

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERAKTIVNÍHO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

MUDr. Michael Peší¹, MUDr. Libor Zámečník¹, prof. MUDr. Tomáš Hanuš^{1,2}, CSc., MUDr. Viktor Soukup¹,
MUDr. Ivan Pavlík¹, prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.^{1,2}

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Katedra urologie IPVZ, Praha

Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB) je syndrom charakterizovaný kombinací symptomů – urgency, časté nucení k mikci a urgentní inkontinence. Pro stanovení diagnózy OAB nemusí být přítomny všechny vyjmenované symptomy najednou a nemusí být provedeno urodynamické vyšetření. Prevalence OAB je v naší populaci relativně vysoká a postupně se zvyšuje tak, jak populace stárne. Tím se stává nejen zdravotním, ale i socioekonomickým problémem. V poslední době je tomuto problému věnována velká pozornost jak mezi lékaři pečujícími o pacienty s OAB, tak mezi farmaceutickými firmami, které se snaží vyvinout ideální lék na léčbu OAB. Toto sdělení má za cíl podat přehled o současných možnostech farmakologické léčby OAB.

Klíčová slova: hyperaktivní močový měchýř, muskarinové receptory.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER

Overactive bladder (OAB) is a term used for a complex of symptoms – urgency, frequency and urge incontinence. There doesn't have to be all three symptoms expressed in one patient at the same time. It is not mandatory to perform urodynamic study for the diagnosis of OAB. Prevalence of OAB is high in our population and is getting even higher in last years. This makes OAB not only medical, but also socioeconomic problem. Lot of attention is paid to this problem in last years between urologists as well as between pharmaceutical companies. This article gives overview about contemporary pharmacotherapy of OAB.

Key words: overactive bladder, muscarinic receptors.

Urolog. pro Praxi, 2006; 3: 102–107

Úvod

Detruzorová hyperaktivita (DO) je definována přítomností netlumených kontrakcí detruzoru během jímací fáze mikčního cyklu. DO je většinou spojena s urgencí, častým nucením na močení a nykturií spolu či bez urgentní inkontinence. V posledních letech došlo na základě doporučení Mezinárodní společnosti pro inkontinenci (ICS) ke změně v terminologii. DO je stav, který označujeme na základě určitého urodynamického nálezu. Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB) je syndrom charakterizovaný kombinací symptomů – urgency, časté nucení k mikci a urgentní inkontinence – jež vzniká na základě různé etiologie (neurogenní i non-neurogenní). Pro stanovení diagnózy OAB nemusí být přítomny všechny vyjmenované symptomy najednou (1). Dvě studie z poslední doby sledovaly na velkém vzorku pacientů prevalenci OAB v Evropě a USA (18, 27). Milsom a kol. popsali 17% prevalenci OAB v evropské populaci nad 40 let věku. Prevalence vzrůstala s věkem a rozdíl mezi muži a ženami nebyl statisticky významný. Ve věku nad 75 let je postiženo 31–42% populace. Američtí autoři dospěli k podobným výsledkům. Tato vysoká prevalence činí z OAB nejen medicínský, ale i socioekonomický problém. Hu a kol. se zabývali vyčíslením finančních výdajů spojených s OAB. Dospěli k (pro nás závratné sumě) 12,02 miliardy dolarů vynaložených v USA za rok 2002 na diagnostiku a léčbu OAB (14). Autoři této práce se nezabývají otázkou etiologie a patofyziologie OAB, sdělení má za cíl po-

dat přehled o farmakologické léčbě OAB. Je obecně doporučováno, aby před zahájením jakékoli farmakologické léčby OAB předcházela změna životního stylu a životosprávy. Sem můžeme například zařadit redukci tělesné hmotnosti, cvičení se zaměřením na posílení svalů dna pánevního, omezení či ukončení nikotinizmu, péči o pravidelné vyprazdňování stolice apod. Vzhledem ke komplexnosti neurogenní kontroly dolních močových cest a různorodé patofyziologii OAB bylo k jeho léčbě navrženo velké množství léků z různých farmakologických skupin. Tyto preparáty se liší i cílovou tkání jejich působení (močový měchýř, uretra, ganglia vegetativního nervového systému nebo periferní nervy).

Antagonisté muskarinových receptorů

Většina neurohumorálních stimulů řídících funkci močového měchýře je zprostředkována parasymptikem, jehož mediátorem na postganglionárních muskarinových receptorech je acetylcholin. Atropin a jemu podobné substance inhibují funkci detruzoru. Léčba těmito preparáty vede ke zvětšení objemu při prvním nucení k mikci, ke snížení síly kontrakce detruzoru a zvýšení kapacity měchýře. Přestože se zvýší objem při mimovolní kontrakci, tzv. warning time (čas mezi vnímáním urgency a mimovolním únikem moči) a schopnost potlačit tuto kontrakci nejsou zlepšeny. Proto se při léčbě těmito preparáty nezabrání vzniku urgencí a urgentní inkontinence.

Muskarinové receptory jsou přítomny v mnoha tkáních téměř v celém organismu. Celkem je zatím známo pět subtypů těchto receptorů (M1–M5). Svalovina detruzoru obsahuje subtypy M2 a M3. Nejčastějším subtypem muskarinových receptorů v detruzoru je M2, jeho funkcí je blokáda relaxace detruzoru vyvolaná adrenergním systémem. Aktivace M3 receptorů vede přímo ke kontrakci detruzoru. Muskarinové receptory jsou také přítomny na presynaptické úrovni jak u sympatických, tak u parasymptických vláken, kde usnadňují (M1) a inhibují (M2, M4) uvolnění neurotransmiterů (tabulka 1).

Pacienti s OAB reagují na léčbu antimuskarinovými preparáty podobně, nezávisle na urodynamickém nálezu (přítomnost/absence netlumených kontrakcí).

Nejčastěji předepisovanými preparáty z této skupiny jsou oxybutinin, tolterodin, trospium a propiverin. U všech těchto preparátů se v klinických studiích potvrdila vyšší účinnost než při léčbě placebem. Ke zlepšení symptomů došlo u 44 až 74%

Tabulka 1. Přehled predominantního výskytu jednotlivých subtypů muskarinových receptorů

M1: mozek (kůra, hipokampus), žlázy, sympatická ganglia
M2: srdce, hladká svalovina
M3: hladká svalovina, žlázy, mozek
M4: mozek
M5: substantia nigra

pacientů (4). Zatím nepanuje shoda v tom, zda je výhodné používání selektivních blokátorů antimuskarinových receptorů. Klinický efekt léčby těmito preparáty závisí na mnoha okolnostech, jako např. na afinitě k receptoru, farmakokinetice apod. Ve snaze snížit výskyt nežádoucích účinků plynoucích z blokád muskarinových receptorů mimo urogenitální trakt (M1, M4 a M5) byly vyvinuty selektivní blokátory muskarinových receptorů. Do skupiny selektivních muskarinových receptorů (blokád M2 a M3) patří např. tolterodin. Ten vykazuje u pacientů s OAB významné a dlouhodobě trvající ovlivnění močového měchýře s minimálním výskytem nežádoucích účinků (19, 20, 21). Tolterodin se kompletně absorbuje z trávicího traktu a je metabolizován v játrech. V lékové formě s rychlým uvolňováním (IR- immediate release) se nejčastěji podává v dávce 2 × 2 mg denně. Terapeutický účinek se projeví většinou do jednoho měsíce, maximální účinek pak za přibližně 6–8 týdnů (16). Tolterodin významně snižuje frekvenci urgencí i urgentní inkontinence (3). Při srovnávání účinku tolterodinu s oxybutininem vyzněly výsledky ve smyslu četnosti nežádoucích účinků ve prospěch tolterodinu. Někteří autoři doporučují podávání tolterodinu u dětských pacientů při nesnášenlivosti oxybutitinu (8). Ještě lepší účinek se dosáhl při léčbě tolterodinem v lékové formě s řízeným uvolňováním (ER – extended release), kdy je účinná látka uvolňována postupně.

Další selektivní muskarinový blokátor s afinitou k M3 receptorům je darifenacin.

Na českém trhu je teprve několik měsíců k dispozici nový a velmi slibný antagonist M3 receptorů, solifenacin (Vesicare®, Astellas). V porovnání s tolterodinem, oxybutininem a darifenacinem má vyšší selektivitu k receptorům v močovém měchýři než ve slinných žlázách (tabulka 2) (24).

Solifenacin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu, užívá se před či po jídle a doporučená denní dávka je 5 mg. V případě potřeby je mož-

no dávku zvýšit na 10 mg jednou denně. Je účinný na všechny symptomy OAB a výskyt sucha v ústech je velmi malý. S ohledem na frekvenci mikce a vy-močené množství je rozdíl mezi solifenacinem a placebem patrný již po jednom týdnu hodnocení. Pro inkontinenci a nutkání k mikci je pak rozdíl mezi solifenacinem a placebem zřetelný po dvou týdnech hodnocení (28). V nedávno provedené studii měl solifenacin v porovnání s tolterodinem s prodlouženým uvolňováním vyšší pravděpodobnost navození kontinence, přičemž výskyt nežádoucích účinků, resp. počet pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu, byl mezi oběma skupinami srovnatelný (15).

Neselektivním blokátorem muskarinových receptorů je trospium. Vyznačuje se převahou spazmolytického účinku, nežádoucích účinků má méně než oxybutinin. Doporučené dávkování je 15–20 mg 2 × denně, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 4–6 hodin.

Oxybutinin je látka se smíšeným účinkem spazmolytickým a parasymphatolytickým. Doporučené dávkování je 5 mg 3 × denně, při výskytu nežádoucích účinků je vhodné dávku redukovat (2 × 2,5 mg). Oxybutinin nepůsobí selektivně na receptory v urogenitálním traktu, což vede často ke vzniku nežádoucích účinků. Mezi nejčastější patří sucho v ústech, poruchy akomodace, obtipace a únava. Nová léková forma oxybutitinu (Ditropan XL) zaručuje 24hodinovou účinnost v jedné denní dávce (5/10/15 mg). Tato nová forma má vyšší biologickou dostupnost a poněkud snižuje četnost nežádoucích účinků. Existuje také transdermální forma oxybutitinu (TD-Oxytrol), která má obdobné účinky jako perorální forma, ovšem s nižším výskytem nežádoucích účinků. Někteří autoři doporučují intravezikální instalaci oxybutitinu ve fyziologickém roztoku.

Propiverin je další látka působící jako parasymphatolytikum a blokátor kalciového kanálu. Doporučené dávkování je 2 × denně 15 mg. Propiverin statisticky signifikantně zvyšuje kapacitu močového měchýře, má však také řadu nežádoucích účinků, nejčastěji sucho v ústech. Na našem pracovišti máme dobré zkušenosti s intravezikálním podáním magistraliter připraveného roztoku propiverinu.

Fesoterodin je aktivní metabolit tolterodinu, je aktivován plazmatickou esterázou a jeho účinek je tak nezávislý na metabolismu pacienta. V součas-

nosti nejsou známy údaje ohledně jeho účinnosti a výskytu nežádoucích účinků.

Antimuskarinové preparáty zůstávají nejčastěji používanými preparáty v léčbě OAB. Je snaha o nalezení nových preparátů s optimálním poměrem terapeutický efekt/nežádoucí účinky. Slibné se zdá hledání vysoce selektivních molekul s afinitou k receptorům přítomným v močovém měchýři.

Dicyklomin je preparát, jež vedle antimuskarinového působení má i přímý relaxační účinek na hladkou svalovinu. Při dávkování 20 mg 3 × denně zvětšuje kapacitu močového měchýře u pacientů s OAB. Proběhlo několik studií ověřujících ne příliš často používaný dicyklomin s nepřesvědčivými výsledky, což tento lék řadí mezi nestandardní léčbu.

Alfa-adrenergní sympatolytika

Je známo, že uvolnění noradrenalinu na sympatických nervových zakončeních působí relaxaci vláken hladké svaloviny detruzoru se zvýšením compliance močového měchýře a zároveň kontrakci vláken svěrače, což přispívá k udržení kontinence. Za normálních okolností v měchýři převažují beta-adrenergní receptory nad alfa-adrenergními. Noradrenalin také snižuje uvolnění acetylcholinu stimulací alfa2-adrenergních receptorů na presynaptické membráně. U pacientů s DO a subvezikální obstrukcí však může mít adrenergní stimulace paradoxně opačný účinek. Je to způsobeno nejspíše změnou v rozložení a způsobu odpovědi alfa-adrenergních receptorů u pacientů s hypertrofií detruzoru způsobenou subvezikální obstrukcí. U těchto nemocných také dochází ke kontrakci detruzoru po aktivaci alfa-adrenergních receptorů. Reuther zjistil, že u pacientů s DO při léčbě alfa-lytiky došlo ke zlepšení symptomů a opětovnému zhoršení po ukončení léčby (25). V této souvislosti je studován především tamsulosin (alfa-1D-adrenergní blokátor), u kterého se při dávkování 0,4 nebo 0,8 mg denně prokázal pozitivní terapeutický efekt u pacientů s OAB sekundárně vzniklým při subvezikální obstrukci (2). Při této léčbě došlo po 12 měsících ke zvětšení objemu při prvním nucení na mikci a maximální cystometrické kapacitě. Ve studii Karbone a kol. došlo k 50% terapeutické odpovědi při léčbě tamsulosinem u pacientů s OAB. Budou však nutné další studie k bližšímu porozumění mechanismu tohoto typu léčby.

Přes optimistické výsledky některých studií zabývajících se využitím alfa-blokátorů v léčbě OAB tato léčba zatím není standardně přijímána a nemůže proto být všeobecně doporučována (5, 6, 7).

Beta-adrenergní agonisté

Beta-adrenergní receptory jsou přítomny ve svalovině močového měchýře savců včetně člověka a jejich funkcí je zprostředkovat relaxaci detruzoru

Tabulka 2. Selektivita k muskarinovým receptorům v močovém měchýři

Selektivita k močovému měchýři	
Solifenacin	6,5
Tolterodin	2,4
Oxybutinin	1,1
Darifenacin	1,2

Tabulka 3. Nežádoucí účinky parasymphatolytik

Nežádoucí účinky parasymphatolytik			
	xerostomie	obtipace	rozostřené vidění
Solifenacin	7,50 %	3,50 %	3,40 %
Tolterodin	23 %	6 %	3 %
Oxybutinin	60,80 %	13,10 %	7,70 %

během jímací fáze mikčního cyklu. Přestože byly izolovány beta1- a beta2- adrenergní agonisté (např. dobutamin), při jejich použití in vitro nedošlo k relaxaci vláken detruzoru. Na základě novějších studií se zdá, že za relaxaci detruzoru je zodpovědná aktivita beta3-adrenergního receptoru. Dosud izolované beta3-adrenergní agonisté se však v klinické praxi neuplatnily vzhledem k jejich neselektivitě a jejich účinku na beta1- a beta2- receptory, způsobujícímu třes a tachykardii. Probíhají studie ověřující účinek selektivních beta3-adrenergních receptorů, např. solabegronu a benzensulfonamidu (29).

Terbutalin v perorálním dávkování 5 mg třikrát denně má dobrý klinický efekt u urgencye a urgentní inkontinenci u pacientů s OAB (22). Beta-adrenergní stimulace způsobuje pozitivní změny u pacientů s bronchiálním astmatem. Ve dvojité slepé studii s klenbuterolem byl zjištěn jeho dobrý terapeutický efekt u 75 % pacientů s urgentní inkontinencí (13).

Vzhledem k tomu, že nebyl zatím jasně prokázán signifikantní terapeutický efekt této skupiny léčiv, komise ICI tyto preparáty nedoporučuje ke standardní léčbě (5).

Blokátory kalciových kanálů

Aktivita detruzoru je závislá na přísunu extracelulárního kalcia (Ca^{++}) kalciovými kanály a dále na

mobilizaci intracelulárních Ca^{++} iontů. Pomocí L-typu blokátorů kalciových kanálů může být tento influx Ca^{++} iontů zablokován, což má za důsledek oslabení detruzorové kontrakce. Preparát z této skupiny léků je například nifedipin. Nedávno byly publikovány výsledky studie zkoumající efekt erytromycinu na detruzor (24).

Terodilin působí jako kalciový antagonist, stejně jako i antagonist cholinergních receptorů. Při nízkých koncentracích převládá anticholinergní efekt, při vyšších koncentracích naopak antagonistický efekt na kalciových kanálech. Současná studie na ženách s urgentní inkontinencí mezi 18 a 80 lety věku ukázala 70% snížení epizod inkontinence oproti 9% zlepšení u placebo (23). Obecné nežádoucí účinky kalciových antagonistů (hypotenze, flush v obličeji, bolest hlavy, nauzea, obstipace, pocit slabosti a palpitace) se v této studii vyskytly jen velmi sporadicky. Autoři zjistili, že nifedipin působí na svalovinu detruzoru bloádou kalciových kanálů a ovlivněním intracelulárního metabolismu Ca^{++} iontů.

Zatím však neproběhly žádné klinické studie, které by zdůvodnily užití těchto preparátů v klinické praxi.

Aktivátory kaliových kanálů

Kaliové (K^+) kanály regulují membránový potenciál působením na intracelulární přísun kalciových

iontů kalciovými kanály. Ovlivněním kalciových kanálů dochází k hyperpolarizaci, která snižuje napětí svalových vláken detruzoru. V lidském detruzoru jsou přítomny kaliové kanály citlivé na adenosintrifosfát (ATP), stejně jako kanály aktivované kalciovými ionty. Aktivace kaliových kanálů citlivých na ATP redukuje netlumené kontrakce detruzoru v pokusech in vitro. Je popsáno několik druhů aktivátorů K^+ kanálů. Patří mezi ně například kromokalin a pinacidil, které však mají velký účinek na hladkou svalovinu ve stěně cév, ale efekt na detruzor se zatím příliš nepotvrdil (26).

Mezi nové preparáty patří dihydropyridin, jehož účinek musí být teprve ověřen v klinických studiích. Preparát s pracovním označením NS-8 v testech vedl ke zvětšení kapacity močového měchýře bez vzniku nežádoucích kardiovaskulárních účinků či vzniku významného postmikčního rezidua.

Aktivátory kaliových kanálů jsou slibnou skupinou léků na OAB, přestože v této skupině se zatím můžeme setkat jen s omezeným množstvím preparátů. Jsou očekávány výsledky četných studií, testujících účinek těchto léčiv.

Inhibitory syntézy prostatglandinů

Prostaglandiny jsou působky s účinkem na neurotransmisi v močovém měchýři působící kontrakci

(30). Existuje množství mechanismů, jakými inhibice syntézy prostaglandinů snižuje kontraktibilitu detruzoru. Cyklooxygenáza (COX) je zásadní enzym v biosyntéze prostaglandinů. Základní typ COX-1 je zodpovědná za působení různých prostaglandinů. Induktibilní typ COX-2 je zapojena do zánětlivých procesů a existují důkazy na experimentální úrovni, že zvýšený průkaz mRNA pro COX-2 se vyskytuje při subvezikální obstrukci. (5, 7).

Jestliže tedy prostaglandiny v terénu zánětu a subvezikální obstrukce přispívají k měchýřové hyperaktivitě, existuje teoretický předpoklad terapeutického efektu inhibitorů COX-2. Mechanismus tohoto účinku není znám, předpokládá se senzibilizace nervových zakončení prostaglandiny. Inhibitor syntézy prostaglandinů flurbiprofen snižuje urgenci a urgentní inkontinenci, avšak za cenu vysokého výskytu nežádoucích účinků.

Zatím neexistuje dostatek důkazů podporujících užití inhibitorů syntézy prostaglandinů v klinické praxi.

Receptory tachykininů a vaniloidů

Tachykininy (substance P, neurokinin A a B) spolu s CGRP (calcitonin gene related peptide) a vazoaktivním intestinálním peptidem (VIP) působí na aferentních drahách vedoucích vzruchy z měchýře a uretry.

Kapsaicin působí na vaniloidových receptorech masivní uvolnění neurotransmiterů z C nervových aferentních vláken zodpovědných za bolestivou reakci. Intravezikální instilace kapsaicinu má příznivý efekt na zvětšení kapacity močového měchýře, snížení epizod urgence a urgentní inkontinence. Jako nežádoucí účinky této léčby jsou popisovány nepříjemné pocity z pubické oblasti a uretry.

Dalším preparátem z této skupiny je resiniferatoxin, extrakt z Euphorbia resinifera. Jedná se o tisíckrát účinnější analog kapsaicinu (4). Probíhají pla-

cebem kontrolované, dvojité zaslepené studie ověřující účinek tohoto preparátu.

Tricyklická antidepresiva

Někteří autoři se domnívají, že některá tricyklická antidepresiva, konkrétně imipramin, snižují kontraktilitu detruzoru a zvyšují výtokovou obstrukci močového měchýře a jsou tak vhodnými preparáty ke zlepšení jímací funkce močového měchýře.

Tyto látky mají minimálně tři hlavní farmakologické účinky:

1. centrální a periferní anticholinergní efekt,
2. blokují aktivitu transportního systému na presynaptické membráně vychytávající zpětně noradrenalin a serotonin a
3. mají centrálně vyvolaný sedativní účinek, nejspíše na základě antihistaminového působení na H1 receptorech. Existují důkazy že desenzibilizují některé alfa2 a beta adrenoreceptory a paradoxně také některé alfa adrenergní a serotoninergní receptory blokují.

Fyziologickým účinkem imipraminu je snížení kontraktility detruzoru a zvýšení výtokové obstrukce (10). Castelden a kol. použili imipramin u pacientů s OAB a dosáhli významného zvýšení kapacity měchýře a snížení intravezikálního tlaku (9). Jako výhodná se zdá kombinace léčby imipraminem spolu s antimuskarinovým preparátem. V tomto případě však může dojít ke zvýraznění anticholinergních nežádoucích účinků. Imipramin se také dlouhou dobu používá v léčbě dětské enurézy.

Dalším tricyklickým antidepresivem je doxepin. Jeho použití také vede ke zlepšení příznaků OAB, což bylo prokázáno v rozsáhlé, placebem kontrolované studii (17).

Komise ICI pro farmakologickou léčbu doporučila imipramin na základě výsledků několika studií k léčbě OAB (7).

Dimetylsulfoxid

Dimetylsulfoxid (DMSO) je organická látka používaná se jako rozpouštědlo. Má mnohočetné farmakologické účinky (protizánětlivé, lokálně anestetické, bakteriostatické, diuretické a vazodilatační). Používá se při léčbě artritidy, jiných muskuloskeletálních onemocněních a dále např. u intersticiální cystitidy. Pro intravezikální podání se doporučuje 50% roztok (26). Neprokázal se však účinek u pacientů s OAB, ale bez intersticiální cystitidy.

Závěr

Prevalence OAB je vysoká mezi muži i ženami a léčba této jednotky patří k výzvám do budoucnosti urologie. Přestože antimuskarinové preparáty patří ke zlatému standardu léčby OAB, zdá se, že dosáhly svého zenitu a významných pozitivních objevů v této skupině léčiv se již nedočkáme. Snad jen zmírnění jejich nežádoucích účinků. Zůstává otázkou, zda toho bude dosaženo vyšší orgánovou selektivitou či zlepšením senzitivity k subtypům muskarinových receptorů nebo kombinací obou.

Další cílové struktury jako kalciové a kaliové kanály, adrenergní, purinergní a vaniloidové receptory čekají na své „ideální“ agonisty a antagonisty. Farmaceutický výzkum na celém světě směřuje tímto směrem. Ke zkvalitnění léčby OAB jistě přispějí i výsledky základního výzkumu na poli patofyziologie dolních močových cest a syndromu hyperaktivního močového měchýře.

MUDr. Michael Peší

Urologická klinika 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: pesl_m@hotmail.com

Literatura:

1. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5 Suppl. 2): 28–37.
2. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, Buczynski A, astro-Diaz D, Harrison S, Kamer G, Marsik R, Prajsner A, Stohrer M a kol. European tamsulosin neurogenic urinary tract dysfunction study group. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol* 2003; 170: 1242–1251.
3. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C a kol. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutinin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998; 81: 801–810.
4. Anderson K. Pharmacological treatment of urinary incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Sein A, editors. 2nd Consultation on Incontinence, Paris 2001. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd.: 2002. p. 479–511.
5. Andersson KE. Advances in the pharmacological control of the bladder. *Exp Physiol* 1999; 84: 195–213.
6. Andersson KE. Changes in bladder tone during filling: Pharmacological aspects. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 201: 67–72.

7. Andersson KE. Pathways for relaxation of detrusor smooth muscle. In Baskin L, Hayward S (eds): *Advances in Bladder Research*. New York, Plenum, 1999; 241–252.
8. Bolduc S, Upadhyay J, Patron Ja kol. The use of tolterodine in children after oxybutinin failure. *BJU International* 2003; 91: 398–401.
9. Castelden CM, George CF, Renwick AG, et al. Imipramine—a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. *J Urol* 1981; 125: 218–221.
10. Cole A, Fried F. Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol* 1972; 107: 44–48.
11. England RC, Norman RI, Elliott RA. Direct inhibition of rat detrusor muscle contraction by erythromycin. *Neurol Uroldyn* 2004; 23(3): 273–279.
12. Edwards G, Henshaw M, Miller M, Weston AH. Comparison of the effects of several potassium-channel openers on the rat bladder and the rat portal vein in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; 102(3): 679–680.
13. Gruneberger A. Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 275–280.
14. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Zhou SZ, Hunt T. Cost of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology* 2004; 63(3): 461–465.

15. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L a kol. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48: 464–470.
16. Jonáš U, Hofner K, Madesbacher H a kol. Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency: urodynamic evaluation. *World J Urol* 1997; 15: 144–151.
17. Lose G, Jorgensen L, Thunebord P. Doxepin in the treatment of female detrusor overactivity: A randomized double-blind crossover study. *J Urol* 1989; 142: 1024–1028.
18. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Sein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760–766.
19. Nilvebrant L, Sundquist S, Gillberg PG. Interaction of tolterodine with cholinergic muscarinic receptors in human detrusor. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 310–311.
20. Nilvebrant L, Hallen B, Larson G a kol. Tolterodine – a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997; 60: 1129–1136.
21. Nilvebrant L, Anderson K, Gillberg PG a kol. Tolterodine – a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195–207.
22. Norlen L, Sundin T, Waagstein F. Beta-adrenoceptor stimulation of the human urinary bladder in vivo. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 43: 5–10.
23. Norton PI, Karrom M, Wall LL, et al. Randomized double blind trial of terodilene in the treatment of urge incontinence in women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 386–390.
24. Ohraje A, Ukai M, Hatanaka T a kol. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 492: 243–250.
25. Reuter K, Aagaard J. Sloha adrenergic blockade in the diagnosis of detrusor instability secondary to intravesical obstruction. *Urol Int* 1984; 39: 312–313.
26. Sant GR. Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (RIMSO-50) in treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1987; 29(Suppl 4): 17–21.
27. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20(6): 327–336.
28. Yamanouchi. Data on file. 2005.
29. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology* 2002; 59 (5 Suppl 1): 25–29.
30. Zderic SA, Levin RM, Wein AJ. Voiding function: Relevant anatomy, physiology, pharmacology and molecular aspects. In Gillenwater JY, Howards SS, Grayhack JT, Duckett JW: *Adult and Pediatric Urology*, 3rd ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1995, 1159–1219.