

В.Г.Гомберг, Ю.Т.Надь

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВИТАПРОСТ® ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

Санкт-Петербургский городской гериатрический центр

Резюме

Под нашим наблюдением находились 40 женщин в возрасте от 49 до 80 лет (средний возраст $63,6 \pm 1,5$ лет) с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Все пациентки применяли суппозитории Витапрост Форте 1 раз в сутки, на ночь в течение 30 дней. Проводилась оценка мочеиспускания до лечения, через 15 и 30 дней применения суппозитория, а также через месяц после курса лечения. На пяти визитах пациентки заполняли различные опросники самооценки степени беспокойства и дискомфорта из-за расстройств мочеиспускания и предоставляли дневники мочеиспускания, которые вели в течение трех суток перед визитом.

В результате лечения достигается не только сокращение на 46% императивных позывов к мочеиспусканию и на 69% эпизодов ургентной инконтиненции, но и значительно улучшается оценка пациентками состояния своего мочевого пузыря. В 2,1 раза снижается степень дискомфорта из-за императивных симптомов, степень беспокойства уменьшается на 70%, тревоги на 38%, влияние на повседневную жизнь симптомов, связанных с работой мочевого пузыря, на 48%, а удовлетворенность лечением достигает 74%. Через месяц после окончания курса лечения Витапростом Форте у всех пациенток не только сохранилось достигнутое улучшение симптоматики, но и произошло дальнейшее субъективное и объективное улучшение качества мочеиспускания. После прекращения приема препарата у пациенток на 20-40% увеличилась емкость мочевого пузыря при различных позывах к мочеиспусканию, что объясняется снижением ишемии детрузора играющей значительную роль в патогенезе ГАМП.

Введение

Одной из важнейших проблем урологии в настоящее время является диагностика и лечение различных форм инконтиненции - заболевания, которое не ведет к

летальному исходу или серьезным нарушениям общего состояния, но приводит пациентов к социальному ostrакизму и существенно снижает качество жизни.

Среди пожилых женщин, страдающих недержанием мочи, у 30 – 40 % диагностируется стрессовая инконтиненция, у 15 - 20% - ургентная, у 45 % - смешанное недержание мочи и у 2 – 15 % - другие виды недержания. Таким образом, медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) и сопровождающего это состояние ургентного недержания мочи является важнейшей задачей урологов, особенно в гериатрической практике. Основными признаками ГАМП являются жалобы больной на частое мочеиспускание, свыше 8 раз в сутки (80 - 90%), ночные мочеиспускания (60 - 70%), появление чувства неотложности мочеиспускания (90 - 100%) и, наконец, ургентное недержание мочи (85 - 95%). ГАМП встречается часто: обследование около 16000 человек старше 40 лет, проведенное в 6 странах Европы, показало, что распространенность этого состояния колеблется в пределах 12-22%. Таким образом, по разным данным количество пациентов с ГАМП в мире составляет от 50 до 100 миллионов. Прямые и косвенные затраты, связанные с ГАМП достаточно высоки. Например, в США они составили в 1995 году \$26 миллиардов [10,12].

Основной целью терапии ГАМП является снижение сократительной активности и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря [3, 6, 10]. Поскольку причиной как нормальных, так и непроизвольных сокращений детрузора является ацетилхолин-индуцированная стимуляция его постганглионарных мускариновых рецепторов, в лечении в первую очередь используются их антагонисты. М-холинолитики обеспечивают снижение тонуса детрузора, снижая вероятность его непроизвольных сокращений, в фазе наполнения мочевого пузыря. При этом они не влияют на растяжимость последнего.

Основным недостатком М-холинолитиков (оксибутинин, солифенацин, толтеродин, тропия хлорид) является их недостаточная уроселективность, что обуславливает высокую частоту таких побочных эффектов, как сухость слизистых, диспепсия, запоры, тахикардия, нарушения зрения [10, 14, 15].

Частота и выраженность этих побочных действий существенно затрудняет проведение длительной медикаментозной терапии ГАМП, особенно у пожилых женщин.

Препарат Витапрост Форте – это суппозитории, содержащие в качестве активного вещества Сампроста субстанцию (простаты экстракт) 0,1 г - комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы бычков, достигших половой зрелости, путем жесткого кислотного гидролиза, глубоко разрушающего клеточные структуры. Особенности выделения этих пептидов нивелируют их молекулярную видоспецифичность, в результате чего полученные препараты лишаются антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов.

Витапрост стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря. За счет уменьшения тромбообразования, антиагрегантной активности, усиления синтеза антигистаминовых и антисеротониновых антител Витапрост улучшает микроциркуляцию в органах малого таза, препятствует развитию тромбоза венул [1, 2].

В.В. Барабанова с соавт. [7] показала *in vitro* увеличение почти в 2 раза максимального напряжения, развиваемого мышцей детрузора крыс при добавлении простатилена (аналогичный экстракт простаты) в перфузат. С.Х. Аль-Шукри с соавт. [4] показали корригирующее и нормализующее влияние простатилена на патогенетические сдвиги в системе гемокоагуляции и иммунитета, на микроциркуляцию, на показатели воспалительного процесса в почке. Позже эти же авторы [5] доказали равную эффективность парентерального введения простатилена и применения его в ректальных суппозиториях.

Активация органного кровотока способствует улучшению адаптационной и сократительной активности детрузора, увеличивая емкость мочевого пузыря, что невозможно достичь только при использовании М-холинолитиков (традиционного метода лечения ГАМП). Именно снижением ишемии детрузора, играющей значительную роль в патогенезе ГАМП, можно объяснить наблюдаемое в предыдущих исследованиях [8, 9] выраженное повышение

мышечного тонуса мочевого пузыря, которое продолжается и после окончания приема Витапроста Форте.

Таким образом, применение Витапроста может уменьшить степень выраженности расстройств мочеиспускания у женщин с симптомами ГАМП.

В последние годы было выработано общее соглашение о важности анализа оценки пациентом состояния мочевого пузыря и качества жизни. Таким образом, уменьшение симптомов и улучшение качества жизни – потенциальные преимущества, которые оцениваются в данном исследовании.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Витапрост Форте, суппозитории ректальные 100мг, в лечении женщин с симптомами ГАМП, для чего были сформулированы следующие задачи:

- Оценить влияние Витапроста Форте (ежедневный прием в течение 30 дней) на резервуарную функцию мочевого пузыря, количество императивных позывов в течение 24 часов на основании дневников мочеиспускания.
- Проанализировать динамику самооценки пациентками в процессе лечения степени беспокойства и дискомфорта из-за расстройств мочеиспускания с помощью шкалы оценки интенсивности императивных симптомов пациентом при мочеиспускании (PPIUS); визуальной аналоговой шкалы оценки степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS) и визуальной аналоговой шкалы оценки лечения (TS-VAS); оценки пациентом состояния своего мочеиспускания, а также опросников ICIQ-LUTS и OAB-q.
- Проанализировать результаты лечения через месяц после его завершения.
- Оценить безопасность терапии препаратом Витапроста Форте у женщин, страдающих ГАМП.

Материалы и методы исследования.

Нами проведено лечение препаратом Витапрост Форте 40 пациенток с ГАМП в возрасте от 49 до 80 лет (средний возраст $63,6 \pm 1,5$ лет). Длительность заболевания варьировала от 1 до 10 лет (в среднем $4,6 \pm 0,6$ лет). 26 пациенткам (65%) ранее уже проводилось медикаментозное лечение ГАМП. У 15 лечение

оказалось неэффективным, слабый эффект наблюдался у 11 пациенток. Следует отметить, что 6 пациенток страдали глаукомой, в связи с чем им было противопоказано стандартное лечение ГАМП с применением М-холинолитиков. Ни у одной из пациенток не было выявлено патологических изменений в общем анализе мочи как перед началом исследования, так и при его завершении. У 14 пациенток (35%) имелось смешанное недержание мочи, что подтверждалось положительной кашлевой пробой.

Основные критерии включения были:

1. Симптомы гиперактивности мочевого пузыря (включая частое мочеиспускание, императивные позывы, которые могли сопровождаться неудержанием мочи) в течение 3-х месяцев или более.
2. Частота мочеиспускания у пациентки составляла 8 или более раз за 24 часа в течение 3 дней ведения дневника мочеиспусканий.
3. По крайней мере 3 эпизода императивных позывов с неудержанием мочи или без него в течение 3 дней.

Критерии исключения:

1. Клинически значимая обструкция мочевыводящих путей.
2. Значительно выраженное стрессовое недержание мочи или смешанное стрессовое/ургентное недержание мочи, если стрессовое являлось доминирующим фактором по оценке исследователя (для подтверждения пациенткам проводился кашлевой провокационный тест).
3. Наличие признаков инфекции мочевых путей, хронического воспаления, такого как интерстициальный цистит, камни мочевого пузыря, предшествующая лучевая терапия органов таза или перенесенное или текущее злокачественное заболевание органов таза.
4. Немедикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря, включая тренировку мочевого пузыря, обратную связь и упражнения для мышц тазового.
5. Применение препаратов, предназначенных для лечения недержания мочи.
6. Диабетическая нейропатия.

На этапе скрининга всем пациенткам проводилось объективное обследование, включающее общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и мочевых путей с определением остаточной мочи, осмотр гинеколога, кашлевой провокационный тест.

Все пациентки применяли суппозитории Витапрост Форте 1 раз в сутки, на ночь в течение 30 дней. Проводилась оценка мочеиспускания до лечения, через 15 и 30 дней применения суппозитория, а также через месяц после курса лечения. На пяти визитах пациентки заполняли различные опросники самооценки степени беспокойства и дискомфорта из-за расстройств мочеиспускания и предоставляли дневники мочеиспускания, которые вели в течение трех суток перед визитом. В дневнике отмечались время каждого мочеиспускания, его объем, измеряемый женщинами самостоятельно с помощью специальной мерной емкости, эпизоды недержания мочи. Для каждого мочеиспускания пациентка определяла степень выраженности позыва по 5-бальной шкале: 1 – мочеиспускание без позыва; 2 и 3 – позывы легкий и умеренный; 4 – выраженный императивный позыв, требующий бежать в туалет; 5 – сильный императивный позыв с недержанием мочи.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью пакета «Анализ данных» программы Excel. Соответствие распределения эмпирических вариантов в выборках нормальному распределению оценивалось с использованием критерия Колмогорова.

Результаты

У всех пациенток до начала лечения наблюдались выраженные нарушения мочеиспускания. В клинической картине доминировала поллакиурия - количество мочеиспусканий колебалось в пределах $9,69 \pm 0,58$ раза в сутки, при этом 42,3% позывов носили императивный характер ($4,05 \pm 0,40$), с частыми (13,4%) эпизодами ургентной инконтиненции ($1,34 \pm 0,20$). Также была характерна ноктурия - $2,10 \pm 0,11$ мочеиспусканий за ночь.

Средний объем мочеиспускания при отсутствии остаточной мочи составил $138,38 \pm 9,61$ мл, что свидетельствует практически о 50% дефиците резервуарной

функции мочевого пузыря. При этом объем ночных мочеиспусканий $215,38 \pm 23,09$ мл на 55,8% выше, что может быть обусловлено снижением повышенной чувствительности мочевого пузыря во сне. Объем мочеиспускания при ургентных эпизодах $168,52 \pm 12,16$ мл был на 43,5% выше, чем при нормальных позывах $117,38 \pm 10,64$ мл.

Анализ результатов лечения женщин с ГАМП показал, что применение Витапроста Форте достаточно эффективно. При этом улучшение развивалось достаточно быстро, уже через 2 недели после начала лечения.

Число мочеиспусканий в сутки (Таблица 1) сократилось через 15 дней на 11,3%, через 30 дней на 15,5%, а через месяц после лечения мочеиспускания стали реже еще на 8,9%, дойдя до нормального уровня (менее 8 в сутки). Также снизилось число ночных мочеиспусканий на 28,6% через 15 дней. Через месяц после лечения ноктурия еще уменьшилась, по сравнению с исходной почти в 2 раза. Количество ургентных эпизодов уменьшилось через 15 дней на 31,7%, через 30 дней на 46,3%, сохраняясь через месяц после лечения почти на достигнутом уровне. У 18 женщин (45%) к концу лечения полностью исчезло недержание мочи, что сохранялось и через месяц после лечения, а во всей группе пациенток количество эпизодов ургентной инконтиненции через 15 дней сократилось на 69,2%, сохраняясь на том же уровне и через 30 дней, и через месяц после лечения.

Таблица 1.

Изменения частоты мочеиспускания в результате применения Витапроста Форте.

Количество мочеиспусканий	До лечения	Через 15 дней	Через 30 дней	Через месяц
Количество мочеиспусканий в сутки	$9,69 \pm 0,58$	$8,64 \pm 0,51^*$	$8,21 \pm 0,52^*$	$7,52 \pm 0,42^{**}$
Количество ургентных эпизодов	$4,05 \pm 0,40$	$2,83 \pm 0,35^*$	$2,16 \pm 0,35^{**}$	$2,86 \pm 0,51^*$
Количество недержаний мочи	$1,34 \pm 0,20$	$0,43 \pm 0,07^{**}$	$0,41 \pm 0,15^*$	$0,63 \pm 0,16^*$
Количество ночных мочеиспусканий	$2,10 \pm 0,11$	$1,51 \pm 0,16^*$	$1,80 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,12^*$

*p < 0,05 **p < 0,01

В процессе лечения объемы мочеиспусканий практически не изменились (Таблица 2). Это может быть обусловлено коротким сроком лечения, которое в первую очередь повлияло на регуляцию мочеиспускания, значительно снизив ирритативную симптоматику, но не успело увеличить функциональную емкость мочевого пузыря. Однако, через месяц после окончания курса лечения емкость мочевого пузыря существенно выросла. Средний объем мочеиспускания увеличился на 20,3%, объем ночных мочеиспусканий на 27,6%. Объем мочеиспускания при ургентных позывах вырос на 42,3%, а при нормальных – на 31,9%.

В связи со значительным влиянием ГАМП на качество жизни женщин особенно интересна динамика оценки пациентками своего состояния и результатов лечения (Таблица 3). Оценка пациентками состояния мочевого пузыря была до лечения в среднем $4,25 \pm 0,16$ баллов («доставляет мне серьезные проблемы»), через 15 дней уменьшилась на 1 балл ($3,38 \pm 0,24$), к концу лечения составила $3,02 \pm 0,17$ балла («доставляет мне небольшие проблемы»), сохраняясь на этом же уровне и через месяц после лечения.

Степень дискомфорта, который причиняют императивные симптомы пациентке, по визуальной аналоговой шкале до лечения составляла $63,25 \pm 4,28\%$, через 15 дней снизилась в 1,4 раза до $43,88 \pm 4,67\%$, а к концу лечения до $29,63 \pm 3,91\%$ (в 2,1 раза). Через месяц после окончания курса лечения степень дискомфорта практически не увеличилась ($32,25 \pm 4,37$).

Удовлетворенность лечением по визуальной аналоговой шкале через 15 дней составляла $77,88 \pm 2,46\%$, практически не изменилась к концу лечения ($74,38 \pm 3,27\%$) и через месяц после его завершения ($69,88 \pm 3,65\%$).

Таблица 2.

Изменения объема мочеиспускания в результате применения Витапроста Форте.

Объем мочеиспускания	До лечения	Через 15 дней	Через 30 дней	Через месяц
----------------------	------------	---------------	---------------	-------------

Средний объем мочеиспускания (мл)	138,38±9,61	136,63±8,48	135,63±9,29	163,13±10,93*
Объем ночного мочеиспускания (мл)	215,38±23,09	211,88±18,04	204,75±11,13	261,38±22,71*
Объем мочеиспускания при ургентных позывах (мл)	168,52±12,16	176,43±14,34	169,43±13,83	241,04±24,06*
Объем мочеиспускания при нормальных позывах (мл)	117,38±10,64	132,13±9,07	120,87±8,71	159,53±13,05*

*p < 0,05

Интересен анализ данных, полученных с помощью опросника ICIQ-LUTS по симптомам нарушения мочеиспускания и связанным с ними беспокойством. Суммарный балл опросника в процессе лечения сократился с 8,8 до 6,6 и 6,0 баллов, в итоге на 31,8%. Через месяц после лечения он еще уменьшился до 5,75 балла (в итоге на 34,3%). Суммарный балл степени беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания уменьшился с 26,6 до 13,0 и 8,0 баллов, в итоге на 69,9%. Таким образом, по самооценке пациентов, уменьшение беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания практически в 2 раза опережает саму положительную динамику этих симптомов. Через месяц после лечения этот показатель практически не изменился.

По результатам заполнения опросника ОАВ-q степени тревоги из-за симптомов, связанных с нарушением мочеиспускания, уменьшилась с 23,3 до 15,3 балла через 15 дней лечения и до 14,5 баллов в конце лечения, на 37,8%. Влияние на повседневную жизнь симптомов, связанных с работой мочевого пузыря, сократилось в процессе лечения с 31,3 до 20,3 и 16,3 баллов, на 47,9%. Через месяц после завершения курса лечения эти показатели также практически не изменились.

Ни у кого из пациенток не отмечено нежелательных явлений на фоне применения препарата Витапрост Форте. Отсутствие какой-либо отрицательной динамики свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

Таблица 3.

Динамика показателей различных опросников.

	До лечения	Через 15 дней	Через 30 дней	Через месяц
Оценка состояния мочевого пузыря				
Минимальное и максимальное значения	3-5	2-5	2-4	1-4
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	4,25±0,16	3,38±0,24*	3,02±0,17**	2,88±0,25**
Оценка степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS) %				
Минимальное и максимальное значения	51-84	20-80	4-54	1-52
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	63,25±4,28	43,88±4,67**	29,63±3,91**	32,25±4,37*
Оценка лечения (TS-VAS) %				
Минимальное и максимальное значения		55-96	51-96	48-99
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	-	77,88±2,46	74,38±3,27	69,88±3,65
Суммарный балл опросника ICIQ-LUTS по симптомам нарушения мочеиспускания				
Минимальное и максимальное значения	6-10	3-10	3-8	0-8
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	8,75±0,27	6,63±0,41*	6,00±0,34*	5,75±0,61*
Суммарный балл степени беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания по опроснику ICIQ-LUTS				
Минимальное и максимальное значения	14-37	2-26	1-13	0-14
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	26,63±1,53	13,02±1,81**	8,07±1,01**	9,04±1,31*
Степень тревоги из-за симптомов нарушения мочеиспускания по опроснику OAB-q				
Минимальное и максимальное значения	18-36	12-21	9-21	9-23
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	23,25±1,14	15,25±0,62*	14,51±0,72*	14,88±1,03*
Влияние на повседневную жизнь симптомов, связанных с работой				

мочевого пузыря, по опроснику OAB-q				
Минимальное и максимальное значения	15-46	12-39	13-21	11-22
Среднее арифметическое и стандартное отклонение	31,25±2,12	20,25±1,55*	16,25±0,55*	18,13±1,69*

*p < 0,05 **p < 0,01

Обсуждение

Лечение ГАМП, особенно у пожилых женщин, остается непростой задачей. Вполне обоснованным считается назначение М-холинолитиков, как средств первой очереди в терапии ГАМП при наличии соответствующих симптомов: поллакиурии, императивных позывов, ургентного недержания мочи [3]. Исключительно в этом направлении развивается современная фармакология, создавая более совершенные препараты данной группы (Солифенацин, Дарифенацин). При этом только длительная (более 1 года) и непрерывная терапия позволяет в большинстве случаев избежать рецидивов [11, 12]. К сожалению, побочные эффекты, свойственные в большей или меньшей степени М-холинолитикам, ограничивают широту применения и длительность приема препаратов [15].

В литературе нет единого мнения по поводу оценки эффективности лечения ГАМП. Одни авторы больше ориентируются на динамику симптомов, другие на уродинамические показатели [13]. Учитывая выраженное влияние симптомов ГАМП на качество жизни женщин, в определении результатов лечения значительное место должно отводиться самооценке пациентами динамики мочеиспускания. При назначении Витапроста Форте достигается не только сокращение на 46% императивных позывов к мочеиспусканию и на 69% эпизодов ургентной инконтиненции, но и значительно улучшается оценка пациентками состояния своего мочевого пузыря. В 2,1 раза снижается степень дискомфорта из-за императивных симптомов, степень беспокойства уменьшается на 70%, тревоги на 38%, влияние на повседневную жизнь симптомов, связанных с работой мочевого пузыря, на 48%. Высокую комплаентность терапии ГАМП препаратом Витапрост Форте подтверждают и данные опросника TS-VAS, по которым оценка

лечения пациентами варьировала от 78% до 70%, практически не снижаясь и через месяц после завершения курса лечения. Таким образом, по самооценке пациенток, уменьшение беспокойства из-за симптомов нарушения мочеиспускания почти в 2 раза опережает саму положительную динамику этих симптомов, что говорит о преимущественном улучшении качества жизни женщин в результате лечения.

Через месяц после окончания курса лечения Витапростом у всех пациенток не только сохранилось достигнутое улучшение симптоматики, но и произошло дальнейшее субъективное и объективное улучшение качества мочеиспускания. После прекращения приема препарата у пациенток на 20-40% увеличилась емкость мочевого пузыря при различных позывах к мочеиспусканию, что объясняется снижением ишемии детрузора играющей значительную роль в патогенезе ГАМП.

Заключение

Применение Витапроста Форте в суточной дозе 100 мг в течение 30 дней у женщин является эффективным, хорошо переносимым и доступным методом лечения ГАМП. Данная терапия уменьшает симптомы императивного мочеиспускания, значительно повышает качество жизни женщин. Терапия Витапростом Форте хорошо переносится, благоприятно воспринимается пациентками и может быть рекомендована при неосложненных формах ГАМП вне зависимости от сопутствующих заболеваний для периодического курсового лечения как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. //С-Пб, 1996, 91С.
2. Аль-Шукри С.Х., Петрищев Н.Н., Горбачев А.Г. и др. Влияние простатилена на показатели гемостаза при хроническом простатите (клинико-экспериментальное исследование). //Урология и нефрология, 1997, №3, С.38-41.
3. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи. //С-Пб, 2001, 40с.

4. 7. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г. и др. Простатилен в патогенетическом лечении больных хроническим пиелонефритом и простатитом// Урология. - 2003. - № 6. - С. 32-36.
5. 8. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г. Сравнительный анализ применения различных лекарственных форм простатилена у больных хроническим простатитом.//1 Всероссийская конференция «Мужское здоровье»: сб. тезисов. – М., 2003. – С. 217.
6. Аполихина И.А., Ромих В.В., Андикян В.М. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у женщин. //Урология, 2005, №5, С. 72-76.
7. Барабанова В.В., Горбачев А.Г., Парастаева М.М., Хавинсон В.Х. Влияние пептидов предстательной железы на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря. //Физиологический журнал, 1993, вып. 79, №2, С.90-96.
8. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т. Применение препарата Витапрост Форте при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. //Эффективная фармакотерапия в урологии, №3, 2008, С.22-26.
9. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д. и др. Витапрост® Форте в лечении больных с аденомой предстательной железы. //Урология, 2007, №3, С.45-52.
10. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. //М., 2003, 159с.
11. Chapple C.R., Steers W., Norton P., et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. //BJU Int., 2005, Vol.95, P.993-1001.
12. Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S., et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. //BJU Int., 2004, Vol. 93, P.303-310.

13. Flisser A.J., Blaivas J.G. Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder. //Urology, 2002, Vol. 60, P.33-42.
14. Hijaz A., Rackley R. Treating overactive bladder in the elderly: side-effect profiles of anticholinergic drugs.
<http://www.medscape.com/viewprogram/4360?src=cme,nl,mp,tad>.
15. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. //J. Clin. Pharmacol., 2001, Vol. 41, P.636-644.