

# ЗАКРЕПЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАМП У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ АНТИМУСКАРИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОВЫШЕННОЙ ДОЗИРОВКЕ

УДК 616.62-053.9-055.2:615.254  
Поступила 23.05.2013 г.



**К.В. Косилов**, д.м.н., профессор кафедры теории и методики адаптивной физической культуры школы искусства, культуры и спорта<sup>1</sup>;

**С.А. Лопарев**, врач-уролог высшей категории<sup>2</sup>;

**М.А. Ивановская**, к.м.н., доцент кафедры<sup>3</sup>;

**Л.В. Косилова**, врач функциональной диагностики высшей категории<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, 690000, о. Русский, пос. Аякс, 10, кампус ДВФУ, корпус S1;

<sup>2</sup>Городская поликлиника №3, Владивосток, 690005, ул. Луговая, 55;

<sup>3</sup>Дальневосточный государственный технический рыбохозяйственный университет, Владивосток, 690087, ул. Луговая, 52а;

<sup>4</sup>Муниципальное учреждение здравоохранения «Детское медицинское объединение №2», Владивосток, 690034, ул. Приходько, 4

Ранее авторами было проведено исследование, в котором пациенткам, прошедшим курс лечения гидрохлоридом троспиума с минимальным или нестойким терапевтическим эффектом, выполнено лечение комбинацией троспиума и одного из трех антимускариновых препаратов — оксibuтинина, солифенацина и толтеролина в повышенной дозировке в течение 6 нед. Установлено, что такая конфигурация медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у пожилых женщин не только приводит к устойчивому клиническому и уродинамическому результату, но и не отягощает пациентов дополнительными побочными эффектами.

В данной работе предпринят поиск оптимального поддерживающего курса, который позволил бы закрепить первоначальный эффект и снизить риск рецидива ГАМП.

**Цель исследования** — оценить возможности повышения эффективности поддерживающей терапии гиперактивного мочевого пузыря у пожилых женщин с помощью удвоенных доз гидрохлорида троспиума и солифенацина.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 229 женщин (средний возраст — 66,3 года; от 65 до 77 лет) с клинически подтвержденным ГАМП, в схему лечения которых вводили троспиум — 60 мг и солифенацин — 40 мг ежедневно, 6 нед (такая конфигурация терапии была обоснована в предварительном исследовании). С целью изучения возможностей разного вида поддерживающей терапии больные были разделены на четыре группы: 1-я группа (n=59) получала троспиум (60 мг ежедневно) + солифенацин (40 мг ежедневно) в течение месяца; 2-я (n=51) — электростимуляцию детрузора в течение месяца; 3-я (n=63) — лазеропунктуру в течение месяца; 4-я (n=56) — плацебо. Курс поддерживающей терапии проводился через 2,5 мес после окончания основного. Мониторинг состояния пациентов осуществлялся с помощью опросников OAB-q (в течение года) и уродинамического обследования (до курса лечения, через 6 и 12 мес от начала исследования).

**Результаты.** Краткий курс лечения высокими (удвоенными) дозами двух антимускариновых препаратов разных поколений (троспиум и солифенацин), проведенный в группе пожилых женщин с ГАМП через 2,5 мес после основного, аналогичного ему по содержанию, позволил добиться сохранения первоначального клинического и уродинамического результата на длительное время (не менее 7 мес) при приемлемом уровне побочных эффектов. В группе отмечалась высокая корреляция уродинамических и клинических показателей через 6 и 12 мес от начала исследования. Использование электростимуляции детрузора и лазеропунктуры в качестве средств поддерживающей терапии не позволяет удерживать длительно положительный эффект от медикаментозного лечения.

**Заключение.** Проведение поддерживающего курса лечения ГАМП у пожилых женщин комбинацией антимускариновых препаратов в повышенной дозировке через 2 мес после основного является наиболее эффективным способом снижения риска рецидива симптомов заболевания.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь; ГАМП; антимускариновые препараты; дисфункция нижних мочевых путей.

Для контактов: Косилов Кирилл Владимирович, тел. моб. +7 914-717-39-15; e-mail: oton2000@mail.ru

English

## Therapeutic Effect Consolidation in Overactive Bladder Treatment in Elderly Women by the Use of Increased Antimuscarinic Dosages

**K.V. Kosilov**, D.Med.Sc., Professor, the Department of Theory and Methods of Adaptive Physical Training, School of Arts, Culture and Sports<sup>1</sup>;  
**S.A. Loparev**, Urologist of Higher Category<sup>2</sup>;  
**M.A. Ivanovskaya**, PhD, Associate Professor<sup>3</sup>;  
**L.V. Kosilova**, Physician, Highest Category in Functional Diagnostics<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, Russky Island, Ajax village, 10, FEFU campus, S1 building; Vladivostok, Russian Federation, 690000;

<sup>2</sup>City Polyclinic No.3, Lugovaya St., 55, Vladivostok, Russian Federation, 690005;

<sup>3</sup>Far Eastern State Technical Fisheries University, Lugovaya St., 52a, Vladivostok, Russian Federation, 690087;

<sup>4</sup>Municipal Health Care Institution "Children Health Maintenance Organization No.2", Prikhodko St., 4, Vladivostok, Russian Federation, 690034

Previously, the authors had carried out the study, in which the patients after trospium hydrochloride course with minimal or unstable therapeutic effect were administered the combination of trospium and an increased dosage of one of three antimuscarinics — oxybutinin, solifenacin and tolterodine for 6 weeks. This combination of drug therapy of elderly women with overactive bladder (OAB) was found to result in stable clinical and urodynamic result causing no additional side effects.

The present study was aimed at searching an optimal supporting course, which would enable to consolidate an initial effect and reduce the risk of OAB recurrence.

**The aim of the investigation** was to assess the possibilities of improving the supporting therapy efficiency in elderly women with overactive bladder using double doses of trospium hydrochloride and solifenacin.

**Materials and Methods.** The study included 229 women (mean age — 66.3 years: from 65 to 77) with clinically confirmed overactive bladder, who received daily trospium — 60 mg and solifenacin — 40 mg for 6 weeks (such treatment regimen had been justified in the previous study). In order to study the possibilities of each type of supporting therapy, the patients were divided into four groups: group 1 (n=59) was given trospium (60 mg o.d.) + solifenacin (40 mg o.d.) for a month; group 2 (n=51) — detrusor electrical stimulation for a month; group 3 (n=63) — laseropuncture for a month; and group 4 (n=56) patients were given placebo. A supporting therapy course followed the main course 2.5 months later. The patients' condition was monitored using OAB-q questionnaires (for a year) and urodynamic examination (before a treatment course, 6 and 12 months after the study initiation).

**Results.** A group of elderly women with OAB underwent a short course of treatment by high (double) doses of two antimuscarinics of different generations (trospium and solifenacin) 2.5 months after the main therapy, which had been similar, and enabled to maintain the initial clinical and urodynamic result for a long period of time (minimum 7 months), with the level of side effects being acceptable. The patients were found to have a high correlation of urodynamic and clinical indices on 6 and 12 month of the study. The use of detrusor electrical stimulation and laseropuncture as a supporting therapy does not enable to maintain a positive effect of drug therapy for a long time.

**Conclusion.** The supporting course of OAB treatment in elderly women by a combination of high doses of antimuscarinics two months after the main therapy course is the most effective method to reduce the symptomatic relapse risk of the disease.

**Key words:** overactive bladder; OAB; antimuscarinics; lower urinary tract dysfunction.

Частота встречаемости гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у женщин значительно возрастает после 45–50 лет. У трети женщин старше 65 лет отмечаются различные нарушения функции нижних мочевых путей (НМП), причем примерно у двух третей этих женщин ГАМП сопровождается эпизодами недержания мочи, что серьезно ухудшает качество жизни [1–3]. Развитие гиперактивности мочевого пузыря у пожилых женщин объясняют снижением функциональной состоятельности интрамуральных ганглиев и проводящих афферентных структур детрузора, уротелиальных M<sub>1</sub>- и M<sub>4</sub>-рецепторов, возникновением своеобразного «афферентного шума» от хемо- и механорецепторов мышц оболочки мочевого пузыря [4–6], ослаблением мышц тазового дна и органов малого таза, однако представления о патофизиологических механизмах этого процесса ос-

таются в настоящее время в некоторых аспектах спорными и нуждаются в дальнейшем уточнении [7–11].

Управление ГАМП антимускариновыми препаратами считается хорошо изученным [12–14]. Среди антихолинергических средств наиболее высокий уровень клинических рекомендаций и доказательств эффективности имеют оксибутинин, солифенацин, толтеродин и тропиум. Однако использование этих препаратов у некоторых пациентов не оправдывает ожиданий из-за недостаточного терапевтического эффекта [15–21]. В предыдущих исследованиях (2008–2010 гг.) мы добились повышения терапевтического эффекта у пожилых пациентов при одновременном использовании двух антимускариновых препаратов в увеличенной (удвоенной) дозировке без значимого усиления побочных эффектов, что позволило подтвердить результаты, полу-

ченными другими исследовательскими группами с иным набором антимускариновых препаратов, с другим спектром изучаемых побочных эффектов и иной схемой лечения [22–24].

Однако вопросы сохранения стабильного результата от медикаментозного лечения ГАМП у пожилых женщин в отдаленном периоде требуют дальнейшей разработки [25–27].

**Цель исследования** — оценить возможности повышения эффективности поддерживающей терапии гиперактивного мочевого пузыря у пожилых женщин с помощью удвоенных доз гидрохлорида троспиума и солифенацина.

**Материалы и методы.** Исследование представляет собой второй этап клинических испытаний эффективности лечения ГАМП у пожилых женщин комбинацией высоких доз антимускариновых препаратов. Во время первоначального исследования (первый этап) 81 пациентке (средний возраст — 67,9 года; от 65 до 79 лет), которые прошли курс лечения гидрохлоридом троспиума с минимальным или нестойким терапевтическим эффектом, было проведено лечение комбинацией троспиума и одного из трех антимускариновых препаратов — оксибутинина, солифенацина и толтеролина в повышенной дозировке в течение 6 нед. Установлено, что данная конфигурация медикаментозной терапии ГАМП у пожилых пациентов не только приводит к устойчивому клиническому и уродинамическому результату, но и не отягощает пациентов дополнительными побочными эффектами. Лучший терапевтический эффект был отмечен в группе принимавших троспиум 60 мг в день и солифенацин 40 мг в день (т.е. в двукратно увеличенной по сравнению с рекомендациями производителя дозировке). Статистически значимые различия между группами были установлены не для всей линейки уродинамических маркеров, однако в целом в данной группе отмечалась более четкая тенденция к смещению в сторону нормативных значений. Контрольное исследование, проведенное через 4 мес после окончания лечения, выявило статистически не значимое ухудшение, через 8 мес — статистически значимое ухудшение состояния по большинству инструментальных и клинических параметров.

В данной работе мы сосредоточились на поиске оптимального поддерживающего курса, позволяющего закрепить первоначальный эффект лечения и отдалить на максимальное время рецидивирование ГАМП.

Известно, что на патогенез ГАМП у мужчин во многих случаях существенное влияние оказывает доброкачественная гиперплазия предстательной железы, требующая, как правило, незамедлительного терапевтического, а иногда и хирургического вмешательства [28, 29]. Учитывая эти обстоятельства, в настоящей работе мы сосредоточили внимание на исследовании оптимальной поддерживающей терапии ГАМП для пожилых женщин.

С использованием принципов рандомизации в течение 2008–2010 гг. были отобраны 229 женщин (средний возраст 66,3 года; от 65 до 77 лет) с уродинамическими нарушениями и клинически подтвержденным ГАМП.

Все обследованные пациентки получили наиболее эффективную (по данным первоначального исследования) схему терапии (троспиум 60 мг + солифенацин 40 мг ежедневно, 6 нед) с результатом, аналогичным полученному на первом этапе, и далее были распределены на четыре группы в зависимости от вида получаемой поддерживающей терапии: 1-я группа (n=59) — троспиум (60 мг ежедневно) + солифенацин (40 мг ежедневно) в течение месяца; 2-я (n=51) — электростимуляция детрузора: активный электрод (50–70 см<sup>2</sup>) — над лобком, индифферентный (150 см<sup>2</sup>) — в пояснично-крестцовой области, диадинамический ток, частота — 20 Гц, глубина модуляции — 50–75%, сила — 20–40 мА, экспозиция — 15 мин, курс — 15 процедур через день [30–34]; 3-я (n=63) — лазеропунктура гелиево-неоновым лазером (632,8 нм) на проекции точек акупунктуры RP 6, RP 9, VC 2 в течение 1–1,5 мин на каждую точку ежедневно, мощность на выходе световода — 2 мВт, 25 процедур [35–38]; 4-я (n=56) — плацебо. Курс поддерживающей терапии проводили через 2,5 мес после окончания основного.

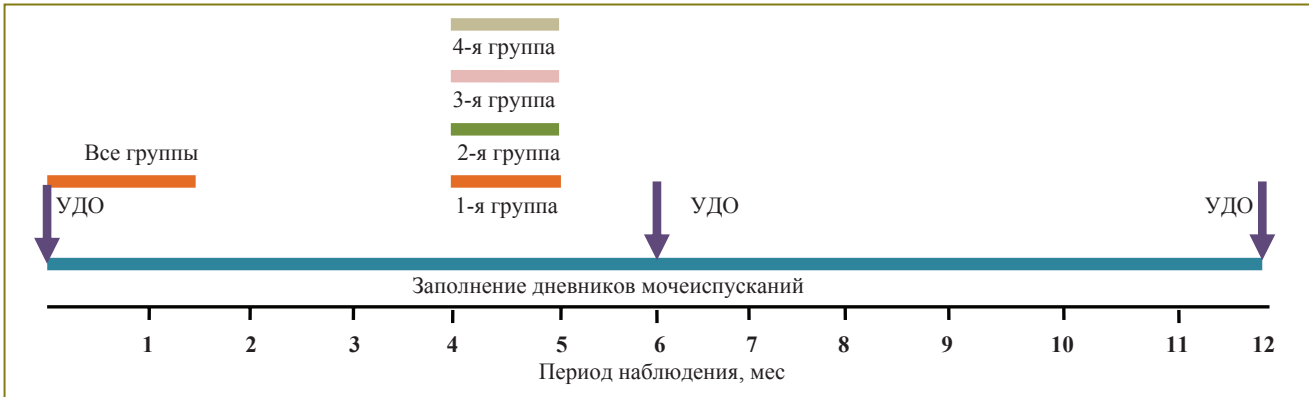
Мониторинг состояния пациентов осуществляли с помощью опросников OAB-q [39, 40] (в течение года) и уродинамического обследования (при отборе групп, через 6 и 12 мес от начала первого курса лечения). Состояние уродинамики нижних мочевых путей оценивали в соответствии с руководящими принципами Международного общества по диагностике и лечению недержания мочи (ICS) [41, 42]. Для проведения уродинамического обследования использована уродинамическая система Relief-01 (DALPRIBOR, Владивосток, Россия) с двойным катетером microtic (UROBAR, Германия). Изучали следующие показатели: емкость мочевого пузыря (МП) при первом позыве (рефлекс объема), в мл; емкость МП при императивном позыве (емкость пузыря), в мл; максимальное давление в детрузоре (эластичность детрузора), в мл/см H<sub>2</sub>O.

Первоначальные данные были собраны с помощью прикладной программы Excel стандартного пакета Microsoft XP и проанализированы с использованием программ статистического анализа JMP SAS Statistical Discovery 8.0.2 (SAS Institute, США). Тесты Вилкоксона и Крускала–Уоллиса применяли для сравнения результатов в группах до и после проведения поддерживающей терапии. Односторонний анализ дисперсии (ANOVAs) с критерием Туки–Крамера был использован для сравнения эффектов в группах. Значения стандартного отклонения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

Исследование было проведено в соответствии с Руководствами по клинической практике [43, 44] и Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). До исследования письменное информированное согласие было получено от каждого пациента.

Схема обследования и лечения представлена на рис. 1.

**Результаты.** Более высокая эффективность поддерживающего лечения отмечена в 1-й группе (см. таблицу и рис. 2). Среднее число эпизодов непроизвольного

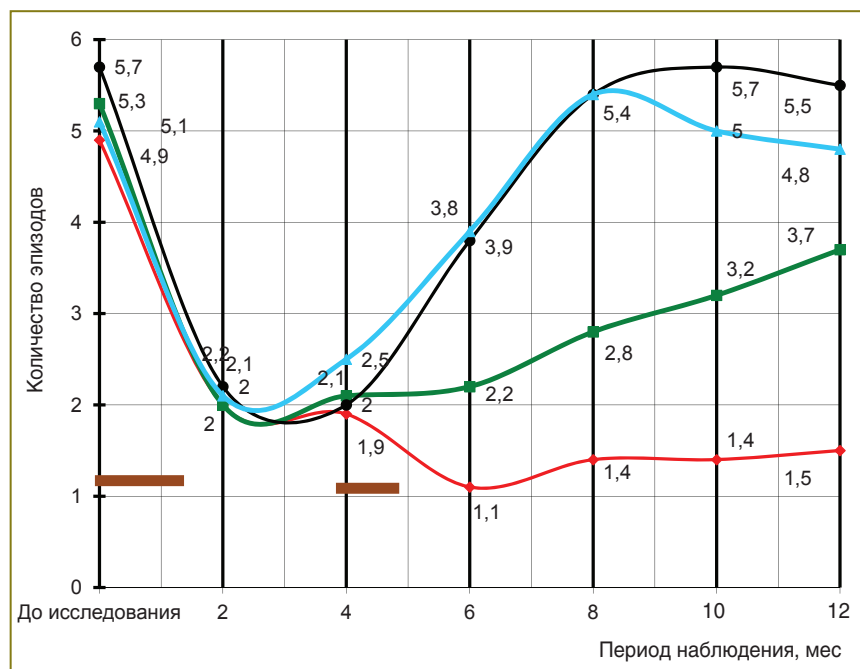


**Рис. 1.** Алгоритм обследования и лечения пожилых пациенток с ГАМП (n=229). Стрелкой обозначено уродинамическое обследование (УДО); оранжевой чертой — прием солифенацина (40 мг) и троспиума (60 мг), зеленой — электростимуляция, розовой — лазеропунктура, серой — прием плацебо

**Данные уродинамического обследования и дневниковых записей в группах (n=229)**

Группы	Данные дневников (±SD)						Уродинамические показатели (±SD)					
	Число эпизодов недержания в день			Объем при первом позыве, мл			Объем при максимальном позыве, мл			Максимальное давление в МП, мл/см Н <sub>2</sub> O		
	до лечения	6 мес от начала лечения	12 мес от начала лечения	до лечения	6 мес от начала лечения	12 мес от начала лечения	до лечения	6 мес от начала лечения	12 мес от начала лечения	до лечения	6 мес от начала лечения	12 мес от начала лечения
1-я (n=59)	4,9 (1,5)	1,1 (0,7)**	1,5 (0,9)*	145,8 (37,6)	289,3 (63,7)**	257,5 (28,9)**	180,1 (31,0)	313,7 (47,1)**	279,9 (33,8)*	20,2 (2,5)	32,8 (6,0)*	28,8 (4,7)*
2-я (n=51)	5,3 (1,6)	2,2 (0,9)*	3,7 (1,3)	136,1 (37,7)	297,0 (45,3)**	210,9 (28,7)*	171,1 (45,0)	334,8 (38,3)**	251,9 (42,9)	17,5 (3,3)	35,4 (9,3)*	30,9 (4,9)*
3-я (n=63)	5,7 (2,5)	3,8 (0,8)	5,5 (1,4)	131,2 (54,5)	254,5 (49,1)*	199,3 (49,4)	168,3 (55,8)	286,0 (36,6)*	178,9 (29,0)	21,3 (6,6)	38,9 (7,8)*	29,8 (6,3)
4-я (n=56)	5,1 (2,1)	2,7 (1,1)	4,8 (2,4)	167,6 (32,1)	279,7* (54,8)	192,9 (28,9)	191,5 (58,6)	311,5 (51,7)*	206,3	21,9 (5,4)	31,0 (7,9)	23,9 (5,4)

Примечания: SD — стандартное отклонение; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; «до лечения» — показатели до начала исходной терапии.



**Рис. 2.** Частота эпизодов недержания мочи в группе пожилых пациенток с ГАМП (n=229): — 1-я группа (n=59); — 2-я группа (n=51); — 3-я группа (n=63); — 4-я группа (n=56). Горизонтальными линиями обозначено время основного и поддерживающего курсов лечения



мочеиспускания (ЧЭН), снизившись в течение первого месяца лечения, продолжало уменьшаться до 1,1 (0,7) эпизода через 6 мес ( $p < 0,01$ ), и оставалось стабильно низким через 1 год (1,5 (0,9);  $p < 0,05$ ). В этой группе установлена высокая корреляция уродинамических и клинических показателей ( $R = 0,6$ ;  $p < 0,05$  при сравнении выборок ЧЭН и объема МП при первом позыве). Объем МП при первом позыве статистически значимо отличался от исходного (145,8 (37,6) мл) как при первом контрольном исследовании через 6 мес (289,3 (63,7) мл;  $p < 0,01$ ), так и при итоговом через 12 мес (257,5 (28,9) мл;  $p < 0,01$ ). Для уровня максимального объема отмечалась та же тенденция статистически значимого повышения при обоих контрольных исследованиях (313,7 (47,1) мл;  $p < 0,01$  и 279,9 (33,8) мл;  $p < 0,05$ ; исходный уровень — 180,1 (31,0) мл). Эластичность детрузора (20,2 (2,5) мл/см  $H_2O$ ) увеличилась на треть к 6-му месяцу исследования и оставалась стабильно высокой при его завершении (32,8 (6,0) и 28,8 (4,7) мл/см  $H_2O$  при  $p < 0,05$  в обоих случаях).

Во 2-й и 3-й группах отмечены удовлетворительные результаты поддерживающего курса лечения по ЧЭН через 6 мес (2,2 (0,9) — для 2-й группы и 3,8 (0,8) — для 3-й группы) при высокой корреляции с показателями уродинамики, однако уже к 8-му месяцу установлен возврат показателя к исходному уровню в 3-й группе — 5,4 (1,2) и значительное его повышение во 2-й — 2,8 (0,9);  $p \geq 0,05$ . Итоговый результат для групп оказался неудовлетворительным. Во 2-й группе ЧЭН составило 3,7 (1,3) — различия с исходным уровнем статистически не значимы, однако позитивные изменения по параметрам объема при первом позыве и эластичности детрузора все же остались отличными от исходных с  $p < 0,05$ . В 3-й группе показатели уродинамики в конце исследования статистически значимо не отличались от исходных.

В 4-й группе, пациентки которой получали плацебо, ЧЭН вернулась к исходному уровню к 8-му месяцу обследования, итоговые показатели уродинамики также не отличались от исходных.

В течение годового курса обследования у двоих пациенток отмечен летальный исход, связанный с развитием острой сердечной недостаточности вне периода активной фазы терапии; 19 из 229 пациенток (8,3%) прекратили курс лечения и мониторинга: в 14 случаях из-за развития побочных эффектов — непереносимой сухости во рту (9), головных болей, головокружения (3), метеоризма (1), тошноты, рвоты (1); в 3 случаях лечение прекращено на раннем этапе по требованию пациенток из-за отсутствия быстрого положительного эффекта; еще в 2 случаях — по обстоятельствам, не связанным с проводимым курсом. Таким образом, на конечном этапе (1 год от начала обследования) уродинамическое обследование и анализ дневниковых записей были проведены 208 пациенткам (90,8%).

**Обсуждение.** Установлено, что краткий курс лечения ГАМП у пожилых женщин высокими дозами двух антимускариновых препаратов разных поколений, воздействующих преимущественно на различные типы мускариновых рецепторов, проведенный через

2,5 мес после основного и аналогичный ему по содержанию, позволяет добиться сохранения первоначального клинического и уродинамического результата на длительное время. Применение электростимуляции МП в качестве средства поддерживающей терапии оказалось менее эффективным — уровень ЧЭН хотя и оставался при контрольном исследовании ниже исходного, статистически значимо от него не отличался; уродинамические показатели также ухудшались, хотя в целом по группе объем МП при первом позыве и эластичность детрузора оказались статистически значимо отличными от исходного уровня. В группах с использованием лазеропунктуры и плацебо исследование уродинамики и клинических проявлений ГАМП выявило резкое ухудшение результатов уже к 6–8-му месяцу, что позволяет говорить о неэффективности лазеропунктуры как средства поддерживающей терапии у пожилых женщин с ГАМП.

Полученный результат в 1-й группе, на наш взгляд, хорошо иллюстрирует не только эффективность суммарного воздействия разными антимускариновыми агентами субуротелиальных  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторов, которые, как правило, хорошо сохраняются в мочевом пузыре у пожилых женщин, но и высокий уровень стабильности функциональной активности воспринимающего аппарата при подкрепляющем курсе терапии. Синергетическая активация различных типов рецепторов и, возможно, действие стимулированных  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторов на разные структурные уровни детрузора при повторном использовании троспиума и солифенацина у пожилых женщин могут быть одним из рациональных объяснений положительных результатов предложенного курса терапии [4–6]. Попытка же воздействовать на уровень микроциркуляции в детрузоре с помощью электростимуляции оказывается недостаточно убедительной из-за краткосрочности эффектов и, по всей видимости, отсутствия специфического воздействия на группы рецепторов, преимущественно сохраняющихся в мочевом пузыре у пожилых женщин.

**Заключение.** Исследование подтвердило ранее полученные данные о высокой эффективности и безопасности одновременного лечения ГАМП у пожилых женщин высокими дозами троспиума и солифенацина и позволило установить, что повторение подобного курса терапии через 2–3 мес статистически значимо снижает вероятность рецидива ГАМП в течение года при приемлемом уровне побочных эффектов. Использование таких физиотерапевтических методов, как электростимуляция и лазеропунктура, не позволяет сохранить положительный эффект от медикаментозной терапии в течение года. Проведение поддерживающего курса лечения ГАМП у пожилых женщин комбинацией антимускариновых препаратов в повышенной дозировке является наиболее эффективным способом снижения риска рецидивирования симптомов заболевания.

**Финансирование исследования.** Работа проведена на личные средства авторов.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

## Литература

1. de Ridder D., Roumeguiere T., Kaufman L. Overactive bladder symptoms, stress urinary incontinence and associated bother in women aged 40 and above; a Belgian epidemiological survey. *Int J Clin Pract* 2013 Mar; 67(3): 198–204.
2. Sexton C.C., Coyne K.S., Thompson C., Bavendam T., Chen C.I., Markland A. Prevalence and effect on health-related quality of life of overactive bladder in older Americans: results from the epidemiology of lower urinary tract symptoms study. *J Am Geriatr Soc* 2011 Aug; 59(8): 1465–1470.
3. Lee Y.S., Lee K.S., Jung J.H., et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study. *World J Urol* 2011 Apr; 29(2): 185–190.
4. Andersson K.E. Muscarinic acetylcholine receptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2011; (202): 319–344.
5. Igawa Y., Aizawa N., Homma Y. Beta3-adrenoceptor agonists: possible role in the treatment of overactive bladder. *Korean J Urol* 2010 Dec; 51(12): 811–818.
6. Kanai A.J. Afferent mechanism in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2011; (202): 171–205.
7. Coyne K.S., Payne C., Bhattacharyya S.K., et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7: 455–463.
8. Harris C., Smith P.P. Overactive bladder in the older woman. *Clinical Geriatrics* 2010; 18(09): 41–47.
9. Taylor J.A. 3rd, Kuchel G.A. Detrusor underactivity: Clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1920–1932.
10. Pfisterer M.H., Griffiths D., Schafer W., Resnick N.M. The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3): 405–412.
11. Campeau L., Tu L., Lemieux M., et al. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress urinary incontinence in elderly women. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 990–994.
12. Chancellor M.B., Anderson R.U., Boone T.B. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med* 2006; 85: 536–545.
13. Ulahannan D., Wagg A. The safety and efficacy of tolterodine extended release in the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 191–196.
14. Chancellor M.B., Zinner N., Whitmore K., Kobashi K., Snyder J.A., Siami P., Karram M., Laramée C., Capo' J.P.Jr, Seifeldin R., Forero-Schwannhaeuser S., Nandy I. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther* 2008 Oct; 30(10): 1766–1781.
15. Brostrom S., Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 309–314.
16. Wyndaele J.-J. Conservative treatment of patients with neurogenic bladder. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 557–565.
17. Johnson T.M. II, Burgio K., Redden D., et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 846–850.
18. Korstanje C., Krauwinkel W. Specific pharmacokinetic aspects of the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2011; (202): 267–282.
19. Athanasopoulos A. The pharmacotherapy of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2011 May; 12(7): 1003–1005.
20. Madersbacher S., Pycha A., Schatzl G., et al. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology* 1998; 51: 206–212.
21. 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 metaanalysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–562.
22. Amend B., Hennenlotter J., Schäfer T., Horstmann M., Stenzl A., Sievert K.-D. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53: 1021–1028.
23. Horstmann M., Schaefer T., Aguilar Y., Stenzl A., Sievert K.D. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn* 2006; 25(5): 441–445.
24. Kosilov K.V., Loparev S.A., Ivanovskaya M.A., Kosilova L.V. Management of overactive bladder (OAB) in elderly men and women with combined, high-dosed antimuscarinics without increased side effects. *UroToday Int J* 2013 Aug; 6(4): art 47.
25. Ruby C.M., Hanlon J.T., Boudreau R.M., Newman A.B., Simonsick E.M., Shorr R.I., Bauer D.C., Resnick N.M. The effect of medication use on urinary incontinence in community-dwelling elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2010 Sep; 58(9): 1715–1720.
26. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010 Oct; 64(11): 1535–1540.
27. Wyndaele J.-J., Goldfischer E.R., Morrow J.D., et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract* 2009 Apr; 63(4): 560–567.
28. Madersbacher S. Combination therapy of benign prostate syndrome/lower urinary tract symptoms. *Urologe A* 2013 Feb; 52(2): 212–218.
29. Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K., Mishima J., Kuwahara Y., Tsukamoto T.  $\beta$ 3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol* 2013 Feb; 45(1): 53–60.
30. Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology* 2000 May; 55(5A Suppl): 17–23; discussion 31–32.
31. Slovak M., Barker A.T., Chapple C.R. The assessment of a novel electrical stimulation waveform recently introduced for the treatment of overactive bladder. *Physiol Meas* 2013 May; 34(5): 479–486.
32. Lewey J., Lilas L. Electrical stimulation of the overactive bladder. *Prof Nurse* 1999 Dec; 15(3): 211–214.
33. Ozdedeli S., Karapolat H., Akkoc Y. Comparison of intravaginal electrical stimulation and trospium hydrochloride in women with overactive bladder syndrome: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2010 Apr; 24(4): 342–351.
34. Leong F.C., McLennan M.T. Neuromodulation for the treatment of urinary incontinence. *Mo Med* 2007 Sep–Oct; 104(5): 435–439.
35. Bschleipfer T., Lüdecke G., Durschnabel M., Wagenlehner F.M., Weidner W., Pilatz A. Auricular acupuncture in patients with detrusor overactivity: a pilot study. *Urologe A* 2013 Apr 20 [Epub ahead of print].
36. Emmons S.L., Otto L. Acupuncture for overactive bladder: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005 Jul; 106(1): 138–143.
37. Kitakoji H., Terasaki T., Honjo H., Odahara Y., et al. Effect of acupuncture on the overactive bladder. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1995 Oct; 86(10): 1514–1519.
38. Tian F.S., Zhang H.R., Li W.D., et al. Study on acupuncture treatment of diabetic neurogenic bladder. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007 Jul; 27(7): 485–487.
39. Parsons M., Amundsen C.L., Cardozo L., Vella M., Webster G.D., Coats A.C. Bladder diary patterns in detrusor overactivity and urodynamic stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(6): 800–806.
40. Amundsen C.L., Parsons M., Cardozo L., Vella M., Webster G.D., Coats A.C. Bladder diary volume per void measurements in detrusor overactivity. *J Urol* 2006 Dec; 176(6 Pt 1): 2530–2534.
41. Schroder A., Abrams P., Andersson K.-E., et al. Guidelines on urinary incontinence. *European Association of Urology*; 2009; 52 p.
42. Woodford H., George J. NICE guidelines on urinary incontinence in women. *Age Ageing* 2007; 36: 349–50.
43. Singh G., Lucas M., Dolan L., Knight S., Ramage C., Hobson P.T. Minimum standards for urodynamic practice in the UK. *Neurourol Urodyn* 2010 Nov; 29(8): 1365–1372.
44. Schaefer W., Abrams P., Liao L., et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 261–274.