

Naglący problem menopauzy

„Urgent” menopausal problem

Adam Nowara, Andrzej Witek

Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach;
kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Andrzej Witek, prof. nadz. ŚUM

Przeгляд Menopauzalny 2007; 6: 352–356

Streszczenie

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB) charakteryzuje się obecnością parć naglących, częstomocz, nokturii oraz nietrzymania moczu z parć naglących przy braku lokalnych czynników mogących tłumaczyć występowanie powyższych dolegliwości. Objawy te w znaczący sposób wpływają na jakość życia milionów kobiet na całym świecie. Szacuje się, że częstość występowania zespołu pęcherza nadreaktywnego u osób dorosłych wynosi ok. 16%. Objawy pęcherza nadreaktywnego wiążą się z występowaniem znacznych problemów społecznych, psychologicznych, zawodowych, fizycznych i seksualnych. Artykuł jest przeglądem aktualnych informacji dotyczących definicji, epidemiologii, patogenezy, diagnostyki i leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Słowa kluczowe: pęcherz nadreaktywny, epidemiologia, patologia, diagnostyka, leczenie

Summary

Overactive bladder (OAB) is characterized by urinary urgency, pollakiuria, nocturia and urge incontinence with urgency but with a lack of local factors that could explain the occurrence of such troubles. These symptoms have a material impact on the quality of life of millions of women worldwide. Frequency of overactive bladder in adults is estimated at approximately 16%. The symptoms of overactive bladder are associated with considerable social, psychological, professional, physical and sexual problems. This paper is a review of current information about the definition, epidemiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of overactive bladder.

Key words: overactive bladder, epidemiology, pathology, diagnostics, treatment

W starzejącym się społeczeństwie problem nietrzymania moczu staje się coraz bardziej powszechny, a współczesna kobieta domaga się skutecznego leczenia. Szacuje się, że po 50. roku życia dotyczy on niemal 70% kobiet [1]. Z tego prawie co 3. kobieta cierpi na nietrzymanie moczu, będące jednym z objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder* – OAB) [1]. Przez wiele lat gubienie moczu pozostawało tematem wstydlwym, do którego kobiecie trudno było się przyznać. W społeczeństwie utrwalił się pogląd przyjmujący nietrzymanie moczu za nierozłączny objaw procesu starzenia się kobiet.

Od kilku lat obserwuje się zmianę sposobu myślenia czy wręcz mentalności kobiet. U podstaw tych przemian leży niewątpliwie pojawienie się skutecznych i bezpiecznych metod leczenia chirurgicznego i nowych leków

o większej skuteczności i ograniczonych działaniach ubocznych. Nowe wzorce i szybsze tempo życia wymaga od współczesnej kobiety stałej gotowości do działania, atrakcyjności i kreatywności.

Zgodnie z definicją podaną przez ICS w 2002 r. (*International Continence Society*) OAB to wielobjawowy zespół, na który składają się parcia naglące i naglące nietrzymanie moczu, zwykle współistniejące z częstomoczem i nokturią. Zaznaczyć trzeba, że terminy te można stosować przy braku czynników lokalnych, mogących tłumaczyć te objawy, takich jak infekcja dróg moczowych, śródmiąższowe zapalenie, guz i kamica pęcherza moczowego [2]. Do postawienia diagnozy OAB nie jest konieczne badanie urodynamiczne. Częstomocz rozpoznaje się, jeśli pacjentka oddaje mocz więcej niż 8 razy/dobę, przy podaży płynów poniżej 4000 ml/dobę. Kolejna cecha

Adres do korespondencji:

lek. Adam Nowara, Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 w Katowicach

OAB to nokturia, objaw polegający na konieczności oddania moczu w nocy co najmniej raz. Istotne jest, że aby rozpoznać nokturie, po przebudzeniu i mikcji nastąpić musi sen. Parcie naglące to odczuwanie nagłej, nieodpartej potrzeby oddania moczu, którą trudno jest powstrzymać. Zwykle to ten objaw sprawia pacjentkom najwięcej kłopotu. Nietrzymanie moczu z parć naglących jest składową zespołu, która polega na niekontrolowanym wycieku moczu przy objawach parcia naglącego. Nietrzymanie moczu jest zmienną składową tego zespołu, która nie jest niezbędna do jego rozpoznania. Dlatego często wyróżnia się OAB *dry* w przypadkach, kiedy nie ma nietrzymania moczu oraz OAB *wet*, gdy z objawami parć naglących czy częstomoczem współistnieje gubienie moczu.

Rozpowszechnienie OAB szacuje się na 15% populacji osób dorosłych [3]. Opublikowane w 2003 r. wyniki badania NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*), które objęło grupę 5204 dorosłych powyżej 18. roku życia wykazały podobną częstość występowania zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet i mężczyzn, odpowiednio 16 i 16,9%. U kobiet częstość występowania nietrzymania moczu z parcia wzrastała wraz z wiekiem, z 2% przed 44. rokiem życia do 19% po 44. roku życia, podczas gdy u mężczyzn znamienne wzrost zależny od wieku dawał się zaobserwować po 64. roku życia, kiedy to udział nietrzymania moczu z parć naglących zwiększał się z 0,3 do 9,9% [4]. Opublikowane rok później badanie wykazało, że z powodu OAB w USA cierpi 34 mln mieszkańców, a łączny koszt ich terapii wyniósł 12,6 mld dolarów [5]. Badanie epidemiologiczne, obejmujące 16 776 kobiet i mężczyzn, przeprowadzone w 6 krajach europejskich – Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii, pozwoliło na ustalenie średniej częstości występowania zespołu pęcherza nadreaktywnego na 16,6% populacji (15,4% mężczyźni, 17,4% kobiety), z czego 79% miało objawy od ponad roku, a 49% od ponad 3 lat. Istnieją różnice w rozpowszechnieniu tej jednostki chorobowej między krajami wahające się od 12% we Francji i Włoszech do 22% w Hiszpanii. Najczęściej zgłaszanym objawem był częstomocz, występował aż u 85% badanych, parcia naglące zgłaszało 54% pacjentów z objawami OAB, a u 36% stwierdzono nietrzymanie moczu z parć naglących. Częstość występowania objawów wzrastała wraz z wiekiem – od 8,7% u kobiet w wieku 40–44 lat do 31,3% u kobiet powyżej 75. roku życia. Na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyliczono, że w 6 krajach europejskich na zespół pęcherza nadreaktywnego cierpi ok. 22,18 mln osób [6].

Szacuje się, że u 30% zgłaszających się po poradę z powodu objawów OAB nie jest przeprowadzona ocena ich dolegliwości, a 80% nie otrzymuje skutecznego leczenia [7]. Najczęstszą jednak przyczyną nieszukania pomocy medycznej przez pacjentki jest przekonanie, że nie istnieje żadna efektywna forma terapii tego schorzenia [6].

Objawy OAB wpływają na wiele spraw życia codziennego. Używając kwestionariusza oceny jakości życia

SF-36 u pacjentów z OAB wykazano, że jakość ich życia jest niższa, szczególnie w sferze aktywności społecznej niż u pacjentów z cukrzycą [8, 9]. W sferze emocjonalnej dolegliwości te odpowiedzialne są za uczucie przygnębienia, zawstydzienia i niepokoju. Utrudnienie kontaktów społecznych nasila powyższe, dodatkowo powodując jeszcze uczucie osamotnienia. Wielu pacjentów zmuszonych jest do ograniczenia aktywności seksualnej. Chorzy uczą się żyć ze swoimi dolegliwościami i znajdują metody umożliwiające im zapobieganie lub maskowanie utraty moczu przez ograniczenie płynów i życia płciowego, zabieranie bielizny na zmianę, siadanie w przejściach, tak by zapewnić sobie jak najszybsze dojście do toalety, noszenie odzieży maskującej gubienie moczu lub pieluch.

Istnieje kilka teorii, tłumaczących rozwój OAB, u podstaw których leży zaburzenie mechanizmów kontroli fazy gromadzenia moczu oraz mikcji. Badania Chen i wsp. [10] ujawniły znamienne istotne pogorszenie się wszystkich objawów OAB po wystąpieniu menopauzy, co może uzasadniać udział estrogenów w patogenezie tej jednostki chorobowej. Objawy pęcherza nadreaktywnego często towarzyszą chorobom neurologicznym, takim jak np. choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane czy choroba Alzheimera. Przyczyną wystąpienia objawów nadreaktywności jest zniesienie wpływu hamującego ośrodków korowych na mostowy ośrodek mikcji. Natomiast uszkodzenie rdzenia kręgowego powyżej przyspółczulnego jądra krzyżowego prowadzi do naprzedzonego funkcjonowania faz gromadzenia i wydalania moczu w oparciu o odruch z poziomu krzyżowego rdzenia kręgowego. Brak rozpoznania choroby neurologicznej nie wyklucza zaangażowania mechanizmów neurogennych w rozwój OAB. Możliwe są sytuacje, takie jak:

- zbyt duża gęstość unerwienia, spowodowana patologiczną aktywnością czynników troficznych,
- nieprawidłowe funkcjonowanie neuronów, wynikające z obniżenia progu pobudliwości na skutek działania substancji, takich jak acetylocholina czy substancja P,
- pobudzenie miocytów wypieracza nadmierną liczbą cząsteczek neurotransmitera, uwalnianych w zbyt dużej ilości z zakończenia neuronu lub w prawidłowej ilości, ale ze zbyt wielu zakończeń nerwowych,
- zmiana rodzaju transmitera we włóknach unerwiających pęcherz moczowy,
- nadmierna liczba receptorów,
- nadmierne powinowactwo receptora do liganda lub też zaburzenia wychwytu zwrotnego i degradacji neurotransmitera.

Ponadto uwzględnić należy jeszcze nieprawidłowości w obrębie samego mięśnia wypieracza polegające na istnieniu nieprawidłowych połączeń między miocytami, czego skutkiem jest szerzenie się pobudzenia poza normalny jego zasięg [11].

Podstawowym narzędziem stosowanym w diagnostyce OAB jest dzienniczek mikcji, w którym pacjentka szczegółowo wpisuje ilość wypitych płynów, liczbę mik-

cji, utratę moczu, a także ilość moczu przypadającą na mikcję [12, 13]. Wypełnienie dzienniczka mikcji jest czynnością prostą, niewymagającą żadnego dodatkowego oprzyrządowania. Konieczne jest również wykonanie innych badań diagnostycznych, umożliwiających wykrycie patologii organicznych mogących imitować OAB. W wybranych przypadkach, np. w razie braku poprawy po leczeniu zachowawczym, przy współistniejących zaburzeniach fazy gromadzenia moczu i fazy opróżniania pęcherza moczowego lub przed planowanym leczeniem zabiegowym, wskazane jest wykonanie badania urodynamicznego.

Wśród możliwości terapeutycznych OAB wymienić należy metody behawioralne, leki przeciwmuskarynowe i rozkurczowe, przeciwdziałające skurczom wypieracza, neurotoksyny, zabiegi chirurgiczne zwiększające objętość pęcherza moczowego oraz stymulatory, pozwalające kontrolować czynność pęcherza moczowego.

Terapia behawioralna obejmuje modyfikację stylu życia, polegającą na ograniczeniu wagi, stosowaniu optymalnej ilości płynów i rzuceniu palenia tytoniu. Wskazane jest również unikanie spożycia produktów drażniących pęcherz moczowy, do których należą obok ostrych przypraw, kawa, pomidory, napoje gazowane, alkohol, owoce cytrusowe, cukier, miód i nabiół. Ograniczenie przyjmowanych płynów poniżej 1500 ml w ciągu doby nie jest korzystne, gdyż nadmiernie zagęszczony mocz drażni chemoreceptory pęcherza moczowego. W efekcie nie uzyskuje się zamierzonego celu w postaci ograniczenia parć naglących, lecz wręcz przeciwnie – nasilenie dolegliwości. Optymalna ilość spożywanych płynów mieści się między 1500–2400 ml/dobę [14, 15]. Wskazane jest jednak ograniczenie płynów na noc. Przesunięcie spożycia płynów na godziny poranne i popołudniowe oraz ich limitowanie po godzinie 18. zmniejsza częstość epizodów nokturii [16].

Składową terapii behawioralnej jest także trening mięśni dna miednicy. Badania kliniczne z randomizacją dostarczyły dowodów na jego efektywność zarówno w przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu, jak i OAB [17–21]. Dodatkową korzyścią wynikającą z treningu mięśni dna miednicy jest uzmysłowienie chorym usytuowania tych mięśni oraz możliwości ich świadomego użycia. Jest to ważne w momencie wystąpienia parcia naglącego, kiedy to 3–4 szybkie skurcze mięśni dna miednicy umożliwią zahamowanie skurczu wypieracza.

Ponieważ parcie naglące to objaw zespołu pęcherza nadreaktywnego, którego typową cechą jest skrócenie czasu, jaki upływa od otrzymania sygnału o potrzebie oddania moczu do momentu, kiedy mikcja jest nieunikniona, dlatego ważne jest wy tłumaczenie funkcjonowania pęcherza moczowego w normalnych warunkach, kiedy to pierwszy sygnał o potrzebie oddania moczu wysłany jest przy wypełnieniu pęcherza mniej więcej

do połowy [22, 23]. Informacje te ułatwiają skuteczne zastosowanie treningu pęcherza moczowego, prowadzonego w oparciu o dzienniczek mikcji. Po ustaleniu średniej przerwy między mikcjami wydłuża się ją stopniowo o 15–30 min. Każdorazowa adaptacja do wydłużonego okresu zajmuje ok. 7 dni. Celem jest uzyskanie 3–4-godzinnych odstępów między mikcjami [22, 23]. Skuteczność treningu pęcherza moczowego potwierdzona została w badaniach klinicznych [24–26].

Innym ze sposobów leczenia OAB jest elektrostymulacja. Zaobserwowano, że pobudzenie nerwów współczulnych hamuje skurcz wypieracza, przeciwnie działa natomiast pobudzenie nerwów przywspółczulnych. Najczęściej stosowana jest stymulacja przezpochwowa prądem o niskiej częstotliwości 5–10 Hz. Niestety, poprawa może wystąpić dopiero po 24 mies. codziennego stosowania. Dobre efekty uzyskuje się przy stosowaniu mało inwazyjnych technik elektrostymulacji, takich jak np. stymulacja nerwu strzałkowego i przezskórna stymulacja mięśni uda [27–29]. Elektrostymulacja nerwów krzyżowych i korzeni rdzeniowych w odcinku krzyżowym prowadzi do ustąpienia epizodów gubienia moczu nawet u 50% poddanych zabiegowi pacjentów. Zabieg polega na wprowadzeniu elektrody do korzeni nerwów krzyżowych albo przez naturalne otwory kości krzyżowej (SNS – *sacral nerve stimulation*) albo po uprzedniej laminektomii. Wskazaniem do stosowania SNS są przypadki OAB odporne na konwencjonalne leczenie behawioralne i farmakologiczne. Skuteczność SNS w przypadku nietrzymania moczu z parcia szacuje się na poziomie 76–85% [30, 31]. W przypadkach OAB bez epizodów gubienia moczu poprawę obserwowano u 56% badanych [32].

Najmniej inwazyjną jest stymulacja przezskórna nerwów krzyżowych, jednak skuteczność tej metody jest niższa.

Najbardziej rozpowszechnionym leczeniem OAB jest farmakoterapia. Zasadniczą grupą są leki działające przez blokowanie receptorów muskarynowych. Jednym z najstarszych jest oxybutynina, stosowana od lat 70. Nie jest to jednak lek o wybiórczej aktywności cholinolitycznej. Bezpośrednio oddziałuje na mięsień wypieracz, powodując jego relaksację oraz działa miejscowo znieczulająco. Prawdopodobnie ta ostatnia właściwość nie ma żadnego znaczenia przy doustnej drodze podania leku, może mieć jednak znaczenie podczas podania dopęcherzowego. Główne działanie oxybutyniny wywiera przez receptory M3, zlokalizowane zarówno w pęcherzu moczowym, jak i śliniankach [33, 34], stąd też efekt uboczny jej działania w postaci suchości w jamie ustnej. Krótki okres półtrwania oxybutyniny powoduje znaczną fluktuację stężeń leku oraz jego aktywnego metabolitu N-desetyloxybutyniny [35–37]. Średnią skuteczność oxybutyniny szacuje się w przypadku nietrzymania moczu na 52%, a w przypadku częstomoczu na 33%. Działania niepożądane występują u 70% chorych i są głównie efektem cholinolitycznego działania leku [38]. Należą do nich suchość w jamie

ustnej, zaparcia, senność i zamglone widzenie, będące skutkiem zaburzeń akomodacji.

Nowszym produktem jest tolterodyna, cholinolityk niemający swoistego działania na podtypy receptorów muskarynowych, jednak charakteryzujący się bardziej wybiórczym działaniem narządowym, hamującym aktywność ślinianek w znacznie mniejszym stopniu niż aktywność pęcherza moczowego [39]. Wchłania się ona łatwo z przewodu pokarmowego, jednak dzięki niskiej lipofilności trudno przechodzi do OUN, nie wpływając przez to na ograniczenie funkcji poznawczych [40, 41]. Czas półtrwania leku wynosi 2–3 godz., ale działanie klinicznie utrzymuje się dłużej niż wynikałoby to z farmakokinetyki. Wyjaśnieniem tej sprzeczności jest aktywny główny metabolit tolterodyny, hamujący aktywność receptorów muskarynowych, którego okres półtrwania również wynosi 2–3 godz. [42, 43]. Analiza 49 prac, porównujących siłę działania tolterodyny i oxybutuniny i różnych dawek tego samego leku, nie wykazała istotnych różnic w skuteczności obu leków. Zaobserwowano jednak mniejszą liczbę rezygnacji z leczenia z powodu rzadszego występowania objawów ubocznych.

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu OAB jest darifenacyna, będąca selektywnym względem receptorów M3 lekiem cholinolitycznym. Dzięki temu wywiera mniejszy wpływ na funkcje poznawcze, ślinianki, czynność serca oraz rzadziej powoduje zaburzenia akomodacji [44–46].

Lekiem charakteryzującym się lepszą tolerancją i większą skutecznością w redukowaniu liczby epizodów parcia naglącego, nietrzymania moczu, zmniejszenia stosowanych wkładek oraz zwiększenia objętości moczu w porównaniu z tolterodyną i oxybutyniną jest solifenacyna [47, 48].

W leczeniu OAB potwierdzono również skuteczność leków, takich jak blokery kanałów wapniowych i potasowych, nie weszły one jednak do powszechnego użycia [49]. Podobna sytuacja dotyczy leków α -adrenolitycznych, których skuteczność w leczeniu OAB potwierdzono w badaniach klinicznych, jednak mogą one prowadzić do rozwoju wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet [50, 51].

Grupą leków, z którą wiąże się obecnie duże nadzieje na przyszłość, są neurotoksyny. Należą tu kapsaicyna, resiniferotoksyna i toksyna botulinowa, dla których istnieje już bogata literatura przedmiotu [52–60]. Z teoretycznego punktu widzenia również inne neurotoksyny, takie jak toksyna tężcowa, toksyny mambry zielonej, atrakotoksyna i brewetoksyna produkowane przez pajęki ptaśniki czy bungarotoksyna wytwarzana przez węże malajskie, mogą być użyteczne w leczeniu OAB.

W sytuacjach, kiedy opisane dotychczas metody postępowania nie przynoszą poprawy, można sięgnąć po techniki chirurgiczne, do których należą m.in. enterocystoplastyka i autoaugmentacja. Obie metody są stosowane wyłącznie jako leczenie ostatniej szansy, ze względu na duże ryzyko powikłań.

Zespół pęcherza nadreaktywnego jest często występującą, szczególnie wśród kobiet po menopauzie, jednostką chorobową, choć wydaje się – w naszym kraju – zbyt rzadko rozpoznawaną. Nasilenie objawów bywa różne, tak jak i odpowiedź na zaproponowane leczenie. W większości przypadków postawienie rozpoznania i rozpoczęcie skutecznego leczenia nie wymaga wysublimowanych metod diagnostycznych i inwazyjnych sposobów leczenia.

Piśmiennictwo

- Oskay UY, Beji NK, Yalcin O. A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 72-8.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardization. Sub-committee of International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
- Getsios D, El Hadi W, Caro I, Caro JJ. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 995-1006.
- Stewart WF, van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *SJ World J Urol* 2003; 20: 327-36.
- Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, et al. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology* 2004; 63: 461-5.
- Milsom 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 International* 2001; 87: 760-6.
- Wein AJ, Rovner ES. The overactive bladder: An overview for primary care health providers. *Int J Fertil* 1999; 44: 56-66.
- Kobelt-Nguyen G, Johansson M, Mattiasson A. Correlations between symptoms of urge incontinence and scores of a generic quality of life instrument (SF36) and health status measurements (Euro-Qol) and between changes in symptoms and QoL scores. Presented at the 27th Annual Meeting of the International Continence Society, September 23-26, 1997, Yokohama, Japan. Abstracts. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 343-518.
- Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med* 1996; 101: 281-90.
- Chen YC, Chen GD, Hu SW, et al. Is the occurrence of storage and voiding dysfunction affected by menopausal transition or associated with the normal aging process? *Menopause* 2003; 10: 203-8.
- Radziszewski P, Szalecki P, Majewski M. Pęcherz nadreaktywny – patofizjologia, diagnostyka i leczenie. W: Rechberger T, Jakowicki JA. Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia – diagnostyka – leczenie. 2005: Bifolium Lublin.
- Rovner ES, Gomes CM, Trigo-Rocha FE. Evaluation and treatment of the overactive bladder. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57: 39-48.
- Sampselle CM. Teaching women how to use a voiding diary. *Am J Nurs* 2003; 103 62-4.
- Newman DK, Giovannini D. The overactive bladder: a nursing perspective. *Am J Nurs* 2002; 102 (6): 36-45.
- Newman, DK. Managing and treating urinary incontinence. Baltimore, MD; Health Professions Press; 2002.
- Cannon TW, Chancellor MB. Pharmacotherapy of the overactive bladder: advances in drug delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 205-17.
- Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomized controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *Br Med J* 1999; 318: 487-93.
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1995-2000.
- Nygaard IE, Kreder KJ, Lepic MM, et al. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (1 Pt 1): 120-5.

20. Pages IH, Jahr S, Schaufele MK, Conradi E. Comparative analysis of biofeedback and physical therapy for treatment of urinary stress incontinence in women. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 494-502.
21. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R et al. Randomized, double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity. *Urolog*. 2000; 55: 353-7.
22. Sampsel CM. Behavioral intervention for urinary incontinence in women: Evidence for practice. *J Midwifery Women's Health* 2000; 45: 94-103.
23. Sampsel CM. Behavioral interventions in young and middle-age women: simple interventions to combat a complex problem. *Am J Nurs* 2003; Suppl: 9-19.
24. Jarvis GJ, Millard DR. A controlled trial of bladder drill for detrusor instability. *Br Med J* 1980; 281: 1322-3.
25. Jarvis GJ. A controlled trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. *Br J Urol* 1981; 53: 565-6.
26. Lagro-Janssen AL, Debruyne FM, Smits AJ, van Weel C. The effects of treatment of urinary incontinence in general practice. *Fam Pract* 1992; 9: 284-9.
27. Amarengo G, Ismael SS, Even-Schneider A, et al. Urodynamic effect of acute transcuteaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol* 2003; 169: 2210-5.
28. Okada N, Igawa Y, Ogawa A, Nishizawa O. Transcuneous electrical stimulatoin of tight muscles in treatment of detrusor overactivity. *Br J Urol* 1998; 81: 560.
29. Vandoninck V, van Balken MR, Finazzi-Agro E, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 17-23.
30. Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol* 1999; 162: 352-7.
31. Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, et al. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 2000; 37: 161-71.
32. Gilbert AM, Antane MM, Argentieri TM, et al Design and SAR of novel potassium channel openers targeted for urge urinary incontinence. 2. Selective and potent benzylamino cyclobutenediones. *J Med Chem* 2000; 43: 1203.
33. Nilvebrant L, Sparf B. Dicyclomine, benzhexol and oxybutynin distinguish between subclasses of muscarinic binding sites. *Eur J Pharmacol* 1986; 123: 133.
34. Norhona-Blob L, Kachur, JF Enantiomers of oxybutynin: in vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 562.
35. Douchamps J, Derenne F, Stockis A. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 515.
36. Hughes KM, Lang JCT, Lazare R. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica* 1992; 22: 859.
37. Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol* 1997; 157: 1093.
38. Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998; 16 Suppl 1: S48-61.
39. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al. Tolterodine – a new bladder selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195.
40. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *J Eur Urol* 2005; 48: 464-70.
41. Clemett D, Jarvis B. Tolterodine a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2001; 18: 277.
42. Brynne N, Dalen P, Alvan G. Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 529.
43. Brynne N, Stahl MMS, Hall B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 287.
44. Choppin A, Eglen RM. Pharmacological characterization of muscarinic receptors in feline and human isolated ciliary muscle. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 206P.
45. Eglen RM, Nahorski SR. The muscarinic M5 receptor: a silent or emerging subtype? *Br J Pharmacol* 2000; 130: 13.
46. Pavia J, de Ceballos ML, Sanchez de la Cuesta F. Alzheimer's disease: relationship between muscarinic cholinergic receptors, beta-amyloid and tau proteins. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 473.
47. Cardozo L, Lisec M, Millard R, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172 (5 Pt 1): 1919-24.
48. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2000; (Suppl 5A): 33.
49. Andersson KE. New pharmacological targets for the treatment of the overactive bladder: An Update. *Urology* 2004; 63: 32-41.
50. Dwyer PL, Teele JS. Prazosin: a neglected cause of genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 117.
51. Jollys JC, Wilson J. Does sexual equality extend to urinary symptoms? *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 391.
52. Andersson KE, Appell R, Cardozo LD. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999; 84: 923.
53. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13396-401.
54. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002; 5: 856-60.
55. Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Urology* 2002; 59 (Suppl 1): 51-6.
56. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003; 44: 165-74.
57. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injection for intractable bladder overactivity (Abstract 526). *Eur Urol* 2002; (Suppl 1): 134.
58. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, et al. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004; 63: 1071-5.
59. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for neurogenic incontinence. *Eur Urol* 2003; (Suppl 2): 140.
60. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol* 2002; 168: 575-9.