

В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

М. Е. Школьников канд. мед. наук, доцент; тел.: 8 (499) 952-43-45

Кафедра урологии (зав., проф. С. П. Даренков) ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – синдром, объединяющий симптомы нарушения накопительной функции мочевого пузыря. Согласно определению Международного общества по удержанию (International continence society – ICS) ГМП подразумевает наличие ургентных позывов на мочеиспускание в сочетании или без ургентного недержания мочи, что может сопровождаться учащенным мочеиспусканием и ноктурией [1]. Распространенность ГМП оценивают приблизительно в 12% [2], он в одинаковой степени распространен среди мужчин и женщин, и частота его выявления увеличивается с возрастом. Полагают, что в России императивным мочеиспусканием страдают 16-19% взрослого населения [3]. ГМП существенно ухудшает качество жизни пациента и представляет собой существенную проблему для общества в целом. Для лечения ГМП применяют тренировку мочевого пузыря, поведенческие методики, биологическую обратную связь, электростимуляцию, фармакологические средства и комбинацию перечисленных методик. Препаратами первого ряда для лечения больных ГМП являются антихолинергические средства.

В настоящее время на отечественном рынке антихолинергические средства представлены такими препаратами, как оксibuтирин, толтеродин, троспия хлорид и солифенацин. Несмотря на принадлежность к одному классу, эти препараты имеют ряд отличий. Больше всего среди них выделяется Спазмекс® (троспия хлорид). Уникальность препарата состоит в том, что, во-первых, троспия хлорид имеет структуру четвертичного аммина в отличие от остальных антихолинергических препаратов, которые являются третичными аминами. Это определяет его высокую гидрофильность и низкую липофильность, что в свою очередь отражается на степени проникновения через гематоэнцефалический барьер. В отличие от других антихолинергических препаратов троспия хлорид практически не проникает в центральную нервную систему и не вызывает побочных эффектов, связанных с блокадой мускариновых рецепторов в головном мозге. Во-вторых, препарат практически не метаболизируется в печени системой цитохрома P-450, поэтому у троспия хлорида нет фармакодинамического взаимодействия с другими препаратами. Этот факт важен при лечении пожилых пациентов, принимающих медикаментозную терапию по поводу сопутствующих заболеваний. И, в-третьих, троспия хлорид практически в неизменном виде выделяется почками, что определяет его дополнительное локальное воздействие на уретелый и структуры подслизистого пространства. Указанные особенности троспия хлорида достаточно подробно описаны в отечественной литературе [4, 5]. Кроме этого, уже накоплен определенный отечественный опыт клинического использования Спазмекса. В настоящей статье представлен отечественный опыт применения Спазмекса у взрослых и детей с синдромом ГМП и другими состояниями.

Согласно данным литературы, наиболее частым, но не единственным состоянием, по поводу которого применяли Спазмекс, – это его прямое показание – ГМП. Препарат применяли как у больных с идиопатической формой, так и с нейрогенным ГМП.

Одними из первых собственный опыт применения Спазмекса у взрослых пациентов с идиопатическим ГМП представили Д. Ю. Пушкарь и соавт. [6]. Авторы провели сравнительную оценку эффективности и переносимости Спазмекса, оксibuтинина и толтеродина. Всего в исследование были включены 193 женщины с идиопатической формой ГМП, которые были разделены на равные группы. Терапию Спазмексом 5 мг 3 раза в сутки получали 56 женщин в течение 12 нед. В результате лечения отмечены достоверные изменения в виде снижения частоты мочеиспусканий на 20% и уменьшения среднего числа эпизодов недержания мочи до 40% от исходного уровня. Объем мочеиспускания увеличился на 18,8%. Анализ жалоб на императивные расстройства мочеиспускания показал, что 63% больных отметили улучшение состояния по сравнению с

исходным уровнем. При этом 23% женщин указали на полное исчезновение симптомов и 40% – на значительное улучшение. Сравнительный анализ выявил равную эффективность препаратов, однако переносимость Спазмекса и толтеродина оказалась значительно лучше, чем оксibuтинина. Доля больных, вынужденных прекратить лечение из-за выраженных побочных эффектов, была достоверно выше в группе больных, получавших оксibuтинин.

С. Н. Буянова и соавт. [7] оценили эффективность троспия хлорида в группах женщин с ГМП (1-я группа) и смешанным недержанием мочи (2-я группа) по 15 больных в каждой. При этом в отличие от предыдущего исследования Спазмекс® применяли в большей дозировке – 15 мг 2 раза в день в течение 8 нед. Авторы отмечают, что эффективность препарата проявилась уже в первые дни приема и оставалась стабильной на протяжении всего времени лечения. В результате лечения максимальная емкость мочевого пузыря увеличилась в 1-й группе на 50,8%, во 2-й группе на 54,8%, число мочеиспусканий в сутки сократилось на 34,9 и 32,7% соответственно. Выраженная положительная динамика наблюдалась и в отношении частоты эпизодов ургентного недержания мочи, которая снизилась на 32,3 и 22,7% соответственно. Побочные эффекты при лечении: нарушение аккомодации – у 2 (6,7%) больных, запоры – у 5 (16,7%), сухость во рту – у 5 (16,7%), сухость кожи – у 2 (6,7%), крапивница – у 1 (3,3%), тахикардия – у 2 (6,7%) больных. Из-за побочных эффектов препарат был отменен у 3 больных, у остальных побочные реакции были невыраженными, что позволило продолжить лечение. Таким образом, авторы подтвердили высокую эффективность Спазмекса в лечении женщин с ургентным и смешанным недержанием мочи, подчеркивая, что более выраженный эффект получен у больных с истинным ургентным недержанием мочи, а также благоприятный профиль побочных эффектов.

Позднее целесообразность применения Спазмекса у женщин со смешанной формой недержания мочи продемонстрирована в работе В. В. Данилова и соавт. [8]. На основании анализа данных не менее 35 больных, которым назначали Спазмекс® в дозе 15-45 мг/сут. в течение 4-16 нед., авторы утверждают, что использование Спазмекса в дооперационном периоде у женщин со смешанной формой недержания мочи позволяет «обнажить» стрессовый компонент недержания и сделать более четкими показания к slingовой процедуре. Кроме этого, по мнению авторов, М-холинолитические препараты следует назначать всем женщинам со стрессовым недержанием мочи в дооперационном периоде не менее 4 мес. с целью подготовки к оперативному вмешательству для улучшения резервуарной функции мочевого пузыря и профилактики развития ГМП в послеоперационном периоде. Для такого длительного использования необходимо средство с минимальными побочными эффектами, которым может быть троспия хлорид.

Существует ряд работ, в которых для лечения ГМП у женщин использовали комбинацию троспия хлорида и блокаторов α -адренорецепторов [9, 10]. Представлены результаты применения комбинированной терапии Спазмексом и доксазолином для лечения ГМП de novo у 8 женщин после перенесенной процедуры установки свободной синтетической петли [10]. Курс лечения включал в себя прием троспия хлорида 15 мг 3 раза в сутки и доксазолина в дозе 4 мг/сут. в течение 8 нед. Авторы отмечают хорошую переносимость указанной схемы лечения без побочных эффектов. В течение 1-3 мес. симптомы ГМП удалось устранить у 6 из 8 больных, при этом положительный эффект, подтвержденный данными уродинамического исследования, сохранялся более 6 мес.

Наша клиника также располагает достаточным опытом применения троспия хлорида у различных групп больных ГМП. Одной из категорий таких больных также являются женщины с ГМП, перенесшие оперативную коррекцию пролапса гениталий, которых мы наблюдали совместно с сотрудниками кафедры гинекологии [11]. В исследование включены 28 женщин.

Троspия хлорид назначали в дозе 15 мг 3 раза в сутки. В зависимости от наличия уродинамически подтвержденной детрузорной гиперактивности больных разделили на две группы. Через 3 мес. лечения у 82% женщин в каждой группе отмечено улучшение симптомов по дневнику мочеиспускания. У больных с детрузорной гиперактивностью (1-я группа) все изменения показателей были статистически значимы. У больных без детрузорной гиперактивности (2-я группа) статистически значимых различий не получено. Частота мочеиспускания в 1-й группе снизилась на 31%, во 2-й группе – на 24%, среднее число императивных позывов на мочеиспускание сократилось на 26 и 8%, средний объем мочеиспускания увеличился на 28 и 19% соответственно. В процессе лечения 1 (3,5%) пациентка предъявляла жалобы на головную боль, 2 (7%) – на запоры, 4 (14%) женщины жаловались на сухость во рту. У 2 (7%) больных, имевших в анамнезе хронический гастрит, появилась изжога. Степень выраженности побочных эффектов была незначительной и не потребовала отмены препарата. Ни у одной больной не было зарегистрировано появления остаточной мочи.

Полученные результаты подтвердили эффективность тропсия хлорида у данной категории больных и позволяют рекомендовать тропсия хлорид в качестве второго этапа лечения больных с сочетанием пролапса гениталий и симптомов ГМП, которые сохраняются после оперативной коррекции пролапса. Более выраженное улучшение симптомов ГМП у больных с выявленной детрузорной гиперактивностью по сравнению с больными без таковой можно объяснить тем, что у больных с детрузорной гиперактивностью ведущую роль в патогенезе симптомов играют мускариновые рецепторы, которые являются мишенью для тропсия хлорида. У больных без детрузорной гиперактивности, по-видимому, наряду с мускариновыми рецепторами в возникновении симптомов также играют роль и другие сигнальные системы, включающие пуриnergические и ваниллоидные рецепторы, на которые тропсия хлорид не влияет.

Результаты применения Спазмекса у больных ГМП других категорий были опубликованы в работе [12]. Проанализированы данные 66 больных, из них 15 – с идиопатической детрузорной гиперактивностью, 16 – с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, 23 мужчины – с ГМП в сочетании с аденомой простаты и 12 больных ГМП без детрузорной гиперактивности. В результате применения тропсия хлорида в дозе 5 мг 3 раза в сутки, что было обусловлено отсутствием в то время достаточного опыта и опасения потенциальных побочных эффектов, достигнут хороший терапевтический эффект при нормальной переносимости препарата. 12-недельное лечение во всех 4 группах больных привело к значительному улучшению субъективного состояния, а у больных идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивностью – и объективных уродинамических характеристик. У мужчин с ГМП и аденомой простаты сочетанное применение 15 мг тропсия хлорида и 0,4 мг тамсулозина в сутки не усугубило симптомов нарушения опорожнения мочевого пузыря и не привело к увеличению объема остаточной мочи.

По данным визуальной аналоговой шкалы, уменьшение симптомов ГМП более чем на 50% при приеме 15 мг/сут. Спазмекса отметили 63 (95%) больных, тогда как при анализе объективных результатов лечения достоверное снижение числа мочеиспусканий в сутки получено только в группах больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью и болезнью Паркинсона, а снижение числа urgentных позывов на мочеиспускание не было статистически значимым. Это потребовало увеличения дозы препарата до 45 мг/сут., что сопровождалось улучшением клинического эффекта при отсутствии увеличения частоты побочных эффектов.

Оптимальная терапевтическая доза Спазмекса для лечения больных ГМП была определена в сравнительном исследовании применения различных доз препарата [13]. Эффективность и безопасность двух режимов дозирования тропсия хлорида, 15 и 45 мг/сут., оценены в группе 40 женщин с симптомами ГМП. В результате лечения обеими дозами препарата достигнуто значимое улучшение симптомов ГМП. В группе больных, принимавших Спазмекс® по 15 мг/сут., частота мочеиспускания снизилась на 28%, а в группе Спазмекса 45 мг/сут. – на 38,4%. Таким образом, получен дозозависимый эффект тропсия хлорида на частоту мочеиспускания, что дает основание для назначения препарата в дозе 45 мг/сут. Увеличение среднего объема мочеиспускания составило 47,6 и 65,8% у больных, принимавших Спазмекс® в дозе 15 и 45 мг/сут. соответственно. Однако в отношении этого показателя дозозависимости эффекта пре-

парата получено не было. Следствием общего симптоматического улучшения стало повышение качества жизни, связанного с состоянием мочевого пузыря, на 34,8-47,7%. Выраженной зависимости улучшения качества жизни от дозы препарата не наблюдалось. При этом единственным значимым побочным эффектом явилась сухость во рту, которая была зарегистрирована с одинаковой частотой (15%) в обеих группах и ни в одном наблюдении не привела к отказу от лечения. Еще одним результатом исследования явилось длительное сохранение эффекта от лечения, который наблюдали на протяжении 2 мес. после окончания приема препарата. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения Спазмекса в дозе не менее 45 мг/сут. для достижения лучшего эффекта без опасения увеличения частоты или выраженности побочных эффектов.

Обоснование длительности лечения больных ГМП тропсия хлоридом представлено в исследовании В. В. Данилова и соавт. [14]. Авторы проанализировали данные 74 женщин с ГМП, закончивших лечение тропсия хлоридом, продолжительность которого составила от 4 нед. до 2 лет. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от среднеэффективного объема (СЭО) мочеиспускания: до 100 мл, 101-200 мл и более 200 мл. При этом выявлена зависимость клинических симптомов, а также продолжительности лечения от СЭО. В группе больных с СЭО до 100 мл средняя продолжительность лечения составила 324 дня, тогда как в группе больных с СЭО 101-200 мл – 210 дней. В группе с СЭО более 200 мл было достаточно 1 курса длительностью 2-2,5 мес., в результате которого устранялись симптомы и улучшалось качество жизни. Таким образом, при небольшом снижении СЭО требуется короткий курс терапии антихолинергическим препаратом, при этом, как показывают сравнительные исследования, эффективность и переносимость различных антихолинергических средств одинаковы, однако у больных с большим снижением СЭО требуются достоверно более продолжительные курсы лечения (6 мес. и более), и в этом случае важна хорошая переносимость препарата с минимальным числом побочных эффектов, чему вполне соответствует тропсия хлорид. Однако в данной работе подробно не анализировали влияние используемой дозы препарата, что, очевидно, также существенно определяет продолжительность и эффективность лечения.

Троspия хлорид также нашел широкое применение при лечении больных нейрогенным ГМП. Опыт применения Спазмекса у больных рассеянным склерозом представлен Е. Ю. Станкович и соавт. [15]. В исследование были включены 60 больных с верифицированным диагнозом рассеянного склероза и нарушениями функции нижних мочевыводящих путей. Больные 1-й группы получали Спазмекс® по 15 мг/сут., 2-й группы – по 30 мг/сут., 3-й группы – по 45 мг/сут. и 4-й группы – по 30 мг/сут. в сочетании с бетафероном. Продолжительность лечения 2 мес. Через 7-10 дней во всех группах отмечено уменьшение субъективных проявлений нейрогенной детрузорной гиперактивности. По окончании лечения 17 больных отметили полное исчезновение симптомов ГМП, 38 – улучшение; 2 больных прекратили прием препарата из-за нарушения аккомодации, что совпало с обострением основного заболевания. У 2 больных эффекта от лечения не было. Субъективное улучшение симптомов подтверждалось уродинамическими параметрами, однако их изменения не были статистически достоверными. Через 2 мес. лечения объем мочевого пузыря увеличился со 112 до 332 мл, объем мочевого пузыря при первом непроизвольном сокращении детрузора – со 101 до 197 мл, амплитуда максимального непроизвольного сокращения детрузора сократилась с 81 до 43 см вод. ст. В исследовании получена хорошая переносимость Спазмекса, отмены препарата не потребовалось. Также не отмечены снижение максимальной скорости потока мочи или появления остаточной мочи. Таким образом, лечение Спазмексом симптомов ГМП у больных рассеянным склерозом оказалось высокоэффективным в отношении как субъективных, так и объективных показателей, и значительно улучшило качество жизни у этой тяжелой категории больных. Авторы рекомендуют назначение Спазмекса у больных рассеянным склерозом в дозе 30-45 мг/сут.

Оценка эффективности Спазмекса у больных с симптомами ГМП в результате болезни Паркинсона была проведена нами [14] и в работе П. Г. Шварца и соавт. [16]. По нашим данным, тропсия хлорид в дозе 15 мг/сут. в течение 12 нед. достоверно снижал частоту мочеиспускания в сутки в среднем с 12 до 10 раз и увеличивал СЭО мочевого пузыря (СЭОМП) в среднем со 140 до 180 мл. Также отмечено снижение числа urgentных позывов на

В отечественной практике троспия хлорид получил достаточное распространение при лечении расстройств мочеиспускания не только у взрослых, но и у детей. Возможность использования препарата у детей обусловлена его уникальными свойствами не проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать локальное действие на уретерит мочевого пузыря. Незаведенность регистрации препарата как средства, разрешенного для применения у детей младше 14 лет, предполагает его использование у детей данной возрастной категории при наличии подписанного родителями добровольного информированного согласия. При соблюдении этого условия проведение исследования у 30 детей от 6 до 14 лет с неврозоподобным энурезом на фоне нейрогенного ГМП [22]. Троспия хлорид в зависимости от возраста назначали в дозе 10-45 мг/сут. в течение 4 нед. В результате лечения через 2 нед. среднее число больных энурезом уменьшилось в 3,2 раза, а число мочеиспусканий в сутки сократилось в 1,65 раза. Через 4 нед. эти показатели уменьшились еще в 2,5 и 2 раза соответственно, при этом СЭОМП увеличился в 2,4 раза. Отмечена хорошая переносимость препарата без побочных эффектов.

В другом исследовании приняли участие 37 детей с симптомами ГМП в возрасте 4-16 лет [23]. Троспия хлорид использовали в дозе 2 мг на 1 год жизни, доза разделена на 2 приема в сутки, продолжительность лечения от 4 до 12 нед. В результате лечения полное купирование симптомов достигнуто у 64,8% и значительное улучшение – у 27% больных. Отмечено достоверное увеличение СЭОМП на 31,7% и уменьшение числа мочеиспусканий на 28,5%. Проявления энуреза уменьшились на 72,5%, императивного недержания мочи – на 79%. Число ургентных позывов на мочеиспускание сократилось на 79,4%. Клинические улучшения были подтверждены уродинамическими данными: внутрипузырное давление снизилось на 51,9%, объем первого позыва увеличился на 52,7%. Среди побочных эффектов зарегистрированы сухость во рту (5,8%) и боль в животе (2,9%). Отмечено недостоверное снижение потоковой скорости мочеиспускания в среднем на 5,9% и увеличение остаточной мочи в среднем на 35,7%. У 40,5% больных положительный терапевтический эффект после лечения сохранялся через 3 мес. Таким образом, авторы считают Спазмекс® эффективным средством лечения ГМП у детей и отмечают благоприятный профиль побочных эффектов, длительное сохранение эффекта и возможность проведения повторных курсов лечения. Сходные данные получены Е. В. Новожиловым и соавт. [24], применявшими Спазмекс® у 18 детей в дозе 2 мг на 1 год жизни. При этом авторы отметили положительную динамику клинических симптомов и уродинамических показателей уже через 7 дней лечения.

Таким образом, обобщенный отечественный опыт применения Спазмекса (троспия хлорида) включает уже более 1000 пациентов и дополняет результаты, полученные в зарубежных исследованиях препарата в Европе и США, численность пациентов в которых насчитывает уже более чем 10 000 [4]. Уникальные особенности троспия хлорида, заключающиеся в отсутствии проникновения через гематоэнцефалический барьер, отсутствие метаболизма в печени и локальное действие на уретерит, позволяют эффективно и безопасно в течение длительного времени использовать его у больных не только идиопатическим и нейрогенным ГМП, но и у пациентов с другими состояниями, сопровождающимися симптомами нарушения накопительной функции мочевого пузыря, а также в качестве симптоматической терапии у больных с симптомами, не имеющими отношения к нарушению мочеиспускания, такими как нейрогенный спастический запор. Представленный опыт также демонстрирует высокую эффективность и безопасность препарата при использовании у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21: 167-178.
2. Irwin D. E., Milsom I., Hunskaar 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: 1306-1315.
3. Пушкарь Д. Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
4. Мазо Е. Б., Иремашвили В. В. Троспия хлорид – четвертичный амин для лечения гиперактивного мочевого пузыря. *Consillium Medicum* 2004; 6 (4): 510-513.
5. Школьников М. Е. Лечение больных с гиперактивным мочевым пузырем: взгляд на троспия хлорид с точки зрения новых препаратов. *Consillium Medicum* 2007; 9 (4): 410-413.
6. Пушкарь Д. Ю., Щавелева О. Б. Спазмекс в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2003; 4: 46-49.
7. Буянова С. Н., Петрова В. Д., Муравьева Т. Г., Балашихина Н. В. Эффективность препарата спазмекс (троспия хлорид) в лечении смешанного и ургентного недержания мочи у женщин. *Фарматека* 2004; 15: 66-69.
8. Данилов В. В., Данилова Т. И. М-холинолитик спазмекс и его роль в предоперационной подготовке больных с недержанием мочи. *Урология* 2007; 1: 33-36.
9. Аляев В. А., Григорян В. А., Гаджиева З. К. и др. Опыт применения троспия хлорида (спазмекс) и теразозина (сетегиса) при гиперактивном мочевом пузыре у женщин. В кн.: Материалы пленума правления Российского общ-ва урологов - Тюмень, 24-27 мая, 2005. М.; 2005. 357-358.
10. Данилов В. В., Вольных И. Ю., Данилова Т. И. Гиперактивный мочевой пузырь у больных, перенесших операцию синтетического слинга. *Клин. фармакол. и тер.* 2006; 5: 76-79.
11. Школьников М. Е., Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г. и др. Троспия хлорид в комплексном лечении женщин с пролапсом гениталий и гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2008; 6: 16-19.
12. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е. и др. Троспиум хлорид в лечении идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивности. *Урология* 2005; 4: 56-59.
13. Сивков А. В., Ромих В. В. Результаты сравнительного исследования различных доз троспия хлорида (спазмекс) у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Фарматека* 2005; 10: 66-71.
14. Данилов В. В., Вольных И. Ю., Данилова Т. И. и др. Обоснование сроков назначения М-холинолитиков при консервативном лечении гиперактивного мочевого пузыря. *Урология* 2006; 5: 71-74.
15. Станкович Е. Ю., Демина Т. П. Опыт применения препарата спазмекс в симптоматическом лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных рассеянным склерозом. *Нейроиммунология* 2004; 2 (3-4): 42-46.
16. Шварц П. Г., Иллариошкин С. Н., Полевая Е. В. и др. Опыт применения троспия хлорида (спазмекс) в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности, развившейся на фоне болезни Паркинсона. В кн.: Российский нац. конгресс «Человек и лекарство». 2007: Тезисы докладов. М.; 2007. 521.
17. Шварц П. Г., Кадыков А. С., Шведков В. В. и др. Опыт применения троспиума хлорида у больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. *Урология* 2009; 5: 15-18.
18. Мазо Е. Б., Бабанина Г. А. Троспий хлорид (спазмекс) в лечении симптомов нижних мочевых путей у больных с нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем вследствие вертеброгенных поражений. *Урология* 2007; 3: 15-18.
19. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е. Отдаленные результаты применения троспия хлорида у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. В кн.: Материалы Пленума правления Российского общ-ва урологов. С.-Петербург 29-31 окт. 2008 г. СПб.; 2008. 167-168.
20. Клочихин О. З., Волков Д. Ю., Востокова Е. И., Жулина Н. И. Опыт применения Спазмекса в комплексном лечении интерстициального цистита у женщин. *Урология* 2004; 2: 23-25.
21. Кульчавеня Е. В., Брижсаток Е. В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение. *Урология* 2006; 3: 61-66.
22. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Гаврюшова Л. П. и др. Спазмекс в лечении энуреза у детей. *Южно-Рос. мед. журн.* 2003; 4: 42-44.
23. Осипов И. Б., Лебедев Д. А. Эффективность применения препарата спазмекс при нестабильном мочевом пузыре у детей. *Вестн. педиатр. акад.* 2004; 2: 48-53.
24. Новожилов Е. В., Болгов Д. Ф., Завгородний В. Н. и др. Опыт применения препарата спазмекс в лечении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. В кн.: Сборник науч.-практ. статей, посвящ. 110-летию юбилею гор. больницы № 1 г. Благовещенска Амур. области. 113-115.