

DIAGNOSTIKA A LÉČBA HYPERAKTIVNÍHO MĚCHÝŘE

MUDr. Radovan Vrtal, Ph.D., MUDr. Aleš Vidlář, doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Hyperaktivní měchýř (OAB) je sice benigní onemocnění, ale z pohledu obtíží pacienta a kvality života jde o velmi závažný stav. Souhrnný článek si klade za cíl informovat o novinkách z hlediska diagnostiky a léčby OAB.

Klíčová slova: hyperaktivita, inkontinence, urodynamika, urgency, frekvence.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER

Overactive bladder is not malignant disease, but from the point of view of patients complaints and quality of life it is very serious problem. This state of the art article inform about some news in diagnostics and treatment patients with OAB.

Key words: hyperactivity, incontinence, urodynamics, urgency, frequency.

Urolog. pro Praxi, 2007;8(5): 211–216

Úvod

U 2 ze 3 pacientů ovlivňují symptomy OAB jejich každodenní život, avšak většina postižených nevyhledá lékařskou péči v domněnání, že OAB není léčitelným onemocněním. Důvodem bývá stud. Většina geriatrických nemocných se symptomy hyperaktivního měchýře si myslí, že jde o přirozenou součást stárnutí a volí samoléčbu. Část pacientů není nadále i přes velkou osvětu informována, nedůvěřuje

diagnostickým postupům či má obavy z chirurgické léčby (8).

OAB je definován jako komplex symptomů. Nejde tedy o urodynamickou diagnózu, jak se mnohdy mylně domníváme. Tento pojem se poprvé objevil v publikacích v roce 1997 (Abrams, Wein) a byl přijat ICS (Mezinárodní společnost pro inkontinenci) v roce 1999. Dle doposud platné poslední definice ICS z roku 2002 je OAB charakterizován jako urgency,

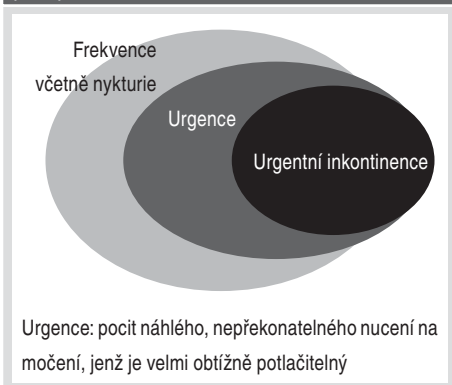
jež je obvykle doprovázena frekventní mikcí a nykturií anebo i přítomností urgentní inkontinence (1).

Etiologie OAB

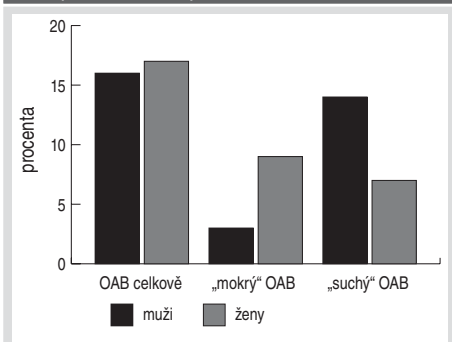
Doposud není zcela jasné, co tyto velmi obtěžující symptomy bezprostředně vyvolává. Nicméně existují 3 nejvýznamnější hypotézy:

1. **Neurogenní hypotéza (De Groat, 1997)** předpokládá možnost zvýšené stimulace detruzoru

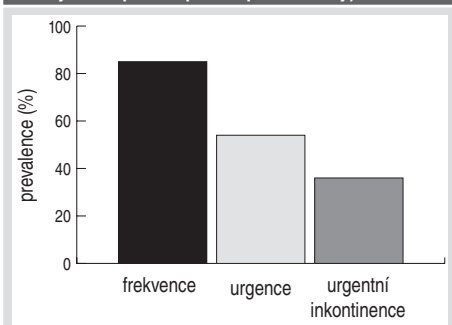
Obrázek 1. ICS definice hyperaktivního měchýře (OAB)



Obrázek 2. Prevalence „mokrého“ a „suchého“ OAB (Stewart a kol.)



Obrázek 3. Prevalence symptomů (Survey conducted by Gallup Group European Study)



v důsledku poruchy suprapontinní inhibice při defektu v mozku. Při poruše na úrovni míchy pak předpokládá prevalenci exprese primitivních excitacních spinálních reflexů, které stimulují měchýř a konečně třetí možností může být jakási přestavba a reorganizace sakrální aktivity s generováním nových reflexů, vedoucích aferentně k vyvolání zvýšené aktivity detruzoru.

- Myogenní hypotéza** předpokládá, že důvodem by mohla být pravděpodobně zvýšená spontánní kontraktilita s přenosem aktivity mezi svalovými buňkami.
- Periferní autonomní aktivita** předpokládá vznik hyperaktivity v důsledku zesílené modulační aktivity, a to prostřednictvím myovezikálních plexů, jenž jsou tvořeny intersticiálními buňkami a intramurální inervací. Modul je tedy považován za jakousi nejmenší funkční jednot-

ku detruzoru, kde izolovaná kontrakce generuje lokální aktivitu detruzorových buněk.

Prevalence hyperaktivního měchýře

Jedna z prvních studií v Evropě, zabývající se prevalencí z hlediska nové definice OAB, kdy se jednotlivé symptomy hyperaktivního měchýře vyskytují jednotlivě nebo v kombinaci, byla studie z roku 2001 (Milsom). Dle ní trpí symptomy OAB přes 16% populace (8).

Od roku 1999 probíhala rozsáhlá studie ve Spojených Státech pod vedením Stewarta (NOBLE – National Overactive Bladder Evaluation), jež na základě telefonických rozhovorů stanovila prevalenci u pacientů 18 let a starších na 16,8%, a tedy potvrdila výsledky evropské studie.

Tato studie poprvé dále upřesnila definici OAB na tzv. „OAB suchý“ a „OAB mokrý“. Dle této studie trpí 6,1% postižených i symptomy urgentní inkontinence, zatímco 10,4% má pouze urgenci či další symptomy hyperaktivního měchýře, ale bez přítomnosti inkontinence. Prevalence tzv. suchého hyperaktivního měchýře je vyšší u mužů (13,4%) ve srovnání s ženami (7,6%). U žen je prevalující tzv. mokrý hyperaktivní měchýř (9,3%). Muži trpí touto formou OAB jen ve 2,6%.

Prevalence hyperaktivního měchýře roste s věkem a to u obou pohlaví, ačkoli prevalence tzv. mokrého OAB roste u žen dramaticky z 2,0% u mladých žen (18–24 let) až na 19,1% u skupiny 65–74 let. U mužů je rozdíl v prevalenci mnohem méně výrazný. Ve skupině 65–74 let je to 8,22%. U obou pohlaví je nejčastěji pacienty udávaným symptomem frekventní mikce, následována urgencí a urgentní inkontinencí (obrázek 3).

Cíle diagnostiky OAB

Je třeba odlišit jiné příčiny potíží a lépe definovat pacienty s hyperaktivním měchýřem. Zvláště u žen je nutno diferencovat potíže charakteristické pro tzv. syndrom bolestivého měchýře (PBS), kde bude běžná léčba užívaná ke korekci symptomů OAB neefektivní (2).

Klíčovým symptomem OAB je urgence. V roce 2002 byla ICS definována jako náhlý, nepřekonatelný pocit na močení, jenž je velmi obtížně potlačitelný, tedy imperativní močení. (2) Termín urgencye tak byl stanoven, nicméně nadále byla vedena na půdě ICS bouřlivá diskuze. Např. v anglickém jazyce byl termín „urge to void“ často zaměňován s termínem „urgency“, což ovšem není synonymum. Urgence je pocit spojený s abnormálním chováním měchýře během plnění fáze. Jde o epizodně se vyskytující symptom s rychlým nástupem a pravděpodobně s různou intenzitou. Jde tedy o patologický příznak ve srovnání se silným nucením při hodně naplněném měchýři (6).

Z tohoto důvodu se rozhodla Mezinárodní společnost pro inkontinenci nahradit zavádějící a matoucí termín „urge to void“ termínem „desire to void“, což se již nyní objevilo v designu většiny preklinických studií, jež vyžadují při monitoringu pacientů i urodynamická vyšetření. Na setkání ICS v Paříži (2004) a následném terminologickém workshopu bylo dále doporučeno nahradit termín „urge incontinence“ termínem „urgency incontinence“.

Definování a měření stupňů nucení na močení včetně urgencye:

V roce 1988 stanovil ve své práci Wyndaele a kol. 3 stupně nucení na močení během prováděné plnicí cystometrie:

1. první pocit plnění měchýře,
2. normální pocit na močení,
3. silné nucení na močení.

Časem ale vyvstala otázka, zda může člověk trpící symptomy OAB rozlišit a diferencovat tyto tři normální pocity během plnění měchýře, když chodí močit 14x a více. Kupodivu bylo zjištěno, že ne všechny mikce jsou spojeny s urgencí, a že tedy lze tyto parametry definovat. Z praktického hlediska i z hlediska vědeckého se však objevila nutnost dále kvantifikovat a specifikovat urgenci, aby byla lépe chápána jak odbornou, tak i laickou veřejností. Během posledních 4 let tak vznikla celá řada nových objektivních parametrů a škál urgencye, jež umožňují kvantifikovat stupeň urgencye a zároveň umožní i hodnotit efektivitu léčby a srovnávat výstupy jednotlivých studií.

Mezi nejužívanější parametry, pomocí kterých jsme schopni změřit urgenci a posoudit její vliv na kvalitu života jsou:

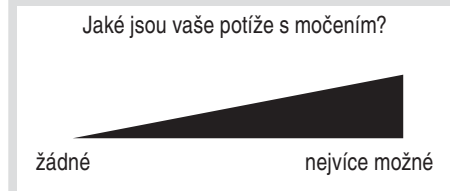
Objektivně

- „Warning time“
- Mikční deník

Subjektivně

- Urgency Perception Scale (UPS)
- Indevus Urgency Severity Scale (IUSS)
- Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS)
- Patient Perception of Bladder Condition (PPBC/PBC)
- Vizuální analogová škála (VAS)

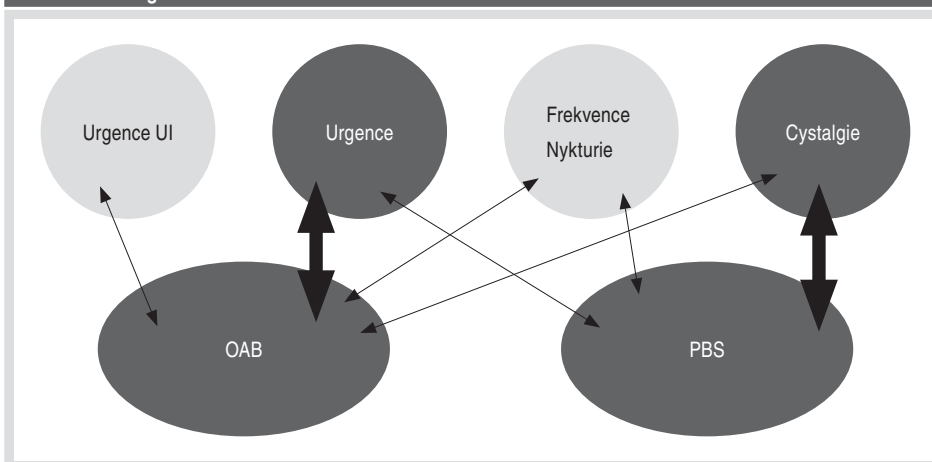
VAS – vizuální analogová škála



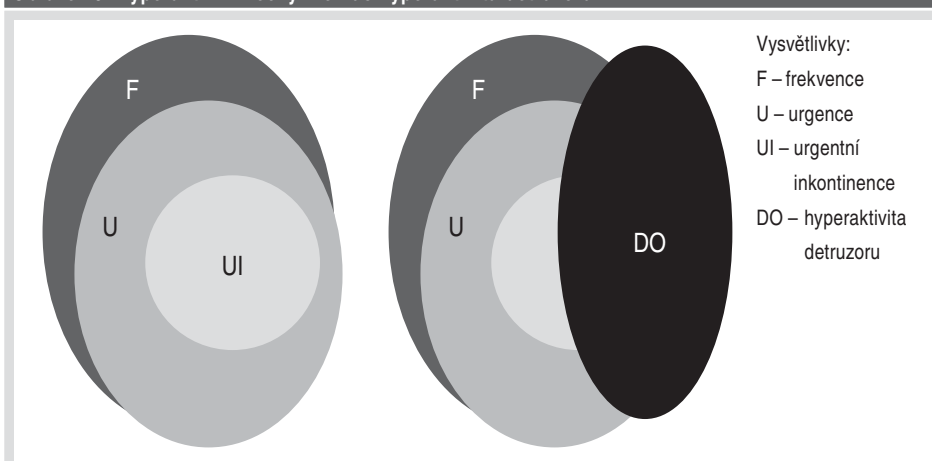
Tabulka 1. OAB dotazník (2004)

Příznaky		Potíže	
Je pro vás těžké udržet moč, když cítíte nutkání jít na záchod?	vůbec ne trochu středně hodně	Jak moc vám to vadí?	vůbec ne trochu středně hodně
Máte problémy s příliš častým chozením na záchod během dne?	vůbec ne trochu středně hodně	Jak moc vám to vadí?	vůbec ne trochu středně hodně
Budíte se v noci, protože musíte jít močit?	vůbec ne trochu středně hodně	Jak moc vám to vadí?	vůbec ne trochu středně hodně
Dochází u vás k úniku moči?	vůbec ne trochu středně hodně	Jak moc vám to vadí?	vůbec ne trochu středně hodně
Vysvětlivky: vůbec ne – 0 trochu – 1 středně – 2 hodně – 3		Součet: močové problémy vás neobtěžují 0 vaše příznaky vás obtěžují mírně 1–3 příznaky jsou středně obtěžující 4–6 příznaky vás výrazně obtěžují 7–9 jsou pro vás hlavním problémem 10–12	

Obrázek 4. Diagnostika OAB



Obrázek 5. Hyperaktivní měchýř versus hyperaktivita detruzoru



Warning time je nový ukazatel, jenž se poprvé objevil v roce 2003 a byl zařazen jako nový objektivní parametr ke kvantifikaci stupně urgency (Cardozo a kol.)

Mikční deník by měl být vyplněn po dobu alespoň 3 po sobě následujících dnů. Na rozdíl od minu-

lých mikčních deníků, kde se zaznamenávaly kromě pitného režimu i jednotlivé mikční porce včetně celkového zhodnocení přijaté a vymočené tekutiny, je nyní v rámci hodnocení deníku nutno zaznamenávat i zda je přítomno nucení na močení (žádné, mírné, střední, silné) a je-li přítomno v okamžiku mikce či ne.

Mezi nejvíce užívané **škály urgency** patří:

PPUS (Patient Perception of Urgency Scale) (N. Zinner 2005)

- 0 – žádné nucení – necítil/a jsem potřebu vyprázdnit močový měchýř, ale vymočil/a jsem se z jiných důvodů,
1 – mírné nucení – mohl/a jsem močení oddálit tak dlouho, jak bylo nutné bez obav z pomočení,
2 – středně silné – mohl/a jsem močení na krátkou chvíli oddálit bez obav z pomočení,
3 – silné nucení – močení jsem nemohl/a oddálit, ale musel/a jsem spěchat na toaletu, abych se nepomocil/a,
4 – urgentní únik – pomocil/a jsem se před příchodem na toaletu.

PPBC (Patient Perception of Bladder Condition) (Coyne 2006)

Potíže s močovým měchýřem:

- nepůsobí mi vůbec žádné problémy
- působí mi jen velmi malé problémy
- působí mi malé problémy
- působí mi střední problémy
- působí mi závažné problémy
- působí mi spoustu závažných problémů.

V roce 2005 byla standardizována nová škála tzv. **Bladder Sensation Scale** (Abrams a kol.), jež má umožnit lépe diferencovat a zpřesnit vyplňování mikčních diářů pacientem:

1. Nemám žádný pocit nucení na močení, nicméně k mikci došlo ze sociálních či společenských důvodů (např. než odejdu z domu na delší dobu atd.).
2. Normální, zcela běžné nucení k mikci, není přítomna urgency.
3. Urgency je přítomna, nicméně než dojdou na WC tato pomine a močím již bez pocitu velkého nucení.
4. Urgency, jež přetrvává i po cestě na WC a na počátku mikce, ale nedojde k mimovolnému úniku moči.
5. Urgency s únikem moči než dojdou na WC.

Kromě škál a mikčních diářů je vhodné i užívání validizovaných dotazníků, které výrazně zpřesní diagnózu OAB.

V současnosti je doporučováno ICS používání dotazníků ICIQ-SF a OAB dotazníku (2004).

Léčba hyperaktivního měchýře:

Většina pacientů je léčena bez nutnosti provedení urodynamického vyšetření, jež bylo dříve vyžadováno především k potvrzení či vyvrácení průkazu hyperaktivity detruzoru (DO). Je tedy potřeba odlišit oba tyto termíny. **Hyperaktivita detruzoru** je uro-

Tabulka 2. Oxfordský systém doporučení antimuskarinik

Antimuskarinika	Úroveň evidence	Stupeň doporučení
Tolterodin	1	A
Trospium	1	A
Solifenacin	1	A
Darifenacin	1	A
Propanthelin	2	B
Léky se smíšeným účinkem		
Oxybutynin	1	A
Propiverine	1	A
Antidepresiva		
Imipramine	3	C
Jiné léky		
Botulotoxin	2	B
Estrogen	2	C

Úroveň 1: Systematické analýzy, metaanalýzy, randomizované kontrolované klinické studie
 Úroveň 2: Randomizované kontrolované klinické studie, kvalitní prospektivní studie
 Úroveň 3: Studie kazuistik
 Úroveň 4: Zkušenosti expertů
 Stupeň A (úroveň 1) – výsoké doporučení
 Stupeň B (úroveň 2, 3) – doporučeno
 Stupeň C (úroveň 4) – příležitostně
 Stupeň D (inkonsistentní data) – nedoporučeno

dynamický parametr a jako taková se vyskytuje asi u 59 % všech pacientů se symptomy OAB, přičemž 82 % mužů s OAB má urodynamicky verifikovanou hyperaktivitu detruzoru, ale až 58 % žen s klinickými symptomy OAB nemá hyperaktivitu detruzoru (dříve senzorická urgence) (4).

DO je tedy mimovolná detruzorová kontrakce během plnicí cystometrie (PCM), jež může být spontánní nebo provokovaná.

Většina klinických studií již tuto skutečnost akceptovala a při hodnocení medikamentů je kladen maximální důraz na řádně vyplněné škály a dotazníky.

Lze tedy říci, že k úspěšnému zahájení léčby běžného nekomplikovaného pacienta se symptomy OAB stačí pouze řádně vyplněná mikční karta, OAB dotazník, vyloučení infekce močových cest a provedení základního klinického vyšetření. Běžnou neinvazivní či medikamentózní léčbu tak může zahájit lékař 1. kontaktu (PRL, ambulantní gynekolog či urolog). Při neúspěchu po 2měsíční terapii je pak třeba pacienta odeslat k vyšetření na specializované pracoviště.

Zde se pak postupuje striktně individuálně s cílem zjistit příčinu léčebného neúspěchu a upřesnit diagnózu. (RV, UFM, PCM, PQ, CS, cytologie, IVU, gynekologické vyš. atd.)

Léčba hyperaktivního měchýře může být rozdělena do 4 skupin:

1. Konzervativní behaviorální léčba
2. Farmakoterapie
3. Chirurgická léčba
4. Léčba refrakterního OAB.

Konzervativní léčba spočívá v řadě režimových a dietních opatření (omezení kofeinu, omezení alkoholu a příjmu tekutin u lidí s abnormálním pitným režimem, omezení kouření, mikce dle hodinek, potlačování urgencí, trénink svalstva pánevního dna atd.), která ve výsledku vedou k edukaci dolních močových cest a ke zvýšení skladovací funkce močového měchýře. Komplex těchto tzv. **behaviorálních opatření** je schopen přinést pozitivní odpověď detruzoru a ústup symptomů pouze při dlouhodobém a pravidelném provádění. Např. trénink měchýře a tzv. timing mikce, jenž zpopularizoval v 80. letech Frewen, přináší efekt zpočátku až v 82 % s přetrváváním pozitivního efektu po dobu 3 let ve 48 %. Je pravda, že efektivitu a úspěšnost jednotlivých metod a opatření lze objektivně jen velmi obtížně porovnat, jelikož většina pacientů (pacientek) byla zároveň léčena i farmakologickou terapií a dalšími opatřeními. Předpokladem úspěchu je nicméně dobrá compliance pacienta s navrženou léčbou, jeho vytrvalost a poctivost. Momentálně je velmi výhodné kombinovat tato behaviorální opatření spolu s farmakoterapií, jež ve většině případů urychlí nástup očekávaného klinického efektu.

Farmakologická léčba usnadňuje plnění močového měchýře, objektivně zvětší kapacitu močového měchýře a vede k inhibici kontrakcí detruzoru. Kontrakce detruzoru je vedena cestou cholinergní stimulace postgangliových parasymptatických receptorů v detruzoru. Medikamenty, které brání uvolnění acetylcholinu, tedy vedou k relaxaci detruzoru. Z hlediska kontrakce detruzoru se jeví jako nejvýznamnější M3 receptory, jenž se spolu s M2 receptory mohou nacházet nejenom na detruzorových svalových buňkách ale i na jiných místech detruzoru, kde mají také významnou úlohu při aktivaci detruzoru.

Jak je známo, M2 i M3 receptory se vyskytují běžně i v jiných etážích zcela mimo urologický trakt a jsou zodpovědné za projevy vedlejších účinků antimuskarinik.

Dle 3. mezinárodní konzultace o inkontinenci, konané v roce 2004 v Monaku, byla stanovena doporučení resp. vydány tzv. Oxfordské směrnice, jež zpřesňují algoritmus podávání antimuskarinik a anticholinergik. Úspěšnost farmakologické léčby se pohybuje mezi 62–80 %.

Nejužívanější skupinou jsou anticholinergika s efektem na cholinergní muskarinové receptory (7).

Tolterodin je moderní antimuskarinikum s 8x menší afinitou k příušní žláze než oxybutynin. Poločas hladiny v plazmě je kolem 3 hodin, nicméně efekt na močový měchýř je výrazně delší. Malou prostupností medikamentu do CNS je pak zajištěn i výrazně nižší nežádoucí efekt na kognitivní funkce. V současnosti je na trhu jeho retardovaná forma (2 a 4 mg SR kapsle). Při podávání 4 mg SR (slow re-

lease) formy navečer je pak možno snížit nežádoucí vedlejší účinky až 7x oproti podávání medikamentu ráno. Celosvětově patří mezi nejvíce předepisované léky.

Trospium je kvarterní amoniová báze, jejíž výhodou je malá liposolubilita a schopnost průniku do CNS. Tímto je dosaženo výrazného snížení nežádoucích centrálních účinků. Poločas v plazmě je kolem 20 hodin a v 80 % se vylučuje v nezměněné podobě močí, čímž je zajištěn i jeho lokální efekt. Užívá se v dávce 2x15 mg pro die a lze je s úspěchem používat v kombinaci s jinými medikamenty. Ve srovnání s oxybutyninem má výrazně menší nežádoucí účinky.

Solifenacin je terciární amin, velmi dobře vstřebatelný z GIT. Metabolizuje se v játrech a poločas v plazmě má 50 hodin. Je distribuován ve formě 5 mg a 10 mg tablet s prodlouženým uvolňováním (podávány jednou denně). Jde o moderní medikament, velmi dobře tolerovaný díky selektivnímu působení na M3 a M2 receptory v močovém měchýři s výrazně potlačeným efektem na slinné žlázy. V současnosti je u nás dostupná jen forma 5 mg. Výsledky několika multicentrických studií potvrdily rychlý nástup účinku, minimum vedlejších příznaků, přičemž ani po zvýšení dávky na 10 mg nedošlo k výraznějšímu nárůstu vedlejších účinků. Po vyplnění PBC škály pak došlo k redistribuci charakteru potíží po podání solifenacinu z charakteru potíží významných až velmi významných na potíže středního rázu a mírné. Při hodnocení urgencye jakožto vedoucího symptomu OAB pak bylo dosaženo signifikantního snížení tzv. „skóre obtíží“ a počtu urgentních epizod (9).

Darifenacin je terciární amonium se střední liposolubilitou a velmi dobrou vstřebatelností z GIT. Je metabolizován na cytochromu p 450. Jde o relativně selektivní M3 antimuskarinikum.

Ve formě 7,5 a 15 mg tablet je užíván jednou denně, má rychlý nástup účinku, jenž je signifikantní ve srovnání s placebem již po 2týdenním užívání.

Propiverin je medikament se smíšeným spazmolytickým a parasymptolytickým účinkem. Medikament je velmi rychle vstřebáván ($t_{max} = 2$ hod) a je metabolizován játry.

Užívá se v dávce 2x15 mg. Má o něco větší množství nežádoucích účinků vyplývajících z jeho anticholinergního působení.

Oxybutynin je terciární amin, jenž je velmi dobře absorbován GIT a metabolizován játry. U nás jsou dostupné pouze běžné 5 mg tablety. Při užití plné dávky je však incidence vedlejších účinků značná, a většina pacientů není schopna tuto dávku dlouhodobě tolerovat. Nově je nyní zaváděn ve formě 5, 10, 15 mg SR, tedy s prolongovaným účinkem po dobu 24 hodin. Existuje i transdermální forma, nicméně

i zde je užít limitováno vedlejším účinkem (14 % pacientů udává lokální nesnášenlivost náplasti) (3).

Refrakterní OAB

Malá skupina pacientů je bohužel refrakterní k výše popsaným terapeutickým možnostem. U nich by tedy měla být provedena další vyšetření (UFM, PQ studie, cystoskopie, cytologie atd.) Po vyloučení jiné etiologie potíží je vhodné zvolit kombinaci behaviorálních opatření s kombinovanou medikamentózní léčbou. Pokud ani při maximálně tolerovaných dávkách není dosaženo efektu, je potřeba uvažovat o některé semiinvasivní či operační metodě léčby OAB. (Stollerova aferentní neurostimulace, sakrální neuromodulace či augmentační cystoplastika).

V poslední době se navíc nabízí i možnost instilace botulotoxinu typu A (BTX-A) injekčně do detruzoru, jenž se aplikuje dle několika schémat

většinou v celkové dávce 500–750 uj (Dysport), jež je rozdělena do 20–30 injekcí aplikovaných do detruzoru nebo submukózně. Bohužel použití botulotoxinu typu A nebylo zatím přijato FDA k aplikaci do jakékoli oblasti močových cest. Avšak vzhledem k již velkým souborům BTX-A léčených pacientů a zcela nespornému efektu medikace se jeví aplikace jako plně odůvodnitelná u dobře informovaných pacientů s podepsaným informovaným souhlasem. Nevýhodou léčby je poměrně vysoká cena a nutnost opakování aplikace po vyprchání efektu. Interval efektivity je velmi variabilní (6 měsíců–1,5 roku) (9).

Závěr

Problematika OAB postihuje v současnosti kolem 16% populace a zásadním způsobem mění kvalitu života pacientů, trpících symptomy hyperaktivního měchýře. Ne nadarmo platí citát: „Hyperaktivní měchýř vás nezabije, jenom vám ukradne život“. Proto

je v rámci ICS věnována jeho diagnostice a léčbě velká pozornost. Jen pro orientaci přímé náklady na jednoho pacienta léčeného pro symptomy OAB na rok se pohybují od 420 do 866 eur. Převážná část financí, v průměru kolem 63 %, je přitom vynakládána na antiinkontinenční pomůcky. Cílem je přenést odpovědnost za kvalitní léčbu a diagnostiku hyperaktivního měchýře již na lékaře 1. kontaktu, tedy zvláště na praktické lékaře a ambulantní specialisty. Konzervativní léčba bývá úspěšná téměř v 70 %, ale je třeba pacienty léčit alespoň po dobu 4–6 měsíců. Jen malá část nemocných by měla směřovat k rozšířeným vyšetřením a k chirurgické či jiné intervenční léčbě.

MUDr. Radovan Vrtal, Ph.D.

Urologická klinika LF a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc
e-mail: vrtalr@fnol.cz

Literatura

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al: The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardization Subcommittee of the ICS. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187 (1): 116–126.
2. Abrams P, Hanno P, Wein A: Overactive bladder and painful bladder syndrome: There need not be confusion. *Neurourol Urodyn* 2005c, 24: 149–150.
3. Cartwright R, Cardozo L: Transdermal oxybutynin: sticking to the facts. *Eur. Urol*, 51 (4), 2007, 907–914.
4. Hashim H, Abrams P: Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol*, 2006, 175 (1) 191–4.
5. Chapple Ch et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the stars trial, *Eur Urol* 2005, 48 (3): 464–470.
6. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, Castro-Diaz D, Craggs M, Haab F, Khullar V, Versi E. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int*. 2005 Aug; 95 (3): 335–340.
7. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuskarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2005, 48, 5–26.
8. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 2001, 87, 760–766.
9. Smith CP, Chancellor MB: Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol*, 2004, 171: 2128–2137.