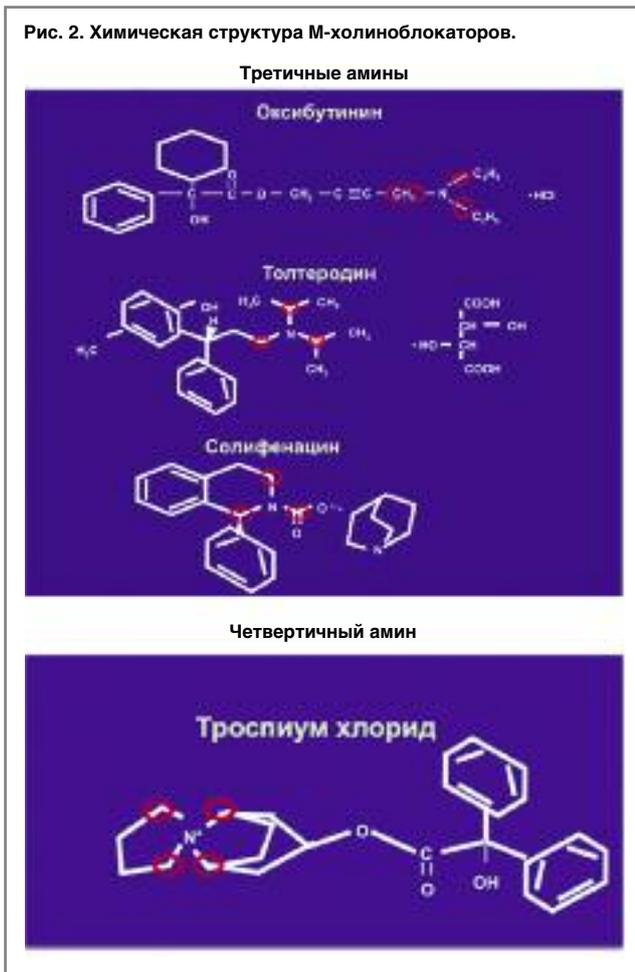
Следующим важным различием антимускариновых препаратов являются их физико-химические свойства. Так, оксибутирин, толтеродин и солифенацин являются третичными аминами в отличие от троспиума – четвертичного аммониевого соединения (рис. 2).

На рис. 2 показано, что третичные амины – нейтральные вещества, в то время как четвертичный – имеет положительный заряд. Данная особенность делает троспиум гидрофильным препаратом, тогда как оксибутирин, толтеродин и солифенацин являются липофильными. Олеофильность позволяет легче проникать через клеточные мембраны. Данное свойство необходимо учитывать при назначении лечения мультиморбидным больным пожилого возраста. Так, троспиум, обладая гидрофильностью, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не приводит к развитию побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Подтверждения этому можно найти в мировой литературе.

В открытом проспективном исследовании А.Pietzko и соавт. (1994 г.) у здоровых добровольцев после перорального или внутривенного применения троспиума либо оксибутина оценивали изменения электрической активности головного мозга. Количественная оценка многоканальной электроэнцефалограммы показала статистически значимое снижение активности α - и β -ритмов только после приема оксибутина [19].

В работе I.Katz и соавт. (1998 г.) оценивали когнитивный дефицит у пожилых пациентов на фоне приема оксибутина. Авторы подчеркивают, что данное лекарственное средство может вызывать дополнительное снижение интеллекта у больных старшего возраста. Врач, назначающий подобные препараты, должен отслеживать когнитивный статус каждого пациента [20].

Рис. 2. Химическая структура М-холиноблокаторов.



К. Womack, К. Heilman (2003 г.) описали клинический случай. Женщине 46 лет в связи с симптомами ГМП был назначен толтеродин в стандартной дозе. На фоне проводимого лечения пациентка перестала отмечать urgentные позывы и недержание мочи, однако отметила снижение памяти. По данным вербального теста Хопкинса, показатели когнитивного статуса значительно улучшились через 1 мес после отмены толтеролина. Авторы пришли к выводу, что либо когнитивная дисфункция является общим результатом лечения толтеролином (а при отсутствии тестирования остается нераспознанной), либо причина – абберантный метаболизм препарата или повышенная чувствительность к нему вследствие зарождающейся болезни Альцгеймера [21].

Позднее точка зрения о негативном влиянии третичных аминов на когнитивную функцию была подтверждена в клинко-экспериментальной работе E. Callegari и соавт. (2011 г.). Крысам вводили 5-гидроксиметил-толтеродин, дарифенацин, оксибутинин, солифенацин, толтеродин или троспиум подкожно. Через 1 ч после инъекции определяли концентрацию исследуемого препарата в плазме, головном мозге и цереброспинальной жидкости. Данные биологические субстанции были выбраны потому, что побочные эффекты со стороны ЦНС связаны с селективностью лекарственного средства к подтипам мускариновых рецепторов и способностью активного вещества пересекать гематоэнцефалический барьер, где Р-гликопротеин играет ведущую роль в ограничении проницаемости. По результатам работы оказалось, что проницаемость головного мозга была низкой для холиноблокаторов, являющихся субстратами Р-гликопротеина (5-гидроксиметил-толтеродин, дарифенацин и троспиум), и значительной для остальных (оксибутинин, солифенацин и толтеродин) [22].

Таким образом, у пожилых коморбидных больных назначение гидрофильного четвертичного амина – троспиума позволяет свести к минимуму такие побочные эффекты, как снижение интеллекта, памяти и спутанности сознания.

Кроме того, говоря о гидрофильности, нельзя не отметить, что троспиум на 80% выводится с мочой. Данная особенность позволяет активному веществу воздействовать не только на нервную систему, но и на уротелий. На сегодняшний день функция эпителия мочевого пузыря остается до конца невыясненной. Достоверно известно, что эта структура содержит ряд рецепторов, включая М-холинорецепторы, и способна модулировать действия ряда медиаторов. Так, при растяжении уротелий может выделять аденозинтрифосфат, который стимулирует С-волокна и активирует патологическую афферентную импульсацию. Такие сигналы воспринимаются ЦНС как позыв к мочеиспусканию [23]. Кроме того, уротелий синтезирует ацетилхолин, непосредственно активирующий М-холинорецепторы. При избыточном синтезе данного медиатора нервными окончаниями он может депонироваться в уротелии, а затем вновь выделяться из него, вызывая сокращения детрузора [24]. Таким образом, прямое воздействие на мускариновые рецепторы уротелия способно подавлять спонтанные сокращения гладких миоцитов. Данная парадигма находит подтверждение в экспериментальной работе Y. Kim и соавт. (2005 г.), когда карбахолом крысам создавали детрузорную гиперактивность. После этого в моче грызунов вводили мочу здоровых людей, принимавших троспиум, толтеродин или оксибутинин. Исследование показало, что спонтанные сокращения детрузора блокировались только мочой субъектов, использовавших троспиум [25].

Следующей особенностью троспиума является отсутствие метаболизма в печени, так как не обнаружено его взаимодействия с изоферментами цитохрома Р450.

Цитохром Р450 – общее название ферментов семейства Р450. Система цитохрома Р450 участвует в окислении многочисленных эндогенных и экзогенных соединений. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных и ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации лекарств [26]. Все М-холиноблокаторы, используемые для купирования симптомов ГМП, за исключением троспиума, метаболизируются ферментами цитохрома Р450: либо СYP2D6, либо СYP3A4 [27–29]. Известен факт, что препараты дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин и толтеродин следует применять с осторожностью вместе с ингибиторами СYP2D6 и СYP3A4, такими как хинидин, пароксетин или кетоконазол [30, 31]. Однако информация об ингибирующем эффекте М-холиноблокаторов по отношению к остальным семи основным человеческим цитохромам, опосредующим 90% всего метаболизма лекарственных цитохромных средств, ограничена [32]. Мультиморбидные больные часто получают полифармакотерапию. В тех случаях, когда несколько лекарственных средств в печени метаболизируются одним ферментом, им приходится вступить в конкурентную связь за активный центр этого биокатализатора. Результатом может быть изменение действия препаратов. Троспиум лишь в малой степени может подвергаться метаболизму в печени. Вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Подводя итоги, надо подчеркнуть, что лечение пожилых людей с ГМП должно рассматриваться не как купирование изолированного урологического синдрома, а как часть общего состояния мультиморбидных больных с полифармакотерапией. С этой точки зрения троспиум имеет несколько уникальных преимуществ: наибольшее среди всех антимускариновых препаратов сродство к М₂/М₃-рецепторам,

отсутствие метаболизма в печени и конкуренции с другими лекарственными средствами, высокую концентрацию в моче и непосредственное действие на уротелий, слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и высокую частоту побочных эффектов со стороны ЦНС.

Литература/References

1. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (5): 367–75.
2. <http://www.who.int/ageing/ageing-global-strategy-draft1-ru.pdf>
3. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013; 8: 66–8. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Komorbidnost. Lechashchiy vrach. 2013; 8: 66–8. [in Russian]
4. Von Stillfried D, Czihal T, Leibner M. Development of urology due to the demographic change. *Praxisforum Urologie*. Leipzig. 29.09.2012.
5. Ouslander JG, Kane RL, Abrass IB. Urinary incontinence in elderly nursing home patients. *JAMA* 1982; 248: 1194–8.
6. Diokno AC, Estanol MVC, Ibrahim IA et al. Prevalence of urinary incontinence in community dwelling men: a cross sectional nationwide epidemiological survey. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 129–36.
7. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 141–8.
8. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *W J Urol* 2003; 20: 327–36.
9. 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): 1306–14.
10. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000; 6 (Suppl. 11): S574–9.
11. Rubin EB, Buehler AE, Halpern SD. States Worse Than Death Among Hospitalized Patients With Serious Illnesses. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (10): 1557–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.4362
12. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Неймарк А.И. и др. Роль структурно-функциональных изменений гладкомышечных клеток детрузора и предстательной железы в развитии гиперактивного мочевого пузыря. Фундаментальные исследования. 2012; 5 (1): 68–73. / Lushnikova E.L., Nepomniashchikh L.M., Neimark A.I. i dr. Rol' strukturno-funktsional'nykh izmeneniy gladkomyshechnykh kletok detruzora i predstatel'noi zhelezy v razvitiy giperaktivnogo mochevogo puzyria. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 5 (1): 68–73. [in Russian]
13. Коршунова Е.С. Диагностика и лечение симптомов нижних мочевых путей у больных болезнью Паркинсона в сочетании и без доброкачественной гиперплазии простаты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. / Korshunova E.S. Diagnostika i lechenie simptomov nizhnikh mochevykh putei u bol'nykh bolezniyu Parkinsona v sochetanii i bez dobrokachestvennoi giperplazii prostaty. *Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2006*. [in Russian]
14. Lütthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014; 77 (1): 32–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018
15. Robinson D, Cardozo L, Milsom I et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (7): 1086–91. DOI: 10.1002/nau.22464
16. Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T et al. Overactive bladder in diabetes: a peripheral or central mechanism? *Neurourol Urodyn* 2007; 26 (6): 807–13.
17. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharm* 2005; 144: 1089–99.
18. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 97–103.
19. Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 337–43.
20. Katz IR, Sands LP, Bilker W et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (1): 8–13.
21. Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol* 2003; 60 (5): 771–3.
22. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (2): 235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03961.x
23. Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes – a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997; 505: 503–11.
24. Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S et al. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci* 2007; 80: 2298–302.
25. Kim Y, Yoshimura N, Masuda H et al. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int* 2005; 97: 400–3.
26. Ortiz de Montellano, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. 3rd ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005.
27. Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1243–85.
28. Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 54–8.
29. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–62.
30. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P450D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. 1992/09/01 ed. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262–5.
31. Yaich M, Popon M, Médard Y. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to N-deethyloxybutynin in humans. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (5): 449–51.
32. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коршунова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач-уролог ФГБНУ НЦН. E-mail: e_korshunova@mail.ru
 Коршунов Максим Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА, зав. андрологической лаб. РНЦРКЭ ЗАО «Поклоление NEXT»