

Е.Н. Голубцова,
Е.И. Велиев
РМАПО, Москва

Современные подходы к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) является широко распространенным заболеванием, одинаково поражающим мужчин и женщин, частота которого увеличивается с возрастом. Распространенность данной нозологии в США и Европе составляет в среднем от 12 до 17%. В возрасте 40-44 лет мужчины и женщины заболевают с частотой 3 и 9% соответственно. В популяции 75 лет и старше – 42 и 31% пациентов мужского и женского пола страдают симптомами ГАМП. По данным National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), ГАМП страдают около 33 млн человек в США старше 18 лет, что значительно ухудшает качество их жизни, снижает работоспособность и социальную активность (1, 2, 3).



ГАМП – это синдром, включающий, по определению International Continence Society, наличие ургентных позывов к мочеиспусканию в сочетании с недержанием мочи или без него, обычно сопровождающийся увеличением количества дневных мочеиспусканий и ноктурией (4).

Этиология и патогенез ГАМП окончательно не изучены, однако ведущей причиной учащенного и ургентного мочеиспускания (основных составляющих симптомокомплекса ГАМП) у большинства больных является гиперактивность детрузора. Последнее проявляется в повышении числа его спонтанных сокращений, увеличении детрузорного давления в фазу накопления и, следовательно, уменьшении эффек-

тивной емкости мочевого пузыря.

Сокращения детрузора (как в норме, так и спонтанные) обусловлены воздействием ацетилхолина на мышечные волокна посредством постганглионарных М-холинорецепторов. Существует 5 основных типов М-холинорецепторов, расположенных в ЦНС, периферических ганглиях, секреторных железах, гладкой мускулатуре, легких. В детрузоре локализованы преимущественно М2- и М3-холинорецепторы. Несмотря на преобладание М2-холинорецепторов (около 80%), за сокращения волокон детрузора ответственны главным образом М3-холинорецепторы (около 20%). Роль М2-холинорецепторов остается до конца не изученной, однако в функциональном отношении они противостоят бета-адренорецепторам, посредством которых осуществляется расслабление детрузора (5).

Симптомы, определяющие клиническую картину ГАМП, имеют множество причин и факторов, основные из которых приведены в таблице.

Несмотря на высокую распространенность ГАМП и доступность терапевтических методик, проблема диагностики и лечения остается нерешенной. Многие пациенты воспринимают симптомы расстройства мочеиспускания как естественные возрастные изменения или полагают, что хирургическое вмешательство – единственно возможный метод лечения. Другие пытаются самостоятельно справиться с заболеванием, используя различные приспособления, чтобы

скрыть подтекание мочи и другие симптомы ГАМП. Кроме того, многие врачи недостаточно осведомлены о последних достижениях в области фармакотерапии гиперактивности или считают, что доступные медикаменты неэффективны или сопряжены с тяжело переносимыми побочными эффектами (6).

Лечение пациентов с ГАМП является комплексным, ступенчатым и включает поведенческую терапию, фармакотерапию, инъекции нейротоксина ботулина типа А в детрузор, нейромодуляцию. Несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований показали эффективность упражнений для тренировки мышц тазового дна в уменьшении симптомов ургентного и смешанного недержания мочи в группе пациенток до 75 лет (7). Низкочастотная электростимуляция мочевого пузыря посредством ректальных или вагинальных зондов оказывает ингибирующее влияние на сокращения детрузора, что в сочетании с поведенческой терапией также способствует улучшению клинической картины (8). Доказана эффективность интрадетрузорных инъекций нейротоксина ботулина типа А в уменьшении симптомов ГАМП и улучшении уродинамических показателей (9). В случае тяжелой нейрогенной гиперактивности детрузора у ограниченной группы пациентов возможно применение сакральной нейромодуляции (10). При неэффективности консервативного лечения показано применение хирургических методов, включая нейролизис и аугментаци-

Таблица. Симптомы ГАМП

| Состояние | Механизмы | Тактика |
|---|---|---|
| Оба пола | | |
| Инфекция мочевых путей | Воспаление с активацией афферентной иннервации | Лечение инфекционного процесса |
| Нарушение сократимости мочевого пузыря | Снижение функциональной емкости мочевого пузыря | Избегать лекарств, снижающих сократимость мочевого пузыря. Обучение пациентов упражнениям, увеличивающих емкость мочевого пузыря. Интермиттирующая катетеризация у определенной категории больных |
| Опухоль, конкременты мочевого пузыря, интерстициальный цистит | Инициация гиперактивности детрузора | Обследование с целью исключения указанных состояний |
| Женщины | | |
| Дефицит эстрогенов | Атрофический вагинит и уретрит могут способствовать развитию симптомов ГАМП | Местное применение эстрогенов |
| Недостаточность сфинктерного аппарата | Снижение ингибирующего влияния сфинктера на сокращения детрузора. | Местное применение эстрогенов и упражнения для тренировки мышц тазового дна. Периуретральные инъекции и хирургические вмешательства у определенной категории пациенток |
| Мужчины | | |
| Гиперплазия предстательной железы | Рефлекторная гиперактивность детрузора вследствие инфравезикальной обструкции | После обследования, исключающего рак предстательной железы, – назначение α -блокаторов и/или ингибиторов 5 α -редуктазы. По показаниям – хирургическое вмешательство |

онную цистопластику (11, 12).

Исходя из патогенеза ГАМП, к терапии первой линии относится назначение антихолинергических препаратов. Крупномасштабные, мультицентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования показали, что пациенты, получающие М-холиноблокаторы, отмечают значительное уменьшение числа мочеиспусканий, эпизодов ургентности и недержания (13, 14).

Charple C. и соавт. провели мета-анализ используемых в настоящее время М-холинолитиков и оценили эффективность, безопасность и переносимость отдельных препаратов, включая пероральные и трансдермальные формы. Значительное снижение ургентных позывов в течение суток отмечено у пациентов, получавших толтеродин 4 мг/день, в сравнении с группой получавших плацебо. В отношении снижения числа эпизодов недержания мочи доказана клиническая значимость оксibuтина пероральной и трансдермальной форм, солифенацина 5 и 10 мг/день, толтеродина быстрого и медленного высвобождения. Уменьшение частоты мочеиспусканий и увеличение объема выделенной мочи происходило при назначении толтеродина быстрой и медленной форм высво-

ждения, солифенацина 5 и 10 мг/день, трансдермальной формы оксibuтина (14).

При назначении антихолинергических препаратов следует учитывать, в какие сроки от начала лечения происходит улучшение клинической симптоматики. Многочисленные исследования показывают, что регулярный прием М-холиноблокаторов приводит к уменьшению симптомов гиперактивности в течение 1-2 недель лечения, а максимальный эффект достигается к 6-9 неделям. По данным Sussman D. и соавт., более половины пациентов отметили снижение частоты мочеиспусканий, эпизодов ургентности и недержания на 50% и более уже после 5 дней применения толтеродина (15). У пациентов, получавших дарифенацин, улучшение клинической картины наблюдалось через 2 недели приема препарата (16). Следует отметить, что для достижения и поддержания максимального терапевтического эффекта терапия М-холинолитиками должна быть длительной, так как после отмены антихолинергических препаратов нередко развивается рецидив симптомов ГАМП.

Структурного и химический состав лекарственного средства существенно влияют на его фармакокинети-

ку, обуславливая таким образом различные клинические эффекты. Третичные амины подвергаются метаболизму с участием цитохрома P450 и, обладая большей липофильностью, легче абсорбируются из желудочно-кишечного тракта и проникают через гематоэнцефалический барьер, что может вызывать побочные эффекты, связанные с нарушениями в когнитивной сфере. Троспиум, являясь четвертичным гидрофильным амином, метаболизируется практически без участия цитохрома P450. Около 80% этого препарата выводится в неизменном виде с мочой, что объясняет его непосредственный эффект на уротелий мочевого пузыря (17). Период полувыведения ($T_{1/2}$) М-холиноблокаторов колеблется от 2 часов у оксibuтина и толтеродина быстрой формы высвобождения (18) до 45-68 часов у солифенацина (19). При этом фармакологически активный 5-гидроксиметильный метаболит толтеродина обладает $T_{1/2}$ продолжительностью 3-4 часа (20).

Большинство антимускариновых препаратов, оцененных в мета-анализе Charple C. и соавт. (дарифенацин, пропиверин быстрого и медленного высвобождения, солифенацин, толтеродин быстрого

и медленного высвобождения, троспиум), были хорошо переносимы пациентами. Наибольший риск прекращения лечения в связи с неудовлетворительной переносимостью имел оксibuтинин быстрой формы высвобождения. Пациенты, получавшие данный препарат в дозе 8,8-15 мг в день, имели на 40% выше частоту отказа от лечения в сравнении с группой принимавших плацебо. При анализе профиля толерантности доказаны преимущества толтеродина обеих форм, оксibuтинина медленного высвобождения. Остальные препараты, кроме оксibuтинина быстрой формы высвобождения, имели приблизительно одинаковую переносимость (14).

Важным показателем антихолинергических препаратов является их селективность в отношении М3-холинорецепторов детрузора мочевого пузыря. Таким образом, М-холиноблокаторы можно разделить по сродству к М3-холинорецепторам на неселективные и М3-селективные. Характерной чертой неселективных препаратов является отсутствие специфичности в отношении мускариновых рецепторов третьего типа детрузора мочевого пузыря и, следовательно, воздействие на М-холинорецепторы других органов, что способствует развитию побочных эффектов. Главное отличие селективных препаратов заключается в их преиму-

щественном взаимодействии с М3-холинорецепторами волокон детрузора, что обуславливает выраженный клинический эффект в уменьшении симптомов гиперактивности и низкую частоту побочных эффектов. Среди наиболее широко используемых в настоящее время антихолинергических препаратов троспиум и пропиверин обладают наименьшей селективностью. Оксibuтинин и солифенацин имеют большее сродство к М3-холинорецепторам мочевого пузыря, чем к мускариновым рецепторам второго типа, дарифенацин является М3-селективным. Толтеродин демонстрирует приблизительно одинаковое сродство ко всем типам М-холинорецепторов, но при клинических испытаниях оказывал более избирательное действие по отношению к гладким мышцам мочевого пузыря, чем слюнным железам (21, 22, 23).

Побочные эффекты М-холиноблокаторов определяются локализацией типов мускариновых рецепторов в различных органах, степенью сродства препаратов к ним и фармакокинетическими параметрами. Сухость во рту, запоры, головная боль и нарушения зрения – наиболее частые нежелательные эффекты М-холинолитиков. Исследование Nilvebrant и соавт. показало, что толтеродин обладает в 8 раз меньшим сродством к М-холинорецепторам слюнных желез, что обуславливает значительно более низкую частоту

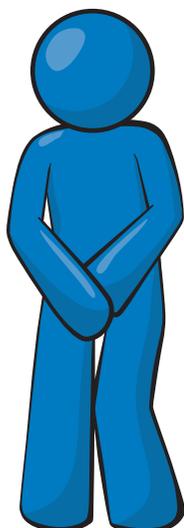
развития такого побочного эффекта, как сухость во рту (24). При приеме плацебо, толтеродина и оксibuтинина возникновение сухости во рту отмечали 15%, 30% и 69% пациентов (25). Оксibuтинин быстрого высвобождения чаще вызывает вышеуказанный побочный эффект в сравнении с его медленной и трансдермальной формами, толтерадином, троспиумом и пропиверином. Частота нарушения зрения выше при назначении солифенацина в дозе 10 мг/день, чем толтеродина быстрого высвобождения 4 мг/день. Риск возникновения запоров был ниже в группе пациентов, получавших толтеродин и оксibuтинин трансдермальной формы. Также при употреблении толтеродина быстрого высвобождения и оксibuтинина пролонгированной формы в сравнении с другими М-холинолитиками значительно реже возникали диспепсические явления. В целом частота прекращения лечения, обусловленная развитием побочных эффектов, была выше в группе пациентов, получавших оксibuтинин быстрого высвобождения (14). Среди редко встречающихся побочных эффектов антимускариновых препаратов следует отметить влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся тахикардией и удлинением интервала QT.

Присутствует некоторая озабоченность среди клиницистов относительно того, что антихолинергические препараты, подавляя сокращения волокон детрузора мочевого пузыря, могут таким образом вызывать острую задержку мочи у мужчин с симптомами гиперактивности и сопутствующей инфравезикальной обструкции. Тем не менее 12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого была оценка безопасности применения толтеродина медленной формы высвобождения у мужчин старше 40 лет с уродинамическими доказательствами гиперактивности детрузора и инфравезикальной обструкции, показало, что в группе пациентов, получающих данный

Поскольку частота ГАМП увеличивается с возрастом, важно, чтобы фармакотерапия была безопасна для пожилых пациентов. Аффинность антихолинергических препаратов к М1-холинорецепторам, вероятно, является одним из ведущих факторов возникновения расстройств в когнитивной сфере, что следует принимать во внимание при назначении того или иного М-холинолитика. Селективность дарифенацина в отношении М3-холинорецепторов, низкая липофильность троспиума, что уменьшает вероятность его проникновения через гематоэнцефалический барьер, делают возможным их применение у больных пожилого возраста. Следует отметить, что липофильность толтеродина в 30 раз меньше, чем оксibuтинина, поэтому он практически не проникает в ткани головного мозга.



Когда нет сил терпеть...



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



Рег. номер: ЛСР-005815/09

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Уротол. 2. Гориловский Л.М., Лажно Д.А. Гиперактивность мочевого пузыря. РМЖ; том 13; №25; 2005: стр. 1691-1694. 3. Лопаткин Н.А., Лоран О.Б. и др. Эффективность толтеродина в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Клиническая фармакология и терапия., 2006; 15(1); 51-54. 4. Сивков А.В., Ромих В.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря. Consilium medicum. Том 04; №7; 2002: стр. 348-355.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.

УРОТОЛ

- Высокая селективность в отношении М-холинорецепторов мочевого пузыря^{1,2}
- Эффективное и быстрое уменьшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря^{2,3,4}:
 - частоты мочеиспусканий
 - частоты императивных позывов
 - количества эпизодов недержания мочи
- Увеличение возможности мочевого пузыря накапливать и удерживать мочу^{2,3}
- Хорошая переносимость длительной терапии⁴
- Доступная цена

препарат, отмечено значительное улучшение показателя максимальной цистометрической емкости. При этом увеличение объема остаточной мочи на 33 мл в сравнении с группой принимавших плацебо не рассматривалось как клинически значимое, риск развития острой задержки мочи был невелик и составил 3% в обеих группах (26).

Ряд клинических исследований продемонстрировал, что комбинация антимускариновых препаратов с α -блокаторами эффективна при лечении мужчин с симптомами ГАМП и инфравезикальной обструкции (27, 28). Kaplan S. и соавт. оценили эффективность и безопасность комбинированного применения толтероидина медленного высвобождения и α -блокатора тамсулозина у 879 мужчин, страдающих ГАМП и гиперплазией предстательной железы. После 12-недельного лечения улучшение клинической картины отмечено у 80% пациентов, получавших сочетанную терапию. В группах принимавших только толтероидин медленной формы высвобождения, тамсулозин или плацебо этот показатель составил 65%, 71% и 62% соответственно. Комбинированная терапия показала значительное уменьшение эпизодов недержания и urgenности, числа дневных мочеиспусканий и ноктурии, а также улучшение качества жизни пациентов. Частота острой задержки мочи, потребовавшая катетеризации, при проведении сочетанной терапии была низкой и не

превышала 0,4% в сравнении с 0,5% у принимавших толтероидин и 0% у получавших тамсулозин или плацебо (29).

Поскольку частота ГАМП увеличивается с возрастом, важно, чтобы фармакотерапия была безопасна для пожилых пациентов. При назначении М-холиноблокаторов этой категории больных важно учитывать возможность проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер, влияние на функцию печени и почек, взаимодействие с другими лекарственными средствами (30). В тканях головного мозга представлены все 5 типов М-холинорецепторов. Из них наиболее многочисленны мускариновые рецепторы первого типа, локализующиеся в области гиппокампа и коры, которые играют важную роль в процессах памяти и мышления. Таким образом, аффинность антихолинэргических препаратов к М1-холинорецепторам, вероятно, является одним из ведущих факторов возникновения расстройств в когнитивной сфере, что следует принимать во внимание при назначении того или иного М-холинолитика (31). Селективность дарифенацина в отношении М3-холинорецепторов, низкая липофильность троспиума, что уменьшает вероятность его проникновения через гематоэнцефалический барьер, делают возможным их применение у больных пожилого возраста (32). Следует отметить, что липофильность толтероидина в 30

раз меньше, чем оксипутинина, поэтому он практически не проникает в ткани головного мозга (33, 34).

По данным Sand P. и соавт., которые оценили безопасность и переносимость применения толтероидина медленной формы высвобождения в группах пациенток 64 лет и младше, 65-74 лет, 75 лет и старше, после 12-недельного курса лечения существенной разницы в возникновении побочных эффектов в исследованных возрастных категориях не отмечено (35).

Среди используемых антихолинэргических препаратов при лечении детей с симптомами гиперактивности детрузора наиболее изученными являются толтероидин и оксипутинин. Учитывая, что в настоящее время недостаточно данных о возможности применения новых антимускариновых препаратов у детей, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Проблема лечения пациентов, страдающих ГАМП, усугубляется низкой комплаентностью, определяемой как среднее число дней между началом терапии и ее прекращением (36). Следует отметить, что высокая частота прекращения лечения является дополнительным барьером в достижении оптимальных исходов при всех хронических состояниях, требующих долгосрочной последовательной терапии. В отношении ГАМП частота прекращения лечения в течение первого года составляет, по данным разных авторов, от 80% до 90%. Менее половины пациентов (32-44%) продолжают прием препаратов больше 30 дней (37, 38). Тогда как среди лиц, страдающих гипертонической болезнью, около 57% продолжают лечение больше года после назначения антигипертензивной терапии (39). Среди причин прекращения приема препаратов пациенты указывают низкую эффективность лекарств, необходимость их длительного употребления, побочные эффекты. В одном из исследований частота прекращения приема препаратов, обусловленная побочными эффектами, составила 7%, 6% и 21% в группе получавших

Проблема лечения пациентов, страдающих ГАМП, усугубляется низкой комплаентностью. В отношении ГАМП частота прекращения лечения в течение первого года составляет, по данным разных авторов, от 80% до 90%. Менее половины пациентов (32-44%) продолжает прием препаратов больше 30 дней. Среди причин прекращения приема препаратов пациенты указывают низкую эффективность лекарств, необходимость их длительного употребления, побочные эффекты. В одном из исследований частота прекращения приема препаратов, обусловленная побочными эффектами, составила 7%, 6% и 21% в группе получавших плацебо, толтероидин и оксипутинин, соответственно.

плацебо, толтеродин и оксибутирин соответственно. В отношении необходимости снижения дозы вследствие неудовлетворительной переносимости этот показатель составил 4%, 7% и 23% пациентов, принимающих плацебо, толтеродин и оксибутирин (25). По данным различных исследований, стоимость медикаментов не является ведущей причиной для прекращения терапии ГАМП (37).

ВЫВОДЫ

Фармакотерапия в лечении пациентов с ГАМП основана на пони-

жении механизмов, вовлеченных в процесс мочеиспускания. В настоящее время М-холиноблокаторы являются препаратами выбора для лечения больных, страдающих симптомами гиперактивности мочевого пузыря. Антихолинергические препараты подтвердили свою эффективность, доказанную многочисленными клиническими исследованиями. Однако отсутствие специфичности в отношении М-холинорецепторов мочевого пузыря, что обуславливает наличие побочных эффектов, остается наибольшим недостатком этой группы. Увеличение уроселек-

тивности в будущем может снизить частоту нежелательных эффектов в следующем поколении этого класса лекарственных средств. Кроме М-холинолитиков, обсуждаются возможности применения агонистов альфа3-адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, антагонистов рецепторов нейрокина-1, опиоидов (40). По мере того как знания в этой области расширяются, необходима разработка новых высокоселективных препаратов, что позволит оптимизировать терапию ГАМП и улучшить качество жизни пациентов. 

Литература

- Milsom I., Abrams P., Cardozo L., Roberts R.G., Thuroff J. and Wein A.J. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760.
- Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W., Abrams P., Herzog A.R., Corey R. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327.
- Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn 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: 1306.
- Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37.
- Eglen R.M., Hedge S.S., Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996; 48 (4): 531-565.
- Wagg A., Majumdar A., Toozs-Hobson P., Patel A.K., Chapple C.R., Hill S. Current and future trends in the management of overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18 (1): 81-94.
- Burgio K.L., Goode P.S., Locher J.L. et al. Behavioral training with and without biofeedback in treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2293-9.
- Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology* 2000; 55: Suppl: 17-23, 31-2.
- Reitz A., Stohrer M., Kramer G. et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510-15.
- Hohenfellner M., Dahms S.E., Matzel K., Thuroff J.W. Sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2000; 85, Suppl 3: 10-9, 22-3.
- Maderbasher H. Denervation techniques. *BJU Int* 2000; 85: Suppl 3: 1-6, 8-9.
- Atala A. New methods of bladder augmentation. *BJU Int* 2000; 85: Suppl 3: 24-34, 36.
- Herbison P., Hay-Smith J., Ellis G., More K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841-4.
- Chapple C., Khullar V., Gabriel Z., Doo-ley J.A. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 5-26.
- Sussman D.O., Kraus S.R., Carlsson M., Guan Z. Onset of efficacy of tolterodine extended-release in patients with overactive bladder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 777-81.
- Haab F., Stewart L., Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45 (4): 420-429.
- Pak R.W., Petrou S.P., Staskin D.R. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol rep* 2003; 4: 436-40.
- Ditropan XL (oxybutin chloride). Full Prescribing Information. Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., Raritan, NJ, USA; 2004.
- Vesicare (solifenacin succinate). Full Prescribing Information. Yamanouchi Pharma America, Inc and GlaxoSmithKline, Norman, OK, USA; 2004.
- Detrol (tolterodine tartrate). Full Prescribing Information. Pharmacia Et Upjohn Company, Kalamazoo, MI, USA; 2003.
- Hegde S.S., Mammen M.M., Jasper J.R. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: current options and emerging therapies. *Curr Opin Invest Drugs* 2004; 5: 40-49.
- Wuest M., Weiss A., Waelbroeck M. et al. Propiverine and metabolites: differences in binding to muscarinic receptors and in functional models of detrusor contraction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 374: 87-97.
- Brynne N., Stahl M.M.S., Hallen B. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 287-95.
- Nilvebrant L., Andersson K., Gillberg P., Stahl B. Tolterodine – a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195-207.
- Drutz H-P., Appell R.A., Gleason D., Klimberg I., Radomski S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutin and placebo in patients with overactive bladder.
- Abrams P., Kaplan S.A., De Koning Gans H.J., Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in en with bladder outlet obstruction // *J Urol* 2006; 175: 999-1004.
- Lee J.Y., Kim H.W., Koh J.S., Suh H.J., Chancellor M.B. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817-20.
- Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Gianitsas K., Fisis J., Perimenis P., Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study // *J Urol* 2003; 169: 2253-6.
- Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S., Carlsson M., Bavendam T., Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
- Kay G.G., Granville L.J. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27: 127-38.
- Levey A.L., Kitt C.A., Simonds W.F., Price D.L., Brann M.R. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci* 1991; 11: 3218-26.
- Scheife R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder.
- Nilvebrant L. The mechanism of action of tolterodine. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; 11: 13-27.
- Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon, 1990.
- Sand P.K., Miklos J., Ritter H., Apell R. A comparison of extended – release oxybutynin and tolterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 243-8.
- Cramer J.A., Roy A., Burrel A. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11(1): 4-47.
- D'Souza A.O., Smith M.J., Miller L.A., Doyle J., Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm* 2008; 14 (3): 291-301.
- Shaya F.T., Blume S., Gu A., Zyczynski T., Jumadilova Z. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. *Am J Manag Care* 2005; 11 (4 suppl): S 121-S129.
- Mazzaglia G., Mantovani L.G., Sturkenboom M.C. et al. Patterns of persistence and antihypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care // *J Hypertens* 2005; 23 (11): 2093-2100.
- Andersson K.E., Wein A.J. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581-631.