

© С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, Е.Е.Лукина, 2012
УДК 616.62-008.222-02:616.8]-08

С.Х. Аль-Шукри¹, И.В. Кузьмин¹, Е.Е. Лукина¹

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОГЕННОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, E.E. Lukina

PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROGENIC OVERACTIVE BLADDER

¹Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) является одной из наиболее частых дисфункций нижних мочевых путей и клинически проявляется императивными позывами, учащением мочеиспускания и ургентным недержанием мочи. Антихолинергические препараты являются основой терапии больных с нейрогенной ГАМП. Они увеличивают емкость мочевого пузыря, снижают внутрипузырное давление, уменьшают интенсивность симптоматики ГАМП. Больным с нейрогенной ГАМП часто требуется назначать дозы антихолинергических препаратов, существенно превышающие таковые при лечении пациентов с идиопатической ГАМП. Кроме того, возможно комбинированное применение нескольких антихолинергических препаратов. Неэффективность или плохая переносимость пероральной медикаментозной терапии является показанием к внутривезикальному введению нейротоксинов, в первую очередь, ботулинического токсина.

Ключевые слова: гиперактивность мочевого пузыря, лечение.

ABSTRACT

Overactive bladder (OB) is one of the most frequent dysfunction of lower urinary tract and clinically occurs by urgency, uresis acceleration and urge urinary continence. Anticholinergic medications are the base of neurogenic OB patients's therapy. They increase bladder capacity, decrease intravesical pressure, reduce OB symptomatology intensity. Constantly patients with neurogenic OB need anticholinergic medications in higher doses than patients with idiopathic OB. Also, combined administration of several anticholinergic medications is possible. Inefficiency or low tolerance to peroral drug therapy is an indication for neurotoxins intravesical administration, firstly botulinus toxin.

Key words: overactive bladder, treatment.

Гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) является одной из наиболее частых дисфункций нижних мочевых путей и клинически проявляется императивными позывами, учащением мочеиспускания и ургентным недержанием мочи. В отличие от ГАМП под термином гиперактивность детрузора понимают уродинамический феномен, характеризующийся наличием непроизвольных сокращений детрузора во время цистометрии [1]. Основными факторами риска развития ГАМП являются инфравезикальная обструкция, ишемия и воспаление стенки мочевого пузыря [2]. Частой причиной появления симптоматики ГАМП являются неврологические заболевания. В таких случаях используют термин «нейрогенная ГАМП».

К нейрогенной ГАМП приводят супрасакральные поражения центральной нервной системы, т.е. поражения выше крестцового отдела спинного мозга [3]. В этом отделе на уровне $S_{II}-S_{IV}$ располагается один из двух основных центров регуляции мочеиспускания. При нарушении проводимости нервно-проводящих путей выше этого уровня полностью или частично блокируется тормозящее влияние корковых отделов головного мозга на спинальные эфферентные мотонейроны, что сопровождается повышением сократительной активности детрузора [4]. При уродинамическом исследовании у таких больных выявляют гиперактивность детрузора. Важное клиническое значение имеет разделение всех супрасакральных поражений на церебральные и спинальные, характер устройств мочеиспускания при которых различен. Церебральные нарушения мочеиспускания возни-

Кузьмин И.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел. (812) 234-19-54, E-mail: kuzminigor@mail.ru

кают при поражениях центральной нервной системы выше уровня моста мозга, например, при болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, опухоли головного мозга. У таких больных выявляют ГАМП, однако мочеиспускание остается синергичным. Последнее характеризуется наличием координации между сокращением детрузора и расслаблением уретральных и периуретральных мышечных волокон во время фазы выделения цикла мочеиспускания. Супрасакральные спинальные нарушения возникают при поражениях центральной нервной системы на уровне между крестцовым центром мочеиспускания и мостом мозга. Подобные нарушения характеризуются не только наличием гиперактивности детрузора, но и развитием детрузорно-сфинктерной диссинергии. Последняя проявляется отсутствием синхронизации между сокращением детрузора и расслаблением уретральной и периуретральной мускулатуры [4]. Наиболее частыми причинами спинальных нарушений являются травма спинного мозга, спинальный стеноз, миеломенингоцеле. Для больных с сочетанием гиперактивности детрузора и детрузорно-сфинктерной диссинергии характерно высокое внутрипузырное давление и нарушение опорожнения мочевого пузыря. Вследствие этого супрасакральные спинальные дисфункции нижних мочевых путей часто приводят к таким осложнениям, как двусторонний гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, восходящий пиелонефрит.

Методы лечения нейрогенной ГАМП разделяют на консервативные медикаментозные, консервативные немедикаментозные и хирургические. Выбор метода лечения основан на учете множества факторов. Во-первых, это факторы, которые можно условно обозначить как «урологические» – интенсивность симптоматики, наличие и выраженность нарушения оттока мочи, наличие осложнений. Во-вторых, это «неурологические» факторы – прогноз по основному неврологическому заболеванию, мобильность, ментальный статус и возраст пациента. В-третьих, это характер и эффективность предыдущего лечения нейрогенной дисфункции мочеиспускания. Таким образом, выбор метода лечения индивидуален для каждого пациента.

Основными задачами, стоящими перед урологом при лечении нейрогенной ГАМП, являются предотвращение поражения верхних мочевых путей, обеспечение адекватной емкости и хорошей растяжимости мочевого пузыря, ликвидация недержания мочи и улучшение качества жизни пациентов. Сохранение нормальной функции верхних

мочевых путей имеет первостепенное и наиболее важное значение [5]. Известно, что основной причиной смерти больных, перенесших травму спинного мозга, является почечная недостаточность вследствие двустороннего гидронефроза [6, 7]. В этой связи при лечении нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей необходимо добиваться того, чтобы внутрипузырное давление оставалось на безопасном уровне как в фазу наполнения, так и в фазу выделения [8].

Основным методом лечения больных с нейрогенной ГАМП является медикаментозное лечение, в котором важнейшее место занимает антихолинергическая терапия [9–11]. Ее назначение основано на том, что сокращения детрузора опосредуют мускариновые холинорецепторы. Антихолинергические препараты блокируют связь ацетилхолина с М-холинорецепторами детрузора, делая последний невосприимчивым к стимуляции парасимпатическими нервными импульсами. Клинически это выражается в уменьшении интенсивности симптоматики ГАМП.

В настоящее время доказана клиническая эффективность в лечении нейрогенной ГАМП оксибутинина, толтероидина, троспиума хлорида и дарифенацина. В ближайшее время ожидается публикация результатов клинических исследований солифенацина.

Оксибутинин является наиболее изученным и широко используемым антимускариновым препаратом для лечения нейрогенной ГАМП [9, 12–15]. Оксибутинин применяют в клинической практике с 1975 г. и долгое время этот препарат был фактически единственным для лечения пациентов такого профиля. В настоящее время используют несколько форм оксибутинина – немедленного высвобождения, замедленного высвобождения и с трансдермальным путем введения. Все формы оксибутинина доказали свою эффективность в клинических исследованиях при лечении больных с нейрогенной ГАМП. Так, в исследовании M. Stöhrer и соавт. (2007) установлено, что оксибутинин немедленного высвобождения в суточной дозе 15 мг уменьшает выраженность симптоматики ГАМП и улучшает уродинамические показатели, в частности, повышает максимальную цистометрическую емкость в среднем с 164 до 298 мл и снижает максимальное детрузорное давление с 68,6 до 43,1 см H₂O [15]. Наиболее частым побочным эффектом оксибутинина оказалась сухость во рту, которую отметили 67,2% больных. Переносимость оксибутинина замедленного высвобождения несколько лучше. По данным M.O'Leary и соавт. (2003), у боль-

ных с нейрогенной ГАМП вследствие спинальной травмы переносимость оксибутинина замедленного высвобождения в дозах от 10 мг до 30 мг/сут была удовлетворительной, а эффективность высокой: максимальная цистометрическая емкость повысилась в среднем с 274 до 380 мл, а число эпизодов недержания мочи в неделю снизилось с 13 до 6 [12]. Эффективность и хорошая переносимость оксибутинина замедленного высвобождения в суточных дозах 15–30 мг были подтверждены при лечении нейрогенной ГАМП вследствие рассеянного склероза и болезни Паркинсона [13]. Еще лучшей переносимости оксибутинина можно добиться при его введении трансдермально. М.К. Kennelly и соавт. (2009) исследовали эффективность и переносимость трансдермального введения оксибутинина в максимальной дозе 11,7 мг/сут у больных с нейрогенной ГАМП вследствие спинальной травмы [14]. Лечение продолжалось 8 нед и сопровождалось клиническим и уродинамическим улучшением: прекращением недержания мочи у большинства больных, увеличением максимальной цистометрической емкости в среднем с 247 до 395 мл и снижением максимальное детрузорное давление с 61,2 до 37,8 см H_2O . Частота сухости во рту составила всего 8,3%.

При отсутствии эффекта или непереносимости перорального и трансдермального применения оксибутинина препарат можно вводить внутривезикулярно. Ежедневные инстилляции в мочевой пузырь 5 мг оксибутинина приводят к уменьшению выраженности симптомов нейрогенной ГАМП на 55 – 90% [16, 17].

Толтеродин также широко используют при лечении ГАМП, при этом, подобно оксибутину, применяют формы немедленного и замедленного высвобождения. Описаны результаты нескольких исследований, посвященных применению толтеродина у больных с нейрогенной ГАМП. К.Д. Ethans и соавт. (2004) указали на эффективность толтеродина в суточной дозе 4 мг, причем его переносимость была лучшей, чем у оксибутинина [18]. При недостаточной эффективности стандартной дозы толтеродина (4 мг) пациентам с нейрогенной ГАМП целесообразно повышать суточную дозу до 8 мг [19]. Удовлетворительная переносимость такого лечения сочеталась с высокой эффективностью: максимальное детрузорное давление снизилось с 54 до 43 см H_2O , а максимальная цистометрическая емкость повысилась с 308 до 408 мл.

Троспиум хлорид является еще одним препаратом выбора при лечении нейрогенной ГАМП [9, 19–21]. Первое исследование эффективности тро-

спиума хлорида у больных с нейрогенной ГАМП было выполнено еще в 1991 г. М. Stöhrer и соавт. [21]. Авторы изучали результаты применения троспиума хлорида в суточной дозе 40 мг при лечении 61 больного с нейрогенной ГАМП вследствие спинальной травмы. Отмечены увеличение максимальной цистометрической емкости в среднем на 138 мл, снижение максимального детрузорного давления на 37,8 см H_2O , а также хорошая переносимость лечения. В дальнейшем была доказана возможность назначения более высокой суточной дозы троспиума хлорида (90 мг) больным, у которых стандартные дозы препарата оказались неэффективными [19]. В другом исследовании была подтверждена возможность повышения дозы троспиума хлорида выше 90 мг/сут [20]. М. Menarini и соавт. (2006) лечили 80 пациентов с нейрогенной ГАМП в течение 3–5 нед различными дозами троспиума хлорида (45–135 мг/сут) и показали, что в некоторых случаях можно назначать тройную дозу препарата (135 мг/сут). Даже при использовании таких доз ни один пациент не прекратил лечения из-за антихолинергических побочных эффектов [20].

Дарифенацин получил не столь широкое распространение в лечении ГАМП, как другие антихолинергические препараты. В нескольких исследованиях показана эффективность его применения у больных с нейрогенной ГАМП. J. Вускрофт и соавт. (2003) установили, что при применении дарифенацина у больных с рассеянным склерозом детрузорное давление снижается почти на 50% [22]. S. Carl и S. Laschke (2006) назначали дарифенацин в суточной дозе 15 мг 38 больным с нейрогенной ГАМП вследствие рассеянного склероза и достигли удержания мочи у 82% пациентов [23]. Авторы выявили увеличение растяжимости мочевого пузыря в среднем с 13 до 21 мл/см H_2O и показали, что дарифенацин не ухудшает опорожнения мочевого пузыря и не приводит к увеличению объема остаточной мочи.

Солифенацин является высокоэффективным антихолинергическим препаратом, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении больных с идиопатической ГАМП [24, 25]. Результаты клинических исследований применения солифенацина при нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря пока не опубликованы, однако его эффективность показана при лечении экспериментальной нейрогенной гиперактивности детрузора [26].

Применение антихолинергических препаратов у больных с нейрогенной ГАМП имеет некоторые отличия от использования этих препаратов у пациентов с идиопатической ГАМП. Извест-

но, что в нормальном мочевом пузыре соотношение между М2- и М3-субтипами холинорецепторов составляет примерно 4 : 1, однако в сокращении детрузора задействованы, главным образом, М3-холинорецепторы [27]. У больных с нейрогенными дисфункциями мочевых путей существенно возрастает роль М2-холинорецепторов. Установлено, что в денервированных мочевых пузырях плотность М2-холинорецепторов возрастает на 60% по сравнению с контролем, в то время как плотность М3-холинорецепторов не изменяется, и, кроме того, значимо увеличивается аффинитет М2- и М3-холинорецепторов к ацетилхолину [28]. В этой связи у больных с нейрогенной ГАМП целесообразно использовать более высокие дозы антихолинергических препаратов, в два, а иногда и в три раза превышающие дозы, используемые при лечении идиопатической ГАМП [9, 12, 13, 19, 20]. Другой особенностью является возможность назначения больным с нейрогенной ГАМП комбинированной антихолинергической терапии. В исследовании В. Amend и соавт. (2008) комбинированную антихолинергическую терапию назначали больным с нейрогенной ГАМП, ранее безуспешно лечившимся двойными, по сравнению со стандартными, дозами антимускариновых препаратов [29]. Больным назначали одну из трех комбинаций антихолинергических препаратов: толтеродин (8 мг) и оксибутирин (15–30 мг), тропиум хлорид (90 мг) и толтеродин (4–8 мг), оксибутирин (30 мг) и тропиум хлорид (45–90 мг). После 4 нед комбинированной терапии средняя частота недержания мочи снизилась с 7 до 1 в сутки, растяжимость стенки мочевого пузыря повысилась с 15 до 33 мл/см Н₂О, а емкость мочевого пузыря увеличилась с 180 до 393 мл. Клиническое улучшение было отмечено у 85% пролеченных пациентов, а побочные эффекты наблюдали у менее 20% больных. Авторы заключили, что комбинированную антихолинергическую терапию можно рекомендовать к применению у пациентов с неэффективностью двойных доз антихолинергических препаратов, назначаемых в виде монотерапии [29].

В немногочисленных сообщениях указывается на целесообразность применения при лечении нейрогенной ГАМП, помимо М-холиноблокаторов препаратов других групп. Показана эффективность при лечении таких больных ингибитора фосфодиэстеразы варденафила, позволившая предположить возможность применения этого и ему подобных препаратов в качестве альтернативы или дополнения к антихолинергическому лечению [30]. Возможно, повышение эффективности лечения

нейрогенной ГАМП можно достичь также с помощью десмопрессина – синтетического аналога вазопрессина [31, 32].

Другим направлением медикаментозной терапии нейрогенной ГАМП является внутривезикулярное применение нейротоксических лекарственных средств. К данным препаратам относятся капсаицин, резинифератоксин и ботулинический токсин. Первым из этих препаратов, использованным для лечения нейрогенных нарушений мочеиспускания, был капсаицин. Его эффект связывают с нейротоксическим действием на С-волокна, которые опосредуют рефлекторные мышечные сокращения детрузора [33]. Эффективность капсаицина была показана у пациентов с нейрогенной ГАМП вследствие рассеянного склероза и спинальной травмы [34–36]. Продолжительность лечебного действия капсаицина составляла от 3 до 6 мес. Однако впоследствии капсаицин не нашел широкого клинического применения. Это было связано с появлением другого нейротоксина – резинифератоксина, оказавшегося почти в 100 раз более сильным, чем капсаицин, и в то же время лучше переносившегося больными [37]. Подобно капсаицину, резинифератоксин воздействует на афферентные нервные волокна, угнетая рефлекторные сокращения детрузора. Доказана эффективность резинифератоксина у больных с нейрогенной ГАМП [38, 39]. Впрочем, значение резинифератоксина значительно снизилось в связи с внедрением в широкую клиническую практику самого сильного из существующих нейротоксинов – ботулинического токсина (БТ). БТ воздействует на эфферентное звено рефлекторной дуги, блокируя высвобождение ацетилхолина из пресинаптических холиннергических нервных окончаний и препятствуя, тем самым, мышечному сокращению [40]. На сегодняшний день проведено множество исследований, показавших высокую эффективность БТ у больных с нейрогенной гиперактивностью ГАМП. Для достижения эффекта обычно достаточно 200–400 ЕД БТ для инъекций в 20–40 точек (10 ЕД на инъекцию) стенки мочевого пузыря. Клинический эффект наступает через несколько дней и продолжается до 6 мес. БТ применяют при нейрогенной гиперактивности детрузора, в том числе при наличии детрузорно-сфинктерной диссинергии [41–43].

При сочетании нейрогенной ГАМП и функциональной инфравезикальной обструкции (детрузорно-сфинктерной диссинергии) антихолинергическое лечение целесообразно дополнять назначением альфа-адреноблокаторов [44, 45].

Таким образом, антихолинергические препара-

ты являются основой терапии больных с нейрогенной ГАМП. Они увеличивают емкость мочевого пузыря, снижают внутрипузырное давление, уменьшают интенсивность симптоматики ГАМП. Больным с нейрогенной ГАМП часто требуется назначать дозы антихолинергических препаратов, существенно превышающие таковые при лечении пациентов с идиопатической ГАМП. Кроме того, возможно комбинированное применение нескольких антихолинергических препаратов. Неэффективность или плохая переносимость пероральной медикаментозной терапии является показанием к внутрипузырному введению нейротоксинов, в первую очередь, ботулинического токсина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2003; 21: 167-178
2. Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence, July 1-3, 2002, 2nd ed.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2002; 167-201
3. De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50 (6A Suppl): 36-52
4. De Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, ed. *The autonomic nervous system*, Vol.3, Chapter 8, Nervous control of the urogenital system. Harwood Academic Publishers, London, UK, 1993; 227-290
5. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D et al. EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56 (1): 81-88
6. Donnelly J, Hackler RH, Bunts RC. Present urologic status of the World War II paraplegic: 25-year follow-up. Comparison with status of the 20-year Korean War paraplegic and 5-year Vietnam paraplegic. *J Urol* 1972; 108 (4): 558-562
7. Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2007; 53 (3): 613-619
8. Castro-Diaz D, Barrett D, Grise P et al. Surgery for the neuropathic patient. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence, July 1-3, 2002, 2nd ed.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2002; 865-891
9. Appell RA. Overactive bladder in special patient populations. *Rev Urol* 2003; 5 (8): 37-41
10. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 536-545
11. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006; 33 (4): 439-445
12. O'Leary M, Erickson JR, Smith CP et al. Effect of controlled-release oxybutynin on neurogenic bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26 (2): 159-162
13. Bennett N, O'Leary M, Patel AS et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 1): 749-751
14. Kennelly MJ, Lemack GE, Foote JE, Trop CS. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study. *Urology* 2009; 74 (4): 741-745
15. Stöhrer M, Murtz G, Kramer G et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity – results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007; 51 (1): 235-242
16. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H et al. Neurologic urinary and fecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence, Vol.2.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2005; 1059-1062
17. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(1): 18-24
18. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 214-218
19. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn* 2006; 25 (5): 441-445
20. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P et al. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(12): 623-632
21. Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM et al. Effect of trosipium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991; 47 (3): 138-143
22. Bycroft J, Leaker B, Wood S et al. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. In: *Proceedings of 33rd Annual Meeting of International Continence Society*. Florence, Italy, 2003; Abstract 190
23. Carl S, Laschke S. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). *Urology* 2006; 68 [suppl]: 250
24. Chapple CR, Araño P, Bosch JL et al. 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: 71-77
25. Cardozo L, Lisec M, Millard R et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919-1924
26. Suzuki M, Ohtake A, Yoshino T et al. Effects of solifenacin succinate (YM905) on detrusor overactivity in conscious cerebral infarcted rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 512 (1): 61-66
27. Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (6): 453-466
28. Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol* 1998; 275 (5): 1654-1660
29. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53(5): 1021-1028
30. Gacci M, Del Popolo G, Macchiarella A et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 2007; 178 (5): 2040-2043
31. Chancellor MB, Rivas DA, Staas WE Jr. DDAVP in the urological management of the difficult neurogenic bladder in spinal cord injury: preliminary report. *J Am Paraplegia Soc* 1994; 17 (4): 165-167
32. Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53 (12): 1270-1275
33. Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S et al. Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(2): 169-173
34. Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI et al. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 1992; 339 (8803): 1239
35. De Seze M, Wiart L, Joseph PA et al. Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled

study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurol Urodyn* 1998; 17 (5): 513-523

36. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P et al. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term follow-up. *J Urol* 1997; 158 (6): 2087-2092

37. Chancellor MB, De Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162(1): 3-11

38. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 2002; 167(4): 1710-1714

39. Kuo HC. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin in treating detrusor hyper-reflexia and external sphincter dyssynergia in patients with chronic spinal cord lesions. *BJU Int* 2003; 92 (6): 597-601.

40. Coffield JA, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. Marcel Dekker, New York, 1994: 3-13

41. Мазо ЕБ, Кривобородов ГГ. *Гиперактивный мочевой пузырь*. Вече, М., 2003; 160

42. Schurch B, Stohrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164 (3): 692-697

43. Rajkumar GN, Conn IG. Botulinum toxin: a new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2004; 64 (1): 2-8

44. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y et al. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence, July 1-3, 2002, 2nd ed.* Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2002; 697-754

45. Abrams P, Amarengo G, Bakke A et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol* 2003; 170 (4): 1242-1251

Поступила в редакцию 09.12.2011 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.