

Е.Б. МАЗО,  
М.Е. ШКОЛЬНИКОВ  
РГМУ, Москва

# Антихолинергические препараты для лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем

*Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) является распространенным и в значительной степени снижающим качество жизни состоянием, возникающим вследствие нарушения функции накопления мочи в мочевом пузыре. Распространенность ГМП в мире оценивают приблизительно в 12% в равной степени у мужчин и женщин (3).*

**П**о определению международного общества по удержанию (ICS), ГМП – это клинический синдром, включающий ургентное мочеиспускание с наличием или без ургентного недержания мочи, обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием (число мочеиспусканий > 8 раз в сутки) и ноктурией (2 и более ночных пробуждений для мочеиспускания) (1). ICS характеризует ГМП как синдром, не имеющий явной причины, а диагноз устанавливают на основании имеющихся симптомов нарушения мочеиспускания (1, 2). Для лечения больных ГМП используют различные поведенческие методики, тренировку мочевого пузыря, медикаментозные средства, физиотерапию, нейромодуляцию, внутридетрузорное введение ботулинического токсина (как в виде монотерапии, так и в сочетании) и оперативные вмешательства.

Медикаментозные средства первой линии для лечения больных с ГМП – **антихолинергические препараты**. Они являются антагонистами мускариновых рецепторов, расположенных на гладких миоцитах детрузора, которые участвуют в

регуляции тонуса детрузора парасимпатическими нервными волокнами. Несмотря на то, что антихолинергические препараты уже в течение многих лет являются основными при лечении таких больных, их применение ограничено рядом аспектов, связанных с побочными эффектами. Первым препаратом из этой группы, одобренным FDA (США) в 1970 г., был *флавоксам*. Препарат обладал слабым антихолинергическим эффектом, но обладал прямым спазмолитическим действием на гладкие миоциты. По некоторым данным, препарат оказывает местное анестезирующее действие и имеет способность ингибировать фосфодиэстеразу (4). Несмотря на определенный положительный клинический эффект у больных с детрузорной гиперактивностью, в рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях (РПКИ) не получено данных о его эффективности (5). Позднее, в 1972 г., был представлен *оксибутинин*, который до недавнего времени оставался «золотым стандартом» медикаментозного лечения больных ГМП. Опуская сведения о ряде ранее использовавшихся препаратов, в настоящей статье представлены данные о современных пероральных антихолинергических средствах – *оксибутинин*, *толтеродин*, *троспий* и *солифенацин*, используемых в России для лечения больных ГМП.

Как уже было отмечено, антиму斯卡риновый эффект этих препаратов заключается в блокировании мускариновых рецепторов (кото-

рые активируются ацетилхолином, выделяющимся из парасимпатических нервных окончаний) в детрузоре, и тем самым подавляет непровольные сокращения детрузора. Исследования показывают, что основное действие антихолинергических препаратов проявляется во время фазы накопления мочи, когда отсутствует активность парасимпатических волокон, подавляя ургентность (ощущения внезапного непреодолимого позыва к мочеиспусканию) и улучшая накопительную способность мочевого пузыря (6). В настоящее время эффективность антихолинергических препаратов оценивают еще и по способности подавлять афферентные импульсы от мочевого пузыря (6).

Антихолинергические препараты отличаются по химической структуре, что отражается на их метаболизме, абсорбции, селективности и способности блокировать мускариновые рецепторы. Антихолинергические препараты разделяют на третичные и четвертичные амины. Третичные амины обладают высокой липофильностью (7), тогда как четвертичные – высокой гидрофильностью, что обуславливает их низкую способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Отсюда четвертичные амины вызывают минимальную частоту побочных эффектов, связанных с действием на центральную нервную систему (ЦНС), таких, как когнитивные нарушения и нечеткость зрения (7). Такая особенность может играть важную роль при выборе антихолинергического препара-

**Таблица. Сравнение фармакокинетических свойств антихолинергических препаратов**

Критерии	Оксибутинин	Толтеродин	Троспий	Солифенацин
Химическая структура	Третичный амин	Третичный амин	Четвертичный амин	Третичный амин
Биодоступность, %	6	77	9,6	90
Влияние пищи на всасывание	Да (повышение концентрации в сыворотке на 25%)	Нет	Да (жирная пища снижает всасывание на 70-80%)	Нет
Время до максимальной концентрации, ч	1	1-2	4-6	3-8
Период полувыведения, ч	1,1-2,3	1,9-3,7	20	40-68
Выделение с мочой, %	< 0,1	< 1	> 80	< 15
Выделение с калом, %	-	77	6	23
Метаболизм в печени, фермент	CYP3A4	CYP3A4	Нет	CYP2D6
Активный метаболит	Дезетил-оксибутинин	5-гидроксиетилтолтеродин	Нет	4R-гидроксисолифенацин
Проникновение через ГЭБ	Да	Да	Нет	Да
Спазмолитический эффект	Да	Нет	Да	Нет
Селективность	M2 / M3	Нет	Нет	M3

та для лечения пожилых больных с возможными имеющимися когнитивными расстройствами вследствие возрастных нарушений кровообращения головного мозга или принимающих другие лекарственные препараты с антихолинергическим эффектом. Высокая гидрофильность также влияет на всасывание из желудочно-кишечного тракта, что может потребовать подбора индивидуальной дозы препарата (8).

В организме человека выделяют 5 типов мускариновых рецепторов ( $M_1$ - $M_5$ ). У здоровых людей  $M_2$  рецепторы могут участвовать в регуляции сокращения, однако их роль в сокращении детрузора значительно возрастает при патологических состояниях, включая ГМП (9). Основными рецепторами с прямым сократительным эффектом в детрузоре являются  $M_3$  (10). Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие детрузор, также имеют мускариновые рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране. Они могут как стимулировать ( $M_1$ ), так и ингибировать ( $M_4$ ) выделение ацетилхолина (11). Точная роль этих рецепторов еще не определена. Также пока нет данных о функциональной роли  $M_5$  в нижних мочевых путях. Тем не менее следует отметить, что  $M_1$  рецепторы являются одними из основных в ЦНС (12) и возникновение когнитивных нарушений может быть вызвано связыванием этого подтипа рецепторов. Повышение се-

лективности антихолинергических препаратов к  $M_3$  рецепторам дает надежду на уменьшение побочных эффектов препаратов при сохранении терапевтического действия. Однако клинических подтверждений этому пока не получено.

Существуют различия между антихолинергическими препаратами по их метаболизму и пути выведения. Метаболизм препарата печеночными ферментами цитохрома P-450 может приводить к взаимодействию с другими препаратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний и имеющими такой же метаболизм. Поэтому препараты, не подвергающиеся метаболизму в печени (четвертичные амины), имеют определенное преимущество, в частности, у пожилых людей с ГМП, как правило, имеющих «букет заболеваний», требующих медикаментозного лечения. Кроме этого выведение активной формы препарата с мочой обеспечивает дополнительное локальное действие на уротелий и может увеличивать продолжительность клинического эффекта.

Понимание этих различий, обуславливающих терапевтический эффект и безопасность антихолинергических препаратов, является важным при решении вопросов медикаментозного лечения и позволяет врачу сделать осознанный выбор для конкретного пациента. Перечисленные особенности препаратов суммированы в таблице.

*Оксибутинин* был синтезирован в 1960 г. для лечения повышенной моторики желудочно-кишечного тракта. Однако его клиническое использование показало эффективность при ГМП. По химической структуре оксибутинин относится к группе третичных аминов. Являясь антагонистом  $M_2$  и  $M_3$  холинорецепторов, он обладает антихолинергическим, спазмолитическим и анестезирующим действием. По данным 15 РПКИ, включавших 476 больных, среднее снижение числа эпизодов недержания мочи составило 52% и числа мочеиспусканий в сутки – 33%. Суммарно субъективное улучшение симптомов отметили 74% (от 61 до 100%) больных (13). Несмотря на то что оксибутинин на протяжении более 3 десятилетий оставался «золотым стандартом» при лечении ГМП, он обладает рядом побочных эффектов (сухость во рту, сонливость, головокружение, нарушение зрения, запоры), связанных с его более выраженным избирательным действием на мускариновые рецепторы коры головного мозга и слюнных желез, которые отмечают 70% больных (от 17 до 93%). Высокая частота побочных эффектов требует подбора дозы от 2,5 до 15 мг/сут. Оксибутинин метаболизируется в печени, и его побочные эффекты связаны с его метаболитом N-дезетилоксибутинином, концентрация которого в крови в 2-5 раз превышает концентрацию самого оксибутинина и который

имеет большее сродство слюнным железам. Это предположение явилось основанием для разработки медленно высвобождающейся формы (МВФ) и кожных пластырей с препаратом. Использование МВФ позволило снизить частоту побочных эффектов. Наиболее частым из них была сухость во рту, которую при дозе МВФ 10 мг/сут отмечали 29% больных (14). Клиническая эффективность кожных пластырей с оксибутинином аналогична обычной форме препарата. Недостатком этой формы являются кожные побочные эффекты в виде покраснения и зуда у 39% больных (15).

*Толтеродин тартрат* специально синтезирован для лечения больных ГМП. Он имеет практически одинаковую селективность к разным подтипам мускариновых рецепторов, но в то же время обладает органной специфичностью действия в отношении мочевого пузыря. Рекомендуемая дозировка 2 мг 2 раза в день не требует титрования. Доказана практически одинаковая эффективность толтеродина и оксибутинина в отношении улучшения симптомов ГМП. В то же время переносимость толтеродина оказалась лучше. Например, 9- и 12-месячные курсы лечения толтеродином закончили 91 и 85% больных соответственно и только 18% больных продолжали принимать быстро высвобождающуюся форму оксибутинина в течение 6 мес. Частота побочных эффектов при применении толтеродина практически не отличается от группы плацебо, за исключением сухости во рту, которая отмечается у 39% больных, принимавших толтеродин, и у 16% группы плацебо (16). Медленно высвобождающаяся

форма толтеродина 4 мг отличается более значимым снижением эпизодов ургентного недержания мочи и лучшей переносимостью по сравнению с быстро высвобождающейся формой. Сухость во рту отмечали 23% больных, получавших МВФ, по сравнению с 30%, получавших быстро высвобождающуюся форму и 16%, получавших плацебо (17).

*Троспия хлорид* является антимускариновым препаратом с атропиноподобным действием. Его применяют для лечения больных ГМП уже более 20 лет. Препарат относится к группе четвертичных аминов и обладает всеми выше описанными свойствами этой химической группы. Будучи гидрофильным производным атропина и имея положительно заряженную молекулу, он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта и обладает низкой биодоступностью (около 10%). Хотя биодоступность троспия хлорида уступает таковой третичных аминов, это не оказывает влияния на его эффективность, а только определяет необходимость его применения в более высоких дозах. Обычно препарат назначают в индивидуально подобранных дозировках от 15 мг 3 р/сут в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания. Препарат рекомендуется принимать до еды, т.к. при приеме совместно с пищей его биодоступность значительно снижается.

Троспия хлорид лишь в незначительной степени подвергается печеночному метаболизму, что определяет низкую вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными

препаратами. Таким образом, применение троспия хлорида особенно показано пациентам, постоянно принимающим несколько медикаментозных препаратов. Другим важным следствием указанных особенностей метаболизма троспия хлорида является выделение большей части (до 80%) препарата с мочой в неизменном виде, в то время как для оксибутинина и толтеродина этот показатель не превышает 6%. Накопление троспия хлорида в мочевом пузыре может приводить к дополнительному местному воздействию, существование которого показано в исследованиях его внутривезикулярного применения (18). Кроме этого в недавнем исследовании K.S. Lip и соавт. показали, что уротелиальные клетки могут синтезировать ацетилхолин – и более того депонировать ацетилхолин, выделяющийся из нервных окончаний (19). Транспорт ацетилхолина через клеточную мембрану в уротелии осуществляется при помощи специальных белковых образований на клеточной мембране – органических катионных переносчиков. В исследовании продемонстрировано, что троспий в дозозависимой форме ингибирует активность всех трех типов органических катионных переносчиков уротелиальных клеток у человека, что значительно повышает его потенциал в улучшении накопительной способности мочевого пузыря.

При обычных условиях эффект от лечения наступает через неделю после начала приема. В клинических исследованиях у больных ГМП применение троспия в дозе 20 мг 2 р/сут в среднем снижало частоту мочеиспускания в сутки на 2,7, число эпизодов ургентного недержания мочи в неделю на 16,1 и увеличивало объем мочеиспускания в среднем на 35,6 мл (21, 22). Сравнительные исследования показывают, что эффективность троспия аналогична оксибутинину и толтеродину и в ряде исследований даже выше (23, 24). При этом троспий демонстрирует лучшую переносимость и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с оксибутинином

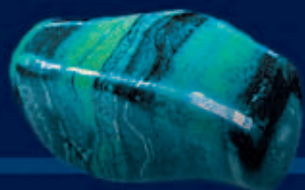
**Медикаментозные средства первой линии для лечения больных с ГМП – антихолинергические препараты. Они являются антагонистами мускариновых рецепторов. Понимание врачом различий и особенностей существующих средств позволит сделать правильный выбор для каждого пациента. Несмотря на то, что клиническая эффективность препаратов практически одинакова, существенно различается профиль их побочных эффектов.**



# СПАЗМЕКС®

тростия хлорид табл. 5 мг и 15 мг

Совершенная  
структура –  
непревзойденные  
преимущества



Высший уровень безопасности  
и эффективности терапии  
гиперактивного мочевого пузыря



[www.spasmex.ru](http://www.spasmex.ru)

Антихолинергический препарат для лечения гиперактивного мочевого пузыря, обладающий исключительным комплексом преимуществ:

Эффективность и безопасность на высоком уровне.

Не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС, так как не преодолевает гематоэнцефалический барьер.

Нет метаболизма в печени.

Отсутствует взаимодействие с другими лекарствами.

Производитель Dr. Pflieger (Германия)

(7, 25). Как и у остальных антихолинергических средств, типичными побочными эффектами троспия является сухость во рту (20%) и запоры. В настоящее время проходит клиническое испытание МВФ троспия, которая при сохранении эффективности оказывает меньшее число побочных эффектов. При этом частоту сухости во рту оценивают как наименьшую среди всех пероральных препаратов антихолинергического ряда (26).

В нашей клинике также проводили исследования троспия хлорида у больных с разными формами ГМП: нейрогенной детрузорной гиперактивностью вследствие вертеброгенных заболеваний ( $n = 36$ ) и болезнью Паркинсона ( $n = 11$ ) и идиопатической детрузорной гиперактивностью ( $n = 15$ ). Через 24 недели лечения в дозе 15 мг/сут (5 мг 3 раза в день) отмечено снижение частоты мочеиспусканий за сутки во всех исследуемых группах. У больных с вертеброгенными заболеваниями – на 39,1% ( $p < 0,01$ ), с идиопатической детрузорной гиперактивностью частота мочеиспусканий в сутки уменьшилась на 14%, с болезнью Паркинсона – на 27% ( $p < 0,01$ ). Достоверное снижение числа мочеиспусканий за сутки при  $p < 0,01$  получено в группах больных с вертеброгенными заболеваниями и больных с болезнью Паркинсона. У больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью достоверного снижения числа мочеиспусканий за сутки не получено. Лечение также привело к незначительному снижению числа urgentных позывов на моче

испускание и эпизодов urgentного недержания мочи во всех исследуемых группах. Средний эффективный объем мочевого пузыря увеличился по данным УЗИ у больных с вертеброгенными заболеваниями на 23,7%, с идиопатической детрузорной гиперактивностью увеличился на 17%, с болезнью Паркинсона – на 12,8%. Цистометрическая емкость мочевого пузыря, по данным уродинамического исследования, у больных с вертеброгенными заболеваниями увеличилась на 41%, с идиопатической детрузорной гиперактивностью – на 13,7% и с болезнью Паркинсона – на 14,5%. Анализ показал достоверное увеличение цистометрической емкости в группе больных с идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивностью вследствие вертеброгенных заболеваний ( $p < 0,001$ ). У пациентов с болезнью Паркинсона цистометрическая емкость не достигла значимой статистической достоверности. При приеме троспиума у 1 пациентки (1,6%) возникли головные боли, которые она связывала с приемом препарата, у 4 больных (6,5%) появились запоры, 8 больных (12,9 %) жаловались на сухость во рту. У 2 больных (3,2%), имеющих в анамнезе хронический гастрит, появилась изжога. Степень выраженности побочных эффектов у больных была незначительной и не требовала отмены препарата (27).

Другим исследованием была оценка эффективности троспия в комплексном лечении женщин с сочетанием пролапса гениталий и симптомов ГМП (28).

*Солифенацин* относится к группе

третичных аминов и является высоко селективным антагонистом  $M_3$  мускариновых рецепторов. Предполагается, что высокая селективность позволит снизить частоту побочных эффектов, связанных с действием на другие подтипы мускариновых рецепторов, тем не менее  $M_3$  также присутствуют в гладкой мускулатуре кишечника, слюнных желез, глазе и головном мозге, в связи с этим не исключены побочные эффекты в виде запоров, сухости во рту, нечеткости зрения и когнитивных нарушений. Эффективность, переносимость и безопасность солифенацина доказана в РПКИ. Препарат достоверно уменьшает симптомы urgentности и ноктурии, снижает число эпизодов urgentного недержания мочи. Дозировки солифенацина 5 и 10 мг уменьшают urgentность соответственно на 52 и 55% (29). Подтверждено положительное влияние лечения солифенацином на показатель качества жизни больных ГМП (30). В сравнительных исследованиях с толтероидом солифенацин имел преимущества в улучшении симптомов, при этом была отмечена аналогичная частота побочных эффектов (30). Наиболее частыми побочными эффектами солифенацина является сухость во рту (11 и 28% при 5 и 10 мг соответственно), запоры, тошнота и нечеткость зрения.

Сегодня выбор антихолинергического препарата в основном определяется его стоимостью и реже – переносимостью. Систематические обзоры исследований эффективности антихолинергических средств отмечают лучшую переносимость препаратов пролонгированного действия, принимаемых однократно, по сравнению с препаратами, требующими многократного приема. Однако препараты для многократного приема позволяют более точно титровать дозу для достижения наименьшего числа побочных проявлений при сохранении их терапевтического эффекта (31). Понимание врачом различий и особенностей существующих средств позволит сделать правильный выбор для каждого пациента. Несмо-

**Антимускариновый эффект антихолинергических препаратов заключается в блокировании мускариновых рецепторов (которые активируются ацетилхолином, выделяющимся из парасимпатических нервных окончаний) в детрузоре, и тем самым подавляет произвольные сокращения детрузора. Исследования показывают, что основное действие этих препаратов проявляется во время фазы накопления мочи, когда отсутствует активность парасимпатических волокон, подавляя urgentность (ощущения внезапного непреодолимого позыва к мочеиспусканию) и улучшая накопительную способность мочевого пузыря.**

тря на то, что клиническая эффективность препаратов практически одинакова, существенно различается профиль их побочных эффектов. Отличия в метаболизме и пути выведения четвертичного амина тропсия хлорида делает его более привлекательным с точки зрения отсутствия взаимодействия с другими лекарственными средствами и более прицельного локального эффекта на мочевой пузырь со стороны уротелия по сравнению с третичными аминами. В дополнение к этому особенности молекулы

тропсия обуславливают его ограниченное проникновение через гематоэнцефалический барьер, что способствует минимизации побочных эффектов со стороны ЦНС. Такая особенность крайне важна при выборе препарата для лечения пожилых пациентов с ГМП. К сожалению, отказ больных от лечения из-за побочных эффектов является одной из нередких причин неудачного консервативного лечения ГМП. Теоретически высокая селективность к  $M_3$  рецепторам позволит сократить частоту побочных эффектов, одна-

ко требуются дальнейшие клинические исследования для прямого сравнения переносимости антихолинергических препаратов и совершенствования выбора средства для индивидуального больного. Доказанная эффективность, безопасность и переносимость антихолинергических препаратов при лечении больных ГМП, значительно улучшающих качество их жизни, на сегодняшний день делает эти препараты средством первого выбора при медикаментозном лечении синдрома ГМП. 

## Литература

- Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 167-178.
- Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 179-183.
- Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87: 760-6.
- Chapple C.R. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology.* 2000; 55: 33-46; discussion 50.
- Andersson K.E., Appell R., Cardozo L.D., Chappel C., Drutz H.P., Finkbeiner A.E. et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int.* 1999; 84: 923-47.
- Andersson K.E., Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur Urol.* 2003; 43: 1-5.
- Pak R.W., Petrou S.P., Staskin D.R. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep.* 2003; 4: 436-440.
- Schwantes U., Topfmeier P. Importance of pharmacological and physicochemical properties for tolerance of antimuscarinic drugs in the treatment of detrusor instability and detrusor hyperreflexia – chances for improvement of therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37: 209-218.
- Pontari M.A., Braverman A.S., Ruggieri M.R. The  $M_2$  muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286: 874-880.
- Fetscher C., Fleichman M., Schmidt M., Krege S., Michel M.C.  $M_3$  muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 641-643.
- Yoshimura N., Chancellor M.B. Current and future pharmacologic treatment for overactive bladder. *J Urol.* 2002; 168: 1897-1913.
- Fisher A., Michaelson D.M., Brandeis R., Harring R., Chapman S., Pittel Z.  $M_1$  muscarinic agonists as potential disease-modifying agents in Alzheimer's disease. Rationale and perspectives. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 920: 315-320.
- Thuroff J.W., Chartier-Kastler E., Corcus J., Humke J., Jonas U., Palmtag H. et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol.* 1998; 16 Suppl 1: 548-61.
- Diokno A.C., Appell R.A., Sand P.K., Dmochowski R.R. et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 687-695.
- Daliva G.W., Daugherty C.A., Sanders S.W. Transdermal Oxybutynin Study Group. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol.* 2001; 166: 140-5.
- Appell R.A. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology.* 1997; 50: 90-6.
- Van Kerrebroeck P., Kreder K., Jonas U., Zinner N., Wein A. Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology.* 2001; 57: 414-21.
- Kim Y., Yoshimura N., Masuda H., De Miguel F., Chancellor M.B. 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.
- Lips K.S., Wunsch J., Zarghooni S., Bschleifer T., Schukowski K., Weidner W., Wessler I., Schwantes U., Koepsell H., Kummer W. Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol.* 2007 Apr; 51(4): 1042-53.
- Singh-Franco D., Machado C., Tuteja S., Zapantis A. Trospium Chloride for the Treatment of Overactive Bladder with Urge Incontinence. *Clinical Therapeutics.* 2005; 27(5): 511-530.
- Zinner N., Gittelman M., Harris R., Susset J., Kanelos A., Auerbach S. Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1): 2311-2315.
- Sanctura (trospium chloride) tablets (package insert). East Hanover, NJ: Odyssey Pharmaceuticals, 2004.
- Hashim H., Abrams P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs.* 2004; 64(15): 1643-1656.
- Jünemann K.P., Al-Shukri S. Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge-syndrome: a double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial (abstract 85B). *Neurourol Urodyn.* 2000; 19(4): 488-490.
- Madersbacher H., Stohrer M., Richter R., Burgdorfer H., Hachen H.J., Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicenter trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Br J Urol.* 1995; 75(4): 452-456.
- Staskin D., Sand P., Zinner N., Dmochowski R. Trospium Study Group. Once Daily Trospium Chloride is Effective and Well Tolerated for the Treatment of Overactive Bladder: Results From a Multicenter Phase III Trial. *J Urol.* 2007; 178: 978-84.
- Мазо Е.Б., Бабанина Г.А. Троспий хлорид (спазмекс) в лечении симптомов нижних мочевых путей у больных с нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем вследствие вертеброгенных поражений // *Урология.* 2007; № 3: 15.
- Доброхотова Ю.Э., Мазо Е.Б., Кривооборотов Г.Г., Школьников М.Е., Фандеева Л.В., Кайфаджан М.М., Нуруллин Р.Ф., Жданова М.С. Троспия хлорид в лечении женщин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий // *Вестник РГМУ.* 2007; № 3(56).
- Chapple C., Wyndaele J.J., Gronen S., for the Solifenacin Study Group. Solifenacin provided statistically significant and clinically relevant reductions in urgency, a defining symptom of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2004; 23: 316.
- Chapple C.R., Arano P., Bosch J.L., De Ridder D., Kramer A.E., Ridder A.M. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study *BJU Int.* 2004; 93: 71-7.
- Chapple C.R., Khullar V., Gabriel Z., Muston D., Bitoun C.E., Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol.* 2008; 54(3): 543-62.