

Pęcherz nadreaktywny w wieku menopauzalnym kobiety – ocena zastosowania leków antycholinergicznyc

Overactive bladder in menopausal women – estimate treatment of antimuscarinic drugs

Tomasz Pertyński¹, Agnieszka Wilamowska²

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

²Przychodnia Specjalistyczna Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Przychodni: dr hab. med. Piotr Woźniak

Przeгляд Menopauzalny 2007; 3: 145–149

Streszczenie

Nietrzymanie moczu jest chorobą społeczną, gdyż niezależnie od różnic etnicznych i kulturowych dotyka ponad 5% ogółu populacji. Według Światowej Organizacji Zdrowia jest to jeden z głównych problemów medycyny XXI wieku. Tylko w Ameryce Północnej i w Europie na nietrzymanie moczu cierpi ponad 50 mln ludzi.

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB – *overactive bladder*) definiowany jest przez ICS (*International Continence Society*) jako zespół charakteryzujący się nagłą, niepowstrzymaną potrzebą oddania moczu, której towarzyszą skurcze pęcherza moczowego, częstomocz, nokturia, z nietrzymaniem moczu lub bez.

Leczenie, już na etapie postępowania wstępnego, polega na stosowaniu preparatów antycholinergicznyc, działających na receptory muskarynowe w pęcherzu moczowym. Leki antycholinergiczne są tzw. *złotym standardem* w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego. Podstawowymi stosowanymi cholinolitykami są oksybutynina, tolterodyna, trospina, darifenacyna, solifenacyna. Wymienione leki cechuje różna skuteczność, tolerancja, występowanie objawów ubocznych, dawkowanie.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy i ocena leków antycholinergicznyc, stosowanych u chorych z nagłym nietrzymaniem moczu w wieku menopauzalnym.

Słowa kluczowe: pęcherz nadreaktywny, leczenie, leki antycholinergiczne

Summary

Urinary incontinence is estimated to affect over 5% of the adult population. It is defined by WHO as one of greatest medical problems of the 21st century. Urinary incontinence affects approximately 50 million adults in Europe and the United States. Overactive bladder (OAB syndrome) is defined by the International Continence Society as urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia. OAB affects approximately 50 million adults in Europe and the United States, with prevalence increasing with age. Current therapy consists primarily of anticholinergic drugs. Muscarinic receptor antagonists such as tolterodine, oxybutynin, trospine, solifenacin and darifenacin are the mainstay of treatment for OAB. Muscarinic receptor antagonists have varying efficacy, safety, tolerability and side effects.

The aim of this study is to present the current knowledge and opinions on pharmacological treatment of OAB in the menopausal period.

Key words: overactive bladder, treatment, antimuscarinic agents

Nietrzymanie moczu jest chorobą społeczną, gdyż niezależnie od różnic etnicznych, kulturowyc dotyka ponad 5% ogółu populacji. Tylko w Ameryce Północnej i w Europie na nieotrzymanie moczu cierpi ponad 50 mln ludzi [1].

Według różnych danych nietrzymanie moczu dotyka 10–60% kobiet. W naszym kraju, mimo braku dokładnych danych dotyczących występowania nietrzymania moczu szacuje się, że dotyka ono ok. 25–30% Polaków [2]. Częstość występowania nietrzymania moczu rośnie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

wraz z wiekiem, co w związku ze starzeniem się społeczeństwa będzie powodować coraz większe koszty społeczne i indywidualne [3].

W terminologii ICS (*International Continence Society*) nietrzymaniem moczu jest każdy niekontrolowany, mimowolny wyciek moczu niezależnie od tego, jakie powoduje następstwa. Nietrzymanie moczu charakteryzuje się różnorodnością objawów klinicznych i okoliczności, których występują. Najczęściej występuje wysiłkowe nietrzymanie moczu o charakterze mieszanym i z parciem nagłymi i częstomoczem [4].

W badaniu EPINCOT, przeprowadzonym w Norwegii, najczęściej występowało wysiłkowe nietrzymanie moczu (50% badanych), mieszane (36% badanych); postać nagła dotyczyła 11% chorych [5].

W menopauzalnym okresie życia wzrasta częstość nagłej i mieszanej postaci nietrzymania moczu. Nagłe nietrzymanie moczu występuje u 50–70% pacjentek, postać wysiłkowa u 20–40% i mieszana u 10–30% kobiet [6, 7].

Mimo różnego nasilenia dolegliwości, schorzenie to zawsze istotnie wpływa na jakość życia pacjentów. Skutki społecznego nietrzymania moczu rosną z roku na rok, powoduje ono bowiem nieobecności w pracy, wcześniejsze renty i emerytury.

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB – *overactive bladder*) jest definiowany przez ICS jako zespół charakteryzujący się nagłą, niepowstrzymaną potrzebą oddania moczu, której towarzyszą skurcze pęcherza moczowego, częstomoczem, nokturią z nietrzymaniem moczu lub bez.

Zgodnie z definicją ICS z 2002 r. do rozpoznania zespołu pęcherza nadreaktywnego nie jest konieczne wykonanie badania urodynamicznego [4].

Pacjentki z zespołem pęcherza nadreaktywnego zgłaszają znaczne obniżenie jakości życia [8, 9]. Życie codzienne staje się niezwykle uciążliwa. Pacjentki zmuszone są do ograniczenia aktywności partnerskiej, rodzinnej, społecznej, zawodowej. Rezygnacja z aktywności, ciągły przymus poszukiwania toalety często prowadzi do depresji [8–10]. Zespół pęcherza nadreaktywnego jest czynnikiem wpływającym na infekcje układu moczowo-płciowego, infekcje skóry, zaburzenia snu, depresję oraz urazy [11].

Milsom i Versi [12] podają, że objawy OAB dotyczą 16–22% Amerykanów i Europejczyków; występują u 17,4% kobiet w wieku powyżej 40 lat. W Polsce nie prowadzono badań na ten temat, ale ocenia się, że ok. 40% kobiet w wieku menopauzalnym cierpi na dolegliwość [2].

Chociaż leczenie stosowane w przypadku OAB obejmuje ćwiczenia fizyczne, farmakoterapię i zabiegi chirurgiczne (powiększenie pęcherza moczowego, nadpęcherzowe odprowadzenie moczu, blokadę nerwów krzyżowych), to postępowaniem z wyboru w leczeniu pęcherza nadreaktywnego jest jednak leczenie farmakologiczne; zajmując najważniejszą i najskuteczniejszą pozycję w terapii [13–15]. Rozpoznanie zespołu pęcherza nadreaktywnego stawiane jest na podstawie wywiadu, a leczenie już

na etapie postępowania wstępnego polega na stosowaniu preparatów antycholinergicznym działających na receptory muskarynowe w pęcherzu moczowym [13, 14].

Leki antymuskarynowe zostały wprowadzone do leczenia pęcherza nadreaktywnego w latach 60. XX wieku, lecz ich stosowanie było ograniczone z powodu uciążliwych objawów ubocznych [16]. Chęć osiągnięcia trwałego efektu przy dobrej tolerancji skłaniała badaczy do poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy i ocena leków antycholinergicznym stosowanych u chorych z nagłym nietrzymaniem moczu.

Warunkiem rozpoczęcia aktywnego leczenia jest wykluczenie takich patologii w obrębie dróg moczowych, jak:

- cukrzyca,
- nowotwory,
- kamica nerkowa,
- stany zapalne,
- infekcje,
- uchyłki pęcherza moczowego, w których może się nasilać niestabilność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.

Mimowolne skurcze pęcherza mogą też być objawem dysfunkcji układu nerwowego (udar, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, Parkinsona, guzy mózgu, uszkodzenia rdzenia kręgowego) [12, 17].

W proces mikcji zaangażowane są struktury układu nerwowego (istota szara, most, rdzeń kręgowy, autonomiczne i somatyczne gałęzie nerwowe, receptory czuciowe) i dolne drogi moczowe [18].

W procesie przekazywania bodźców w układzie nerwowym i w pęcherzu moczowym biorą udział różnorodne neurotransmitery, działające przez odpowiednie receptory. W pęcherzu moczowym człowieka wyróżnia się 5 typów receptorów muskarynowych – M1, M2, M3, M4, M5. Główne znaczenie w motoryce pęcherza ma receptor M3, a w mniejszym stopniu M2 oraz receptory adrenergiczne [18, 19]. Receptory muskarynowe (głównie M3) są odpowiedzialne za skurcz pęcherza, natomiast receptory β -adrenergiczne za jego rozkurcz [20].

Na czynność wypieracza ma wpływ głównie acetylocholina, która przez interakcję z receptorem muskarynowym M3 (poprzez redukcję stężenia cAMP) inicjuje proces, w wyniku którego dochodzi do skurczu wypieracza [21, 22].

Przeważające czynnościowo receptory M3 stymulują skurcz mięśni gładkich przez wpływ na transport wapnia zewnątrzkomórkowego przez kanały typu L i aktywację kinazy rho [18, 20].

Pobudzenie receptorów M2 może wzmacniać efekt pobudzenia M3 poprzez hamowanie rozkurczającego wpływu unerwienia współczulnego, co powoduje skuteczniejsze opróżnienie pęcherza [20, 23].

Receptory muskarynowe występują licznie w mięśniach gładkich, śliniankach, gałce ocznej, mięśniu sercowym, co ma znaczący wpływ na występowanie obja-

wów niepożądanych w trakcie prowadzenia terapii cholinolitykami [18, 20].

W pęcherzu moczowym jest 20–30% receptorów M3 i 70–80% receptorów M2. W śliniankach dominują receptory M3 (90%), dlatego też preparaty wysoce selektywne w stosunku do receptora M3 silnie hamują czynność ślinianek [18].

Proces trzymania moczu i mikcji uwarunkowany jest prawidłowym działaniem wymienionych struktur i przekazników.

Patofizjologia nadreaktywności wypieracza nie jest w pełni wyjaśniona. Możliwe są mechanizmy, takie jak:

- zmniejszone hamowanie istoty szarej,
- zwiększona aktywność aferentna włókien nerwowych,
- zmniejszona wrażliwość wypieracza na acetylocholinę,
- nieprawidłowa kurczliwość mięśniówki niezależna od układu nerwowego [24].

Istnieje wiele teorii powstawania nadreaktywności pęcherza. Najbardziej uznane to teoria miogenna, mówiąca o zaburzeniu czynności skurczowej mięśnia wypieracza i jego nadwrażliwości na bodźce i teoria neurogena, sugerująca zaburzenie w unerwieniu pęcherza moczowego [10, 25]. W oparciu o teorię uszkodzenia neuronalnego w przypadku nadreaktywności dochodzi do tzw. *wyciekania* acetylocholino z zakończeń nerwowych, gdy włókna cholinergiczne nie są aktywne. Również nadmierna impulsacja aferentna powoduje na drodze odśrodkowej stymulację wypieracza i parcie nagłace.

W badaniach nad czynnością urotelium stwierdzono, że zarówno czynnik mięśniowy (miofibroblasty), jak i neuronalny (receptory i włókna nerwowe), biorą udział w etiopatogenezie nadreaktywności pęcherza [19].

Urotelium jest w bezpośrednim kontakcie z włóknami aferentnymi i eferentnymi układu nerwowego. Reaguje na bodźce, ma receptory, wydziela czynniki wzrostu, neuropeptydy, mediatory stanu zapalnego. Urotelium moduluje funkcje włókien nerwowych i mięśni gładkich [19].

Wymienione procesy patofizjologiczne są podstawą do zastosowania leków antycholinergicznym, które są tzw. *złotym standardem* w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Leki antycholinergiczne w różny sposób mniej lub bardziej selektywny blokują receptory muskarynowe. Działają zwiotczająco na pęcherz moczowy, hamują niekontrolowane skurcze wypieracza, zwiększają pojemność pęcherza, a nawet działają miejscowo analgetycznie. Nieselektywność cholinolityków powoduje niepożądane objawy uboczne, takie jak suchość w jamie ustnej, worku spojówkowym, zaburzenia widzenia, zaburzenia rytmu serca, zaparcia, senność, dezorientację [13, 26, 27]. Około 16–45% pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym stosuje cholinolityki [28].

Miarą skuteczności terapii jest zmniejszenie parć nagłacych i wydłużenie tzw. *warning time* (czas między pojawieniem się parcia nagłacego a koniecznością skorzysta-

nia z toalety). Dłuższy *warning time* to znaczna poprawa warunków życia.

Cholinolityki blokują receptory muskarynowe tylko w fazie napełniania pęcherza; nie wpływają na fazę mikcji, a więc nie powodują wzrostu zalegania moczu po mikcji. Podstawowymi cholinolitykami stosowanymi w leczeniu pęcherza nadreaktywnego są:

- oksybutynina,
- tolterodyna,
- trospium,
- darifenacyna,
- solifenacyna.

Wymienione leki różnią się skutecznością, tolerancją, dawkowaniem oraz występowaniem objawów ubocznych [13, 15, 23].

Trwają badania nad imidafenacyną, działającą głównie na receptory M1 i M3 i nad fesoterodyną – nieselektywnym metabolitem tolterodyny [25, 29].

Oksybutynina

W badaniu stosowania oksybutyniny u 1067 pacjentów przeprowadzonym przez Diokno i wsp. [30], 54% leczonych zakończyło terapię wcześniej, w tym 24% z powodu objawów ubocznych. Suchość w jamie ustnej zgłaszało 28,1% pacjentów, zaparcia 7,0%, a zaburzenia widzenia 2,2% badanych [31].

Mniej objawów ubocznych obserwuje się podczas stosowania oksybutyniny w formie przezskórnej, gdyż w surowicy nie wzrasta stężenie metabolitu (*N-desethyl-oxbutynin*) odpowiedzialnego za suchość w jamie ustnej [28]. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu przeprowadzonym u 11 332 pacjentów stwierdzono mniejszą częstość występowania objawów ubocznych w trakcie leczenia tolterodyną niż oksybutyniną, natomiast różnic w skuteczności, poprawie jakości życia i kosztach nie stwierdzono [28].

Tolterodyna

W badaniu skuteczności i tolerancji tolterodyny w dawce 4 mg dziennie przeprowadzonym przez Kredera [32], 29% pacjentów zrezygnowało z terapii, w tym 9,9% z powodu silnych objawów ubocznych. Podczas podawania tolterodyny suchość jamie ustnej zgłaszało 33,2% pacjentów, zaparcia 6,2%, a zaburzenia widzenia 1% [33].

Trospium

Trospium stosowane jest w dwóch dawkach po 20 mg. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 5 godz. Zmniejsza częstość mikcji i parć nagłacych w ciągu 3–7 dni po zastosowaniu terapii. Stosowanie trospium rzadziej powoduje zahamowanie czynności ślinianek niż oksybuty-

nina i tolterodyna, natomiast może wywoływać niepożądane objawy ze strony OUN, takie jak senność, nerwość, drażliwość [34]. W badaniu skuteczności i tolerancji tropsium 25% pacjentów zrezygnowało z leczenia, w tym 6% z powodu objawów ubocznych, głównie suchości w jamie ustnej [35].

Darifenacyna

Darifenacyna stosowana jest w dawce 7,5 i 15 mg, najwyższe stężenie w surowicy osiąga po 7 godz.; jest 59 razy bardziej selektywna w stosunku do receptora M3 w porównaniu z receptorem M2. Skutkuje to większym hamującym działaniem na wydzielanie śliniankowe, gdyż receptory M3 stanowią 90% receptorów muskarynowych w gruczołach ślinowych.

Haab [36] zaobserwował w badaniu tolerancji darifenacyny w dawce 15 mg dziennie suchość w jamie ustnej u 31,3%, a zaparcia u 13,9% badanych, czyli znacząco częściej niż podczas terapii solifenacyną. Podczas terapii darifenacyną nie stwierdzono zaburzeń ze strony układu krążenia ani działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu krążenia [28].

Solifenacyna

Prawdziwym przełomem w terapii zespołu pęcherza nadreaktywnego było wprowadzenie do leczenia solifenacyny. Solifenacynę podaje się w jednorazowej dawce 5 i 10 mg. Charakteryzuje ją długi okres półtrwania, wynoszący 52 godz. Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy krwi wynosi 3–8 godz. W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym u 907 pacjentów w wieku średnio 56 lat, obejmującym 80% kobiet i 20% mężczyzn oceniano podawanie solifenacyny w standardowych dawkach. Terapia spowodowała ustąpienie objawów naglącego nietrzymania moczu u prawie wszystkich chorych, zmniejsza liczbę parć naglących, mikcji i o 39% częstość nokturii, co jest niezwykle istotne u starszych osób, u których 3-krotnie częściej nokturia jest przyczyną wypadków i urazów. Objawy uboczne, takie jak zaparcia, zaburzenia widzenia występowały tylko nieco częściej niż w grupie otrzymującej *placebo*, a suchość w jamie ustnej u 7,7% badanych. W grupie otrzymującej solifenacynę w dawce 5 mg leczenie przerwało 2,3%; w grupie otrzymującej solifenacynę w dawce 10 mg 3,9%, a grupie z *placebo* 3,3% badanych [1, 29].

Haab i Cardozo [16] przeprowadzili randomizowane badanie u 1802 pacjentów, którym podawano solifenacynę w dawce 5 i 10 mg w ciągu 40 tyg. Leczenie spowodowało zmniejszenie epizodów parcia o 50% i wzrost objętości mikcji. Terapia solifenacyną charakteryzowała się wysoką skutecznością – 74% i tolerancją – 85%. Badanie ukończyło 1633 (81%) pacjentów; tylko 4,7% zrezygnowało z terapii z powodu objawów ubocznych.

Solifenacyna powoduje ustąpienie objawów naglącego nietrzymania moczu u prawie wszystkich chorych, zmniejsza liczbę parć naglących o 60–70% i o 50% liczbę mikcji [3, 16]. Stosowanie solifenacyny wydłuża czas między mikcjami, obniża częstość nokturii, wpływa na wzrost objętości mikcji, co prowadzi do znacznej poprawy jakości życia chorych i wpływa na ich bardziej optymistyczny stosunek do rzeczywistości [37]. Solifenacyna prawie 3-krotnie wydłuża *warning time* w porównaniu z *placebo* [38].

Solifenacyna jest w niewielkim stopniu bardziej selektywna wobec receptorów M3 niż M2. Selektowność tylko w stosunku do receptorów M3 jest niewskazana, gdyż brak jest wtedy działania na przedpołączeniowe receptory M2 znajdujące się przed końcowymi włóknami nerwowymi unerwiającymi ścianę pęcherza moczowego [26]. Zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* solifenacyna jest bardziej selektywna wobec pęcherza moczowego niż w stosunku do gruczołów ślinowych, w porównaniu z tolterodyną, oksybutyniną, darifenacyną [39]. Zaburzenia ze strony układu krążenia występują u mniej niż 1% chorych. Solifenacyna nie upośledza procesów poznawczych i nie wywołuje skutków ubocznych w OUN [20]. Suchość w jamie ustnej zgłasza ok. 7–11% badanych [16, 40]. Lek ten wyróżnia się bardzo dobrym profilem farmakokinetycznym [41].

Z przedstawionych danych wynika, że solifenacyna jest lekiem o wysokim indeksie terapeutycznym i lepszym profilem tolerancji, satysfakcjonującym pacjentów. Równowaga tolerancji i skuteczności umożliwia bezpieczną kontynuację leczenia solifenacyną i pozwala uniknąć leczenia operacyjnego, które zwłaszcza u kobiet w wieku menopauzalnym wiąże się z ryzykiem powikłań spowodowanych chorobami układu krążenia, cukrzycą, nadciśnieniem, otyłością [42].

Zespół pęcherza nadreaktywnego wiąże się z bardzo wysokimi kosztami ekonomicznymi i społecznymi. Ponieważ OAB jest chorobą przewlekłą, leczenie musi być długie i efektywne. W terapii bardzo istotna jest równowaga między dobrą tolerancją leku a jego skutecznością i dlatego pożądana jest selektywność w stosunku do pęcherza moczowego.

Piśmiennictwo

1. Cardozo L, Lisek M, Millard O, 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: 1919-24.
2. Płachta Z, Mazur M, Walaszek P i wsp. Nietrzymanie moczu u kobiet – epidemiologia i czynniki ryzyka. *Prz Menopauz* 2002; 1: 28-32.
3. Chapple C. R, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU International* 2004; 93: 303-10.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation. Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.

5. Hannested YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community based epidemiological survey of female urinary incontinence. The Norvegia EPINCOT study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1150-7.
6. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *The Lancet* 2006; 367: 57-67.
7. Tinelli A, Tinelli R, Perlone A, et al. Urinary incontinence in postmenopausal period: clinical and pharmacological treatments. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 593-609.
8. Broome BA. The impact of urinary incontinence on self-efficacy and quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1 (1): 35.
9. Wilamowska A, Sobczuk A, Pertyński T. Czynniki ryzyka nietrzymania moczu u kobiet zakwalifikowanych do badania urodynamicznego. XXIX Kongres PTG Poznań 2006. *Gin Pol* 2006; 77 Suppl 1: 59.
10. Dugan E, Cohen S, Bland D, et al: The association of depressive symptoms and urinary incontinence among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:413.
11. Brown JS, McGham WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000; 6: 574-9.
12. Milson I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760.
13. Chancellor MB, de Miguel F. Treatment of overactive bladder: Selective use of anticholinergic agents with low drug-drug interaction potential. *Geriatrics* 2007; 62:15-24.
14. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD005429.
15. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD003781.
16. Haab F, Cardozo L, Chapple CR, Ridder AM. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *European Ur* 2005; 47: 376-384.
17. Rekomendacje PTG w sprawie diagnostyki i leczenia nietrzymania moczu u kobiet. *Prz Menopauz* 2005; 5: 8-15.
18. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 565-78.
19. Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 2002; 59 (5 Suppl. 1): 43-50
20. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 80-7.
21. Morrison J, Steers WD, Brading A, et al. Neurophysiology and neuropharmacology. In: *Incontinence*. 2nd ed. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds). Health Publications, Plymouth 2002; 86-163.
22. Hedge S, Choppin A, Bonhaus D, et al. Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 1409.
23. Hegde SS, Mammen M, Jasper JR. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: current options and emerging therapies. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 40-9.
24. Brading A. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50 Suppl: 57.
25. Wagg A, Majumdar A, Toozs-Hobson P, et al. Current and future trends in the management of overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2007; 18: 81-94.
26. Bujnowska-Fedak M, Steciwko A. Postępy w zachowawczym leczeniu nietrzymania moczu. *Przew Lek* 2007; 2: 101-7.
27. Dmochowski R. Improving the tolerability of anticholinergic agents in the treatment of overactive bladder. *Drug Safety* 2005; 28: 583-600.
28. Macdiarmid SA. Maximizing anticholinergic therapy for overactive bladder: has the ceiling been reached? *BJU Int* 2007; 99 Suppl. 3: 8-12.
29. Kobayashi F, Yageta Y, Yamazaki T, et al. Pharmacological effects of imidafenacin (KRP-197/ONO-8025), a new bladder selective anti-cholinergic agent, in rats. Comparison of effects on urinary bladder capacity and contraction, salivary secretion and performance in the Morris water maze task. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 147-54.
30. DioknoA, Sand P, Labansky R, et al. Long-term safety of extended-release oxybutynin chloride in a community-dwelling population of participants with overactive bladder: a one-year study. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 43-9.
31. Dmochowski RR. Treatment of the overactive bladder: where we stand in 2003. *Rev Urol* 2003; 5 Suppl 8: 11-7.
32. Kreder K, Marne C, Jons U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol* 2002; 41: 588-95.
33. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414.
34. Epstein BJ, Gums JG, Molina E. Newer agents for the management of overactive bladder. *Am Fam Physician* 2006; 74: 2061-8.
35. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20: 392-9.
36. Haab F, 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: 420.
37. Chapple C, Everaert K, Lopatkin N, et al. Comparison of solifenacin 5 mg and tolterodine er 4 mg in the star oab study. *Neurourol Urodyn* 2006; 34: 45-7.
38. Toglia M, Andoh M, Hussain I. Solifenacin improved warning time significantly compared to placebo in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 123.
39. Dmochowski R, Staskin DR. The Q-T interval and antimuscarinic drugs. *Current Urology Reports* 2005; 6: 405-9.
40. Pertyński T, Haab F. Flexible dosing with solifenacin maximizes treatment efficacy and tolerability in patients with overactive bladder syndrome. *Int J Urogyn* 2005; 16 suppl 2: 103.
41. Maniscalco M, Singh-Franco D, Wolowich WR, Torres-Colon R. Solifenacin succinate for the treatment of symptoms of overactive bladder. *Clin Ther* 2006; 28: 1247-72.
42. Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, Govier FE. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 959-966.