

# Современное представление о патофизиологии ноктурии

## The current view of the pathophysiology of nocturia

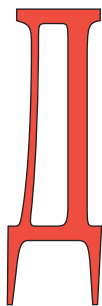
V.V. Protoschak, V.N. Tsygan, A. Yu. Shestaev, A.V. Rassvetaev, N.N. Haritonov, A.I. Matich, A.M. Goolko, D.G. Kulai

The article provides an overview of current literature on the most frequent dysuric pathology - nocturia. This disorder significantly reduces the quality of life for men and women. Current pharmacological and surgical treatments were not always pronounced clinical effect against number of nighttime urination in patients of older age groups. Until recently, it was considered that cause of nocturia is an organic or functional disorders of the urinary system, however, in reality this is not always the case. Established multifactorial genesis of nocturia in recent studies. We showed the etiopathophysiological aspects of the urination disorders. Proved that the in addition to urinary tract pathology, a large contribution to the genesis of nocturia make endocrine and cardiovascular systems, and age characteristics of the human. Nocturnal and daily polyuria, reduced bladder capacity, and the combination of data breaches placing obstacles in the diagnosis and treatment of an increased nighttime urination. Considers the current recommendations of various authors for correction of etiologic factors of nocturia. As an additional pharmacotherapy proposed antidiuretic (oral intake a synthetic analogue of antidiuretic hormone or vasopressin - desmopressin), antimuscarinic therapy (oxybutynin, solefenatsin), including the administration of drugs that improve the quality and duration of sleep. These features of the etiology and pathogenesis allow to conclude about the necessity for timely diagnosis, as well as additional directions in the treatment of nocturia.

В.В. Протощак<sup>1</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup>, А.Ю. Шестаев<sup>1</sup>, А.В. Рассветаев<sup>1</sup>, Н.Н. Харитонов<sup>1</sup>, А.И. Матич<sup>1</sup>, А.М. Гулько<sup>1</sup>, Д.Г. Кулай<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград



До последних десятилетий ноктурия рассматривалась как одно из ирритативных проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы, которое не поддается различным методам лечения. Совсем недавно было признано, что заболевания предстательной железы не являются причинами развития ноктурии, т.к. данное нарушение мочеиспускания, в действительности, не отличается ни качественно, ни количественно у мужчин и женщин. Успешное применение синтетического аналога антидиуретического гормона (АДГ) – десмопрессина и других препаратов для снижения ночного диуреза и эпизодов ночного мочеиспускания открыло новые перспективы в лечении ноктурии. В данном обзоре мы рассмотрели определение и этиологию ноктурии, современные диагностические методы и рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с учащенным ночным мочеиспусканием.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В современной литературе описывается множество определений ноктурии, но наиболее предпочтительным является термин предложенный Международным обществом по проблемам удержания мочи (International Continence Society – ICS) в 2002 году. Он определяет нок-

турию, как необходимость прерывания сна с целью опорожнения мочевого пузыря один и более раз за ночь [1]. Также ICS определяет объем ночного диуреза (nocturnal urine volume – NUV), как общий объем мочи в период между засыпанием и нормальным пробуждением (не для ночного мочеиспускания). Таким образом, NUV не включает в себя последний эпизод мочеиспускания перед сном и первый после пробуждения. В норме объем ночного диуреза составляет до 20-30% от суточного в зависимости от возраста [1].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Ранние исследования, направленные на изучение распространенности ноктурии, использовали разные определения, в то время как более поздние работы соответствовали терминологии ICS. По данным Varilla V. et al. ноктурия у пожилых мужчин и женщин наблюдается в 60% > 60 лет [2]. Распространенность увеличивается с возрастом и практически у всех пожилых людей старше 70 лет имеется необходимость опорожнять мочевой пузырь от одного и более раз в ночное время суток. Согласно результатам исследования, произведенного в 1990-2009 гг., 68,9% до 93% мужчин старше 70 лет склонны вставать один раз и более ночью с целью опорожнения мочевого пузыря, для женщин этот показатель несколько

ниже – 74,1-77,1% [3].

Необходимость опорожнять мочевой пузырь два и более раз за ночь имеется у 5-15% лиц 20-50 лет, 20-30% – в возрасте 50-70 лет и у 10-50% лиц старше 70-ти лет [4, 5].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Принято считать, что учащенное мочеиспускание в ночное время суток возникает только на фоне заболеваний мочеполовой системы, но это не соответствует действительности, т.к. существуют другие «неурологические» причины развития данного симптома. Поэтому необходимо рассмотреть этиологические факторы, которые приводят к возникновению данного состояния.

Существуют 4 основных причин возникновения ноктурии [6, 7]:

- Полиурия (суточная);
- Ночная полиурия (никтурия);
- Снижение общей и ночной емкости мочевого пузыря;
- Смешанная

## ПОЛИУРИЯ (СУТОЧНАЯ)

Полиурия – это процесс, характеризующийся непрерывным мочеобразованием более 40 мл/кг в течении 24 часов. Это происходит на фоне повышенного потребления жидкости. Причинами данного патологического состояния являются сахарный и несахарный диабет, нарушение водного баланса организма вследствие приема различных препаратов. Несхарный диабет бывает 2 типов: центральный и нефрогенный. При центральном происходит снижение секреции антидиуретического гормона из-за нарушения функции нейросекреторных ядер гипоталамуса или нарушения функционирования нейронов задней доли гипофиза. Для нефрогенного несахарного диабета характерна нормальная выработка АДГ, но снижение чувствительности рецепторов к данному гормону [8]. Центральный тип поддается лечению десмопрессином [9], а нефрогенный – с помощью регулирования потребления жидкости.

Лекарства, приводящие к увеличению продукции мочи: диуре-

тики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, тетрациклины. Известно, что литий может стать причиной нефрогенного несахарного диабета в 40% случаев [10].

## НОЧНАЯ ПОЛИУРИЯ

В современной литературе описывается более 15 определений ночной полиурии, но наиболее предпочтительным является термин предложенный van Kerrebroeck P. et al. в 2002 году [1]. Термин «ночная полиурия» определяется как состояние, при котором ночной диурез составляет 33% и более от суточного. Также существуют другие обозначения данного состояния: 30%, 35% от суточного диуреза [11, 12].

Высокая распространенность (более чем в половине случаев) ночной полиурии ( $\geq 33\%$  от суточного диуреза) у больных с ноктурией отмечена в исследовании Klingler H. et al. [14]. Однако в одном из последних исследований Van Doorn B. и соавт. были опубликованы противоречивые данные о распространенности ночной полиурии в когорте участников (1688 мужчин в возрасте 50-78 лет) при многолетнем наблюдении в городе Кримпен (Голландия). Преобладание ночной полиурии у лиц мужского пола с ноктурией достигало 91,9% против группы контроля – 70,1%. Автор модифицировал показатель ночной полиурии, введя новый числовой параметр – ночной объем мочи  $\geq 90$  мл/час. И, что интересно, распространенность ночной полиурии ( $\geq 90$  мл/час) в группе мужчин с ноктурией составила 27,7% против контрольной группы, где данный показатель равнялся 8,0% [13]. Учитывая вклад никтурии в мульти-факториальный патогенез ноктурии, новое определение ночной полиурии является клинически более предпочтительным.

Как и в патофизиологии энуреза, причиной ноктурии может являться нарушение секреции АДГ [15]. В 2004 году исследователи изучали циркадные изменения показателей уровня антидиуретического гормона с суточным объемом мочи у пациентов с тяжелой ноктурией [16]. Основной причиной учащен-

ного ночного мочеиспускания являлась ночная полиурия, т.к. у этих больных не наблюдался пик секреции вазопрессина в ночное время суток.

К вторичным причинам возникновения ночной полиурии относят хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна, периферические отеки, нефротический синдром, печеночную недостаточность и чрезмерное питье на ночь. Увеличение диуреза может происходить за счет ингибирования АДГ простогландами E2, предсердным натрийуретическим полипептидом, тетрациклином, литием а также гиперкальциемией и гипокалиемией [17].

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УМЕНЬШЕНИЕМ НОЧНОГО ОБЪЕМА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Пациенты с ноктурией, причинами которой не явились суточная или ночная полиурия, зачастую имеют снижение ночного объема мочевого пузыря (НОМП). НОМП определяется как максимально выделенное количество мочи за одно мочеиспускание в ночное время суток. Снижение НОМП может быть связано с уменьшением максимального объема мочеиспускания в результате инфравезикальной обструкции, гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП), рака мочевого пузыря, рака предстательной железы (РПЖ) а также приема фармакологических препаратов [18]. Ночная функциональная емкость мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи [19] и возможность отложить мочеиспускание уменьшается с возрастом, как у мужчин, так и у женщин [20,21]. Кроме того, неполное опорожнение мочевого пузыря увеличивается с возрастом, и у мужчин старше 80-ти лет объем остаточной мочи составляет более 100 мл [22].

## СМЕШАННАЯ НОКТУРИЯ

Смешанная ноктурия представляет собой сочетание ночной полиурии и снижение ночного

объема мочевого пузыря. Данная патология является частой причиной возникновения ноктурии. В исследовании, выполненном Weiss J. et al., приняли участие 194 пациента с ночными эпизодами мочеиспускания. Было выявлено, что 7% из них имели ночную полиурию, у 57% было обнаружено снижение НОМП и 36% – имели смешанную ноктурию [23]. Смешанная ноктурия является мультифакториальной патологией, часто не связанной с урологическими заболеваниями.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОКТУРИИ

Каждому пациенту с ноктурией необходим индивидуальный подход. Важно установить, какое количество потребления жидкости, объем и количество эпизодов мочеиспускания являются для пациента нормальными, и имеет ли место переход от нормальных показателей к измененным. Необходимо выяснить, было ли нарушение сна, а также перенесенные операции и наличие в анамнезе инфекционных заболеваний мочевых путей. Во время физического осмотра пациент должен быть обследован на наличие отеков, возрастных изменений половых органов и пролапса тазовых органов.

Основным диагностическим методом определения ноктурии является дневник мочеиспускания. На основании его показателей врач может определить наличие ноктурии, ночной и суточной полиурии, снижение ночного объема мочевого пузыря, а также установить смешанный генез.

### ЛЕЧЕНИЕ

Современная терапия ноктурии не должна ограничиваться только устранением урологических причин. Лечение должно быть комплексно-направленным и воздействовать на все этиологические факторы.

Доказано, что назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов пожилым мужчинам с симптомами инфравезикальной обструкции и ноктурией, не оказывает должного терапевтического эффекта [24].

Raick JS. et al. также отметили, что применение  $\alpha$ -адреноблокаторов,

в качестве препаратов первой линии у мужчин не всегда является эффективным методом лечения, так как они не влияют на ночную полиурию [25].

Больным необходимо ограничить потребление кофеина и алкоголя [26, 27]. Рекомендуется редуцировать прием жидкости перед сном [28]. Griffiths D. et al. исследовали 128 пожилых и пришли к выводу, что ограничение потребления жидкости перед сном значительно снижает количество мочеиспусканий в ночное время суток [29]. Но данный метод не всегда является эффективным. Так, Asplund A. et al. доказали, что половина пациентов, которым было необходимо опорожнять мочевой пузырь более трех раз за ночь, уже имели ограничение потребления жидкости в вечернее время [30].

Существует мнение о том, что пациентам с периферическими отеками необходимо применение компрессионных чулок на нижние конечности, но клиническая эффективность данного метода остается под вопросом.

У больных с учащенным ночным мочеиспусканием, как правило, имеются нарушения сна. Поэтому необходимо восстанавливать нормальные ритмы цикла сон-бодрствование.

### АНТИДИУРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антидиуретическая терапия может быть эффективна в отношении больных ноктурией, причиной которой являлась ночная полиурия. Эффективным фармакологическим препаратом для лечения ноктурии является синтетический аналог антидиуретического гормона – десмопрессин.

Был проведен ряд клинических исследований, в ходе которых определялась эффективность лечения пациентов с ноктурией десмопрессином [31, 32, 33]. Назначение низких доз десмопрессина лицам с учащенным ночным мочеиспусканием сопровождалось клиническим улучшением [31]. В краткосрочном исследовании (3 недели) у 33% мужчин и у 46% женщин снизилось количество ночных мочеиспусканий в 2 раза. 88% пациентов, прошедших краткосрочный курс, продолжили прием

десмопрессина в течение года. Доля пациентов, которые отметили снижение количества эпизодов ночного мочеиспускания у мужчин с 33% увеличились до 67%, у женщин – с 46% до 67%. Побочным эффектом приема данного лекарства явилась клинически незначимая гипонатриемия в 7,6% случаев [32]. Терапия аналогом АДГ назначалась в комбинации с альфа-адреноблокаторами у больных с рефрактерной ноктурией. Отмечено снижение баллов опросника IPSS и повышение качества жизни [33]. Антидиуретическая терапия также оценивалась у лиц со смешанным типом ноктурии. Количество пациентов у которых наблюдалось двукратное снижение ночного диуреза составило 72%. Среднее число пробуждений сократилось с 3,2 до 1,3 раз за ночь, а средняя продолжительность сна увеличилась с  $118,4 \pm 44,1$  до  $220,3 \pm 90,7$  минут ( $p < 0,001$ ). Десмопрессин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения ноктурии смешанного генеза [34].

### ДИУРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Терапевты часто назначают мочегонные препараты больным с хронической сердечной недостаточностью, при этом нет рекомендаций относительно времени их приема [35]. У этих лиц перед сном происходит восполнение ОЦК межклеточной жидкостью из нижних конечностей. Данные процессы приводят к развитию ночной полиурии. Прием диуретиков ранним вечером (за 6-8 часов до сна) является эффективным методом терапии ночной полиурии, и, соответственно, ноктурии [36, 37]. Применение данных препаратов приводит к изменению концентрации в плазме АДГ. Доказано, что комбинированная терапия, включающая в себя прием диуретиков и альфа-блокаторов оказывает более выраженный эффект [38].

### АНТИМУСКАРИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

Наличие остаточной мочи является показателем нарушения резервуарной функции мочевого пузыря. Пациентам с ГАМП необходимо назначение антимускариновых препара-

тов (оксибутирин, солифенацин) в вечернее время, даже если жалобы на нарушенное мочеиспускание в данное время суток не предъявляется [39, 40].

### КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА

Снотворные препараты назначают с целью улучшения сна, тем самым воздействуя на ноктурию. Применение золпидема приводит к субъективным сокращениям эпизодов ноктурии у мужчин с СНМП [41]. Бензодиазепин, оксазепам снижают выраженность ночных мочеиспусканий на 63%, однако не оказывают

влияния на ночной диурез [42]. Эффект данных препаратов заключается в улучшении качества сна, а не в снижении частоты эпизодов ночного мочеиспускания [43]. Гормон шишковидной железы мелатонин секретируется в ночное время суток и является главным звеном в регуляции суточных биоритмов человека. Нарушение синтеза данного гормона отрицательно влияет на качество сна. Мелатонин применяется для коррекции нарушений сна у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в качестве монотерапии, так и в комбинации со снотворными [44].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение общего объема мочевого пузыря, смешанная ноктурия, а также суточная и ночная полиурия являются самостоятельными патофизиологическими состояниями, которые требуют проведения своевременной диагностики и эффективной коррекции. Для более качественного оказания помощи требуется активная оценка дневника мочеиспускания и исключение всех этиологических факторов, а в случае их подтверждения – проведение специальной терапии. ■

### Резюме:

В статье произведен обзор современной литературы по теме наиболее частого дизурического явления – ноктурия. Данное нарушение в значительной мере снижает качество жизни как у лиц мужского, так и женского пола. Современные фармакологические и хирургические методы лечения порой не всегда отличаются выраженным клиническим эффектом по отношению к числу ночных мочеиспусканий у пациентов старших возрастных групп.

До недавнего времени в урологии было принято считать, что причиной ноктурии является органическая или функциональная патология органов мочевыделительной системы, однако в действительности это не всегда так. В исследованиях последних лет установлен мультифакториальный генез ноктурии. Показаны этиопатофизиологические аспекты данного расстройства мочеиспускания. Доказано, что помимо патологии мочеполовых органов, большой вклад в развитие ноктурии вносят заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой систем и возрастные особенности организма человека. Ночная и суточная полиурия, уменьшение объема мочевого пузыря, а также сочетание данных нарушений создают преграды в диагностике и лечении учащенного ночного мочеиспускания. Рассмотрены современные рекомендации различных авторов по коррекции этиологических факторов ноктурии. В качестве дополнительной фармакотерапии ноктурии предложена антидиуретическая (прием синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина), антимукардиновая терапия (оксибутирин, солифенацин) и в том числе прием препаратов, улучшающих качество и продолжительность сна.

Указанные особенности этиологии и патогенеза учащенного ночного мочеиспускания позволяют сделать вывод о необходимости использования своевременной диагностики, а также дополнительных направлений в терапии ноктурии.

**Ключевые слова:** ноктурия, ночная полиурия, никтурия, десмопрессин, антидиуретический гормон.

**Key words:** nocturia, nocturnal polyuria, nicturia, desmopressin, antidiuretic hormone.

### ЛИТЕРАТУРА

1. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S. et al. The standardisation of terminology in nocturia: Report from the standardisation Sub-committee of the International Continence Society. // *Neurourol Urodyn.* – 2002. – Vol. 21. – P. 179–83.
2. Varilla V., Samala R.V., Galindo D., Ciocon J. Nocturia in the elderly: a wake-up call. // *Clev. Clin. J. Med.* – 2011. – Vol. 78, № 11. – P. 757–764.
3. Bosch J.L, Weiss J. The prevalence and causes of nocturia. // *J Urol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 440–446.
4. Schatzl G., Temml C., Schmidbauer J., Dolezal B., Haidinger G., Madersbacher S. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: Analysis of a voluntary health screening project. // *Urology.* – 2000. – Vol. 56. – P. 71–75.
5. Tikkinen K.A, Johnson T.M. 2nd, Tammela T.L. et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57. – P. 488–496.
6. van Doorn B., Bosch J.L. Nocturia in older men. // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, №1. – P. 8–12.
7. Куренков А. В., Петров С. Б. Ноктурия у пациентов пожилого возраста. // *Успехи геронтологии.* – 2010. – Т. 23, № 3.
8. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia. // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 28–32.

9. Rivkees S.A., Dunbar N., Wilson T.A. The management of central diabetes insipidus in infancy: Desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 20. – P. 459-469.
10. Erden A., Karagöz H., Başak M., Karahan S., Cetinkaya A., Avci D., Bugğday I. Lithium intoxication and nephrogenic diabetes insipidus: a case report and review of literature. // *Int. J. Gen. Med.* – 2013. – Vol. 6. – P. 535-539.
11. Johnson T.M., Jones K., Williford W.O., Kutner M.H., Issa M.M., Lepor H. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 145-148.
12. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185, № 1. – P. 219-223.
13. van Doorn B., Blanker M.H., Kok E.T., Westers P., Bosch J.L. Prevalence, incidence, and resolution of nocturnal polyuria in a longitudinal community-based study in older men: the Krimpen study. // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 542-547.
14. Klingler H.C., Heidler H., Madersbacher H., Primus G. Nocturia: an Austrian study on the multifactorial etiology of this symptom. // *Neurourol. Urodyn.* – 2009. – Vol. 28, №5. – P. 427-31.
15. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia. // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 28-32.
16. Moon D.G., Jin M.H., Lee J.G., Kim J.J., Kim M.G., Cha D.R. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: A circadian study. // *B.J.U. Int.* – 2004. – Vol. 94. – P. 571-575.
17. A.J. Wein, L.R. Kavoussi. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. – Elsevier Saunders. – 2012.
18. Weiss J.P., Blaivas J.G. Nocturia. // *Curr. Urol. Rep.* – 2003. – ol. 4. – P. 362-366.
19. Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. // *B.J.U. Int.* – 1999. – Vol. 84, № 3. – P. 297-301.
20. Diokno A.C., Brown M.B., Brock B.M., Herzog A.R., Normolle D.P. Clinical and cystometric characteristics of continent and incontinent noninstitutionalized elderly. // *J. Urol.* – 1988. – Vol. 140, № 3. – P. 567-571.
21. Kawauchi A., Tanaka Y., Soh J., Ukimura O., Kojima M., Miki T. Causes of nocturnal urinary frequency and reasons for its increase with age in healthy older men. // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 81-84.
22. Madersbacher S., Pycha A., Schatzl G., Mian C., Klingler C.H., Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. // *Urology.* – 1998. – Vol. 51, № 2. – P.206-212.
23. Weiss J.P., Blaivas J.G., Stember D.S., Brooks M.M. Nocturia in adults: Classification and etiology. // *Neurourol Urodyn.* – 1997. – Vol. 17. – P. 467-472.
24. Johnson T.M., Jones K., Williford W.O., Kutner M.H., Issa M.M., Lepor H. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, № 1. – P. 145-148
25. Paick J.S., Ku J.H., Shin J.W., Yang J.H., Kim S.W. Alpha-blocker monotherapy in the treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: a prospective study of response prediction. // *B.J.U. Int.* – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 1017-1023.
26. Varilla V., Samala R.V., Galindo D., Ciocon J. Nocturia in the elderly: a wake-up call. // *Clev. Clin. J. Med.* – 2011. – Vol. 78, № 11. – P. 757-764.
27. van Doorn B., Bosch J.L. Nocturia in older men. // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 8-12.
28. Griffiths D.J., McCracken P.N., Harrison G.M., Gormley E.A. Characteristics of urinary incontinence in elderly patients studied by 24-hour monitoring and urodynamic testing. // *Age Ageing.* – 1992. – Vol. 2. – P. 195-201.
29. Griffiths D.J., McCracken P.N., Harrison G.M., Gormley E.A. Relationship of fluid intake to voluntary micturition and urinary incontinence in geriatric patients. // *Neurourol Urodyn.* – 1993. – Vol. 12. – P. 1-7.
30. Asplund R., Aberg H. Health of the elderly with regard to sleep and nocturnal micturition. // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1992. – Vol. 10, № 2. – P. 98-104.
31. Wang C.J., Lin Y.N., Huang S.W., Chang C.H. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. // *J Urol.* – 2011. – Vol. 185, №1. – P. 219-23.
32. Weatherall M. The risk of hyponatraemia in older adults using desmopressin for nocturia: Systematic review and meta-analysis. // *Neurourol. Urodyn.* – 2004. – Vol. 23. – P. 302-305.
33. Bae W.J., Bae J.H., Kim S.W., Chung B.H., Kim J.H., Kim C.S., Lee H.M., Lee K.S., Yoo T.K., Kim S.I., Byun S.S., Lee J.Y. Desmopressin Add-On Therapy for Refractory Nocturia in Men Receiving  $\alpha$ -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms. // *J Urol.* – 2013. – Vol. 190, №1. – P. 180-6.
34. Lee H.W., Choo M.S., Lee J.G., Park C.H., Paick J.S., Lee J.Z., Han D.H., Park W.H., Lee K.S. Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity. // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25, №12. – P. 1792-7.
35. Weiss J.P., Blaivas J.G., Bliwise D.L. et al. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement. // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108, №1. – P. 6-21.
36. Reynard J. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 82, № 6. – P. 932.
37. Williams G., Donaldson R. A. Novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 82, № 1. – P. 165-166.
38. Cho M. C., Ku J. H., Paick J. S. Alpha-blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. // *Urology.* – 2009. – Vol. 73, № 3. – P. 549-53.
39. Chapple C. R. Solifenacin provides effective antimuscarinic therapy for the complete management of overactive bladder. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7, № 17. – P. 2421-2434
40. Nitti V. W., Dmochowski R., Appell R. A., Wang J. T., Bavendam T., Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in continent patients with overactive bladder and nocturia. // *B.J.U. Int.* – 2006. – Vol. 97, № 6. – P. 1262-1266.
41. Verster J. C., Volkerts E. R., Olivier B., Johnson W., Liddicoat L. Zolpidem and traffic safety - the importance of treatment compliance. // *Curr. Drug. Saf.* – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 220-226.
42. Kaye M. Nocturia: a blinded, randomized, parallel placebo-controlled self-study of the effect of 5 different sedatives and analgesics. // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 2, № 6. – P. 604-608.
43. Takami N., Okada A. Triazolam and nitrazepam use in elderly outpatients. // *Ann Pharmacother.* – 1993. – Vol. 27, № 4. – P. 506-509.
44. Sugaya K., Nishijima S., Miyazato M., Kadekawa K., Ogawa Y. Effects of melatonin and rilmazafone on nocturia in the elderly. // *J. Int. Med.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 685-691.