

# Возможности применения М-холиноблокаторов после оперативных вмешательств на предстательной железе

**Е.Н. Голубцова, Е.И. Велиев**

Кафедра урологии и хирургической андрологии (зав. – член-корр. РАМН, доктор мед. наук, проф. О.Б. Лоран) Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

После операции на предстательной железе у части пациентов имеет место гиперактивная симптоматика (персистирующая или развивающаяся *de novo*). В статье обсуждаются возможности применения М-холиноблокаторов в послеоперационный период у таких больных и представлены результаты собственного исследования.

Проспективный анализ был проведен у 23 пациентов (средний возраст 69,8 года) с клинически локализованной формой рака предстательной железы, перенесших радикальную позадиллобковую простатэктомию. Пациенты обследованы до лечения и через 3 мес после его начала. Всем больным назначали толтеродин (Уротол®) в дозе 2 мг 2 раза в сутки внутрь. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что М-холиноблокатор толтеродин (Уротол®) демонстрирует клиническую эффективность и удовлетворительную переносимость у пациентов с гиперактивной симптоматикой после радикальной простатэктомии.

**Ключевые слова:** радикальная простатэктомия, гиперактивный мочевого пузыря, М-холиноблокаторы.

Клиническая картина заболеваний нижних мочевыводящих путей у мужчин представляет собой симптомокомплекс, в наибольшей степени обусловленный гиперплазией предстательной железы и как следствие инфравезикальной обструкцией. При этом иногда значение гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) остается недооцененным.

К симптомам заболеваний нижних мочевыводящих путей (СНМП) относятся симптомы накопления (ургентные позывы на мочеиспускание с/без неудержанием мочи, учащенное мочеиспускание, nocturia), опорожнения (ослабление струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, подтекание мочи после мочеиспускания) и смешанные. Следует отметить, что в этиологии симптомов накопления существенную роль играет ГАМП. По данным National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE) ГАМП страдают около 33 млн человек в США старше 18 лет, среди мужчин этот показатель составляет 16% [1]. В исследовании Males Altitudes Regarding Sexual Health продемонстрировано, что в структуре СНМП в США у мужчин 40 лет и старше 13% составляют симптомы накопления, 9% – смешанные и 6% – опорожнения [2].

К терапии первой линии у пациентов, страдающих СНМП, обусловленной инфравезикальной обструкцией, традиционно относят назначение  $\alpha$ -блокаторов. Зачастую М-холиноблокаторы не назначают по причине опасения усугубления симптомов опорожнения, включая риск развития острой задержки мочеиспускания. Однако Р. Abrams и соавторы [3] установили, что у мужчин с уродинамически верифицированным ГАМП прием толтеродина 2 мг дважды в день внутрь в течение 3 мес в сравнении с группой, получавшей плацебо, не ухудшал функцию мочеиспускания. Более того, отмечено значимое увеличение максимальной цистометрической емкости у пациентов, принимавших толтеродин.

Изолированное лечение только симптомов инфравезикальной обструкции оставляет часть пациентов без адекватной терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что только 16–24% мужчин с диагнозом ГАМП получают медикаментозное лечение [4]. J. Lee и соавторы [5] сообщили, что у 65% пациентов с инфравезикальной обструкцией в сочетании с симптомами ГАМП, получавших терапию  $\alpha$ -блокаторами в течение 3 мес, значимого улучшения зарегистрировано не было. Обращает на себя внимание тот факт, что 25–30% мужчин имеют персистирующие СНМП после оперативного вмешательства на предстательной железе. Более того, признаки гиперактивности могут проявляться даже после первоначального разрешения СНМП, в частности после трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы [6].

В свете изложенных выше обстоятельств возможности применения М-холиноблокаторов после оперативных вмешательств на предстательной железе остаются предметом многочисленных дискуссий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективный анализ был проведен 23 пациентам с клинически локализованной формой рака предстательной железы (РПЖ), перенесших радикальную позадиллобковую простатэктомию (РПЭ) в клинике урологии и хирургической андрологии РМАПО за период 2008–2010 гг. Средний возраст пациентов составил 69,8 года, медиана уровня простатоспецифического анализа через 3 мес после операции – 0,012 нг/мл. Критерии включения: наличие смешанного недержания мочи с преобладанием симптомов гиперактивности после перенесенной операции; в случае наличия ирритативной симптоматики – неэффективность терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами в течение 1 мес после выписки из клиники. Пациенты с предшествующей лучевой или гормональной терапией, оперативными вмешательствами и травмой органов малого таза, злоупотребляющие алкоголем, страдающие системными нервными заболеваниями, имеющие органические поражения МП, были исключены из исследования. Алгоритм обследования пациентов включал сбор жалоб и анамнеза, оценку дневника мочеиспусканий, опрос по Международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы (IPSS, QoL), общий анализ мочи с целью исключения инфекционно-воспалительных процессов нижних мочевыводящих путей, ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, урофлоуметрию. Следует отметить, что с увеличением исходного размера предстательной железы (до операции) выраженность гиперактивной симптоматики в послеоперационный период нарастала. В качестве М-холиноблокатора назначали толтеродин (Уротол®) по 2 мг 2 раза в сутки внутрь.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность препарата оценивали через 3 мес регулярного приема по указанному выше алгоритму 2 (8,7%) пациента

Оценка эффективности толтеролина (препарат Уротол®)

Показатель	До лечения	Через 3 мес регулярного приема
Количество мочеиспусканий в сутки	12,3±2,1	9,4±1,2
Ноктурия	3,4±0,8	1,3±0,5
Количество urgentных позывов на мочеиспускание	7,2±1,4	3,7±1,2
Количество эпизодов неудержания мочи	5,4±1,3	2,8±0,9
Объем мочеиспускания, мл	94,1±2,3	118,6±3,6
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	13,1±2,2	16,2±1,7
IPSS, баллы	14,3±1,8	6,8±1,4
QoL, баллы	3,8±0,3	2,4±0,2

отказались от лечения по причине развития запоров в течение первых двух недель приема. Спустя 3 мес подавляющее большинство обследуемых пациентов отметили улучшение функции мочеиспускания, что было подтверждено объективными данными (табл. 1).

Таким образом, на фоне приема толтеролина (препарат Уротол®) у пациентов выявлено уменьшение суточного количества мочеиспусканий (в том числе и ночных), снижение числа urgentных позывов и сопряженных с ними эпизодов инконтиненции. При этом увеличились объем и максимальная скорость мочеиспускания. Большая часть пациентов отметили субъективное улучшение состояния и качества жизни, снижение суммарного балла шкалы IPSS.

Согласно результатам исследования С. Huckabay и соавторов [7], около 13% мужчин после перенесенной РПЭ имеют признаки urgentного неудержания мочи. У пациентов с длительно существующей в той или иной степени инфравезикальной обструкцией развиваются пролиферация и гипертрофия детрузора, отмечаются увеличение толщины мышечного слоя и как следствие повышение внутривезикального давления. Это в свою очередь приводит к относительному снижению кровотока в стенке МП и компенсаторной сосудистой пролиферации. Развивающаяся парциальная денервация детрузора приводит к ишемии стенки МП, хронической гипоксии, что способствует проявлению и усугублению гиперактивной симптоматики [8]. Дисфункцию МП в послеоперационный период в значительной мере обуславливают гиперактивность детрузора и сниженная способность стенки МП к растяжимости, что приводит к возникновению urgentных позывов и мочеиспусканиям небольшими порциями. Следует подчеркнуть, что в большинстве наблюдений это проявления уже имевшейся дисфункции МП на дооперационном этапе, однако нарушение анатомии малого таза и ослабление сфинктерного аппарата являются отягчающими факторами расстройства мочеиспускания (табл. 2).

После перенесенного оперативного вмешательства на предстательной железе, направленного на устранение симптомов инфравезикальной обструкции (ТУР, аденомэктомии, в ряде случаев РПЭ), происходит реиннервация стенки МП, которая обеспечивает стабильность детрузора. Между тем, нарушенная афферентная иннервация травмированной простатической части мочеиспускательного канала определяет появление и/или переметацию симптомов гиперактивности [13]. Согласно результатам работы М. Mitterberger и соавторов [14], у 30% пациентов с персистирующими признаками гиперактивности после ТУР предстательной железы отмечено повышение индекса резистентности сосудов мышечной стенки МП (по сравнению с контрольной группой), что сопровождалось снижением кровотока и, следовательно, развитием гипоксии. В ряде случаев результаты уродинамического исследования дают возможность предположить, будет ли персистировать гиперактивность детрузора после оперативного вмешательства на

предстательной железе. Так, есть работы, демонстрирующие, что у пациентов гиперактивность МП в сочетании с инфравезикальной обструкцией разрешается после ТУР предстательной железы чаще, чем у тех, у кого гиперактивная симптоматика присутствовала без таковой [15].

Исходя из патогенеза гиперактивности детрузора, в случаях персистенции симптомов после операций на предстательной железе оправдано назначение антихолинергических препаратов. Крупномасштабные мультицентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что пациенты, получающие М-холиноблокаторы, отмечают значительное уменьшение числа мочеиспусканий, эпизодов urgentности и неудержания [16, 17]. В мета-анализе используемых в настоящее время М-холинолитиков С. Chapple и соавторы [17] оценили эффективность, безопасность и переносимость отдельных препаратов, включая пероральные и трансдермальные формы. Значительное снижение числа urgentных позывов на мочеиспускание в течение суток отмечено у пациентов, получавших солифенацин 5 или 10 мг в день и толтеролин 4 мг в день, по сравнению с группой лиц, получавших плацебо. В отношении снижения числа эпизодов неудержания мочи доказана клиническая значимость толтеролина быстрого и медленно высвобождающегося, оксibuтинина пероральной и трансдермальной форм, солифенацина 5 и 10 мг в день. Снижение частоты мочеиспусканий и увеличение объема выделенной мочи происходили при назначении толтеролина быстрой и медленной форм высвобождения, солифенацина 5 и 10 мг в день, трансдермальной формы оксibuтинина [17].

По данным D. Mitropoulos и соавторов [18], гиперактивная симптоматика и сопряженное с ней urgentное неудержание мочи часто являются причиной беспокойства пациентов после перенесенной аденомэктомии. Несмотря на то что в большинстве наблюдений клиническая картина разрешается в течение непродолжительного периода, это обстоятельство отягчает течение послеоперационного периода. Согласно дизайну исследования, 27 пациентов с умеренно выраженными СНМП до оперативного вмешательства (аденомэктомии) получали толтеролин по 2 мг дважды в день внутрь со дня операции. Прием препарата был прекращен через 15 дней после удаления уретрального катетера. Результаты проведенной работы свидетельствуют о значимом снижении частоты urgentного неудержания мочи в течение 15 дней после удаления уретрального катетера в группе пациентов, получавших толтеролин, в сравнении с принимавшими плацебо (до 8,3% и 16,6% соответственно). Препарат хорошо переносился и не вызывал существенных побочных эффектов, которые потребовали бы его отмены.

При назначении антихолинергических препаратов следует учитывать, в какие сроки от начала лечения происходит улучшение клинической симптоматики. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что регулярный прием М-холиноблокаторов приводит к уменьшению выраженности симпто-

Проявления дисфункции мочевого пузыря после РПЭ

Автор	Число пациентов	Длительность наблюдения, мес	Гиперактивность детрузора	Снижение комплаентности МП	Нарушение сократимости детрузора	Инфравезикальная обструкция	Стрессовое недержание мочи
A. Groutz и соавт. [9]	83	32	3(4)	-	1 (0,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
A. Giannantoni и соавт. [10]	49	8	-	-	-	-	-
C. Huckabay и соавт. [7]	60	32	24 (40)	-	-	8 (13)	35 (58)
S. Kielb и соавт. [11]	146	49	1 (0,7)	14 (10)	48 (33)	19 (13)	95 (65)
A. Majoros и соавт. [12]	63	2	11 (17)	1 (1,6)	2 (3)	3(5)	38 (60)

Примечание: В скобках указан процент.

мов гиперактивности в течение 1–2 нед лечения, а максимальный эффект достигается к 6–9 нед. По данным D. Sussman и соавторов [19], более половины пациентов отметили снижение частоты мочеиспусканий, эпизодов urgenности и неудержания мочи на 50% и более после 5 дней применения толтероидина медленной формы высвобождения. У пациентов, получавших дарифенацин, улучшение клинической картины наблюдалось через 2 нед приема препарата [20]. Следует отметить, что для достижения и поддержания максимального терапевтического эффекта терапия М-холинолитиками должна быть длительной, так как после отмены антихолинергических препаратов нередко развивается рецидив симптомов гиперактивности детрузора.

М-холиноблокаторы находят свое применение не только в качестве лекарственных препаратов, направленных непосредственно на устранение гиперактивности детрузора, персистирующей после операций на предстательной железе или возникающей de novo. Большинство урологических операций предполагают в послеоперационный период дренирование МП уретральным катетером, что в свою очередь индуцирует непроизвольные сокращения МП. Развиваются боль над лобком и urgenтные позывы на мочеиспускание, схожие с гиперактивной симптоматикой. В своей работе A. Agarwal и соавторы [21] оценили эффективность применения толтероидина в профилактике катетерассоциированного дискомфорта. Препарат назначали в дозе 2 мг за 1 ч до операции на верхних мочевыводящих путях. Пациенты старше 60 лет, страдающие СНМП или гиперактивной симптоматикой, имеющие в анамнезе операцию на предстательной железе, были исключены из исследования. Через 6 ч после операции в группе людей, принимавших толтероидин, частота катетерассоциированного дискомфорта была на 16% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Таким образом, использование М-холинолитиков в послеоперационный период помогает устранить не только гиперактивную симптоматику, но и катетерассоциированный дискомфорт.

После перенесенной РПЭ зона пузыряно-уретрального анастомоза является дополнительным рефлексогенным источником, вызывая спастическую боль над лобком и симптомы гиперактивности. P. Tauzin-Fin и соавторы [22] оценили значение приема М-холинолитиков после РПЭ на примере сублингвальной формы оксibuтинина. Первая группа пациентов (n=23) получала оксibuтинин 5 мг каждые 8 ч в течение суток после операции, 2-я группа (n=23) – плацебо. Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале. По результатам работы частота выраженного болевого симптома в группе принимавших толтероидин составила 17%, в группе плацебо – 65%. Кроме того, потребность в дополнительном обезболивании трамаолом в 1-й группе была значительно ниже. Таким образом, назначение М-холиноблокатора в послеоперационный период значительно уменьшает вы-

раженность боли и необходимость дополнительного обезбоживания [22].

Побочные эффекты М-холиноблокаторов определяются локализацией типов мускариновых рецепторов в различных органах, степенью сродства препаратов к ним и фармакокинетическими параметрами. Сухость во рту, запоры, головная боль и нарушения зрения – наиболее частые нежелательные эффекты М-холинолитиков. Оксibuтинин быстрого высвобождения чаще вызывает сухость во рту в сравнении с его медленной и трансдермальной формами, толтероидом, троспия хлоридом и пропиверином быстрого высвобождения. Частота нарушения зрения выше при назначении солифенацина в дозе 10 мг в день, чем толтероидина быстрого высвобождения 4 мг в день. При употреблении толтероидина быстрого высвобождения и оксibuтинина пролонгированной формы в сравнении с другими М-холинолитиками реже возникают запоры и диспепсия [17]. Среди редко встречающихся побочных эффектов антимускариновых препаратов следует отметить влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся тахикардией и удлинением интервала Q–T.

Поскольку частота гиперактивной симптоматики и СНМП увеличивается с возрастом, важно, чтобы фармакотерапия была безопасна для пожилых пациентов. При назначении М-холиноблокаторов больным этой категории важно учитывать возможность проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер, влияние на функцию печени и почек, взаимодействие с другими лекарственными средствами [23]. Селективность дарифенацина в отношении М<sub>3</sub>-холинорецепторов, низкая липофильность троспия хлорида, что уменьшает вероятность его проникновения через гематоэнцефалический барьер, делают возможным их применение у пожилых больных [24]. Толтероидин имеет ограниченную возможность проникновения в ЦНС, обусловленную низкой липофильностью его молекул, что объясняет низкую частоту побочных эффектов, связанных с нарушениями в когнитивной сфере. По данным P. Sand и соавторов [25], которые оценили безопасность и переносимость применения толтероидина медленной формы высвобождения в группах пациентов в возрасте 64 года и младше, 65–74 года, 75 лет и старше, после 12-недельного курса лечения существенной разницы в возникновении побочных эффектов в исследованных возрастных категориях не отмечено.

## ВЫВОДЫ

Значительная часть пациентов после оперативных вмешательств на предстательной железе отмечают нарушения мочеиспускания разной степени выраженности. Это обстоятельство отягощает течение послеоперационного периода и социальную реабилитацию. Существенную роль в коррекции расстройств мочеиспускания играет фармакотерапия. Соответ-

ственно она должна быть основана на понимании механизмов, вовлеченных в процесс мочеиспускания. Учитывая тот факт, что у ряда пациентов имеет место гиперактивная симптоматика (персистирующая или развивающаяся de novo), становится понятным применение антихолинергических препаратов. Их эффективность в отношении терапии гиперактивного мочевого пузыря доказана результатами многочисленных клинических исследований.

Что касается их значения в лечении больных, перенесших операции на предстательной железе, это остается предметом для дискуссий. Так, по результатам нашей работы толтеродин (Уротол®) демонстрирует клиническую эффективность и удовлетворительную переносимость у пациентов после радикальной простатэктомии. Однако с целью оценки роли и возможностей применения М-холиноблокаторов у больных, оперированных по поводу заболеваний предстательной железы, необходимы дальнейшие клинические исследования.

**Можливості застосування М-холіноблокаторів після оперативних втручань на передміхуровій залозі  
Є.Н. Голубцова, Є.І. Велієв**

Після операції на передміхуровій залозі у частини пацієнтів має місце гіперактивна симптоматика (персистивна або така, що розвивається de novo). У статті обговорюються можливості застосування

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff O.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *Wld J. Urol.* 2003; 20: 327.  
 2. Glasser D.B., Carson C. et al. Prevalence of storage and voiding symptoms among men aged 40 years and older in a US population-based study. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 1294–1300.  
 3. Abrains P., Kaplan S. et al. Safety and tolerability of toiterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J. Urol. (Baltimore)* 2006; 999–1004.  
 4. Helffernd B.T., Evans R.M., McVary K.T. Prevalence of medical therapies in men and women with overactive bladder symptoms, in: poster presentation at 2009 American Urological Association Meeting, April 25–30, 2009. Chicago, IL, 2009. Poster 1942.  
 5. Lee J.K., Kim H.W. et al. Comparison of doxazosin with or without toiterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *Br. J. Urol. Int.* 2004; 95: 1117–1119.  
 6. Mitterberger M., Pailwein L. et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *Br. J. Urol. Int.* 2007; 99: 831–835.  
 7. Huckabay C., Twiss C., Berger A. et al. A urodynamics protocol to optimally assess men with post-prostatectomy incontinence. *Neurourol. and Urodynam.* 2005; 24: 622–626.  
 8. Brading A., Pessina F., Esposito E., Symes S. Effects of metabolic stress and ischaemia on the bladder, and the relationship with bladder overactivity. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2004; 215: 84–92.  
 9. Groutz A., Blaivas J.C., Chaikin D. C. et al. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *J. Urol. (Baltimore)* 2000; 163: 1767–1770.  
 10. Giannanioni A., Mearin E., Di Stasst S.M. et al. Assesment of bladder and urethral sphincter function before and after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol. (Baltimore)* 2004; 171: 1556–1563.  
 11. Kiehl S.J., Clemens J.Q. Comprehensive urodynamics evaluation of 146 men with incontinence after radical prostatectomy. *Urology* 2005; 66: 392–396.  
 12. Majores A., Bach D., Keszthelyi A. et al. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol. and Urodynam.* 2006; (1): 2–7.

М-холіноблокаторів в післяопераційний період у таких хворих і представлені результати власного дослідження.

Проспективний аналіз був проведений у 23 пацієнтів (середній вік 69,8 року) з клінічно локалізованою формою раку передміхурової залози, які перенесли радикальну залобкову простатектомію. Пацієнти обстежені до лікування і через 3 міс після його початку. Усім хворим призначали толтеродин (Уротол®) в дозі 2 мг 2 рази на добу всередину. Результати проведеного дослідження свідчать, що М-холіноблокатор толтеродин (Уротол®) демонструє клінічну ефективність і задовільну переносимість у пацієнтів з гіперактивною симптоматикою після радикальної простатектомії.

**Ключові слова:** радикальна простатектомія, гіперактивність сечового міхура, М-холіноблокатори

**Administration of M-cholinoblockers after prostatic surgery  
E.N. Golubtsova, E.I. Veliev**

Some patients after prostatic surgery demonstrate hyperactivity symptoms. These symptoms can be relieved by M-cholinoblockers. We analysed prospectively the results of treatment of 23 patients (mean age 69.8 years) with clinically localized prostatic cancer after radical retropubic prostatectomy. The patients were examined before and after 3 months of treatment. All the patients received lollerodin (urotol) per os in a dose 2 mg twice a day. The results of the therapy showed that M-cholinoblocker tolterodine (Urotol) is effective and well tolerated in patients with hyperactive symptoms after radical prostatectomy.

**Key words:** prostatic gland, prostatic cancer, M-cholinoblocker.

13. Andersson K.E. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology* 2003; 62 (Suppl. 2): 3–10.  
 14. Mitterberger M., Pailwein L., Gradl J. et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *Br. J. Urol. Int.* 2007; 99: 831–835.  
 15. Machino R., Kakizaki H., Ameda K. et al. Detrusor instability with equivocal symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol. and Urodynam.* 2002; 21: 444–449.  
 16. Herbison P., Hay-Smith J., Ellis G., More K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *Br. Med. J.* 2003; 326: 841–844.  
 17. Chappie C., Khullar K., Gabriel Z., Dootey J.A. The effects of anti muscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2005; 48: 5–26.  
 18. Mitropoulos D., Papadoukakis S., Zervas A. et al. Efficacy of toiterodine in preventing urge incontinence immediately after prostatectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38(2): 263–268.  
 19. Sussman D.O., Kraus S.R., Carlsson M., Gitan Z. Onset of efficacy of toiterodine extended release in patients with overactive bladder. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 777–781.  
 20. Haab E, Stewart L., Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur. Urol.* 2004; 45(4): 420–429.  
 21. Agarwal A., Raza M., Sinfhal V. et al. The efficacy of toiterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anesh. Analg.* 2005; 101: 1065–1067.  
 22. Tauzin-Fin P., Sessay M., Svartz L. et al. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br. J. Anaesth.* 2007; 99(4): 572–575.  
 23. Kay G.G., Granville L.J. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin. Ther.* 2005; 27: 127–138.  
 24. Schefle R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder. *Clin. Ther.* 2005; 27(2): 114–153.  
 25. Sand P.K., Milkos J., Ritter H., Apell R. A comparison of extended – release oxybutynin and toiterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2004; 15: 243–248.