

Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik při léčbě OAB

MUDr. Pavel Verner
Urocentrum, Praha

Je podán přehled účinnosti, vedlejších účinků, možných lékových interakcí a jsou diskutovány další aspekty farmakoterapie dráždivého měchýře anticholinergiky: oxybutyninu, propiverinu, trospia a léků druhé volby: tolterodinu, darifenacinu, solifenacinu a fesoterodinu.

Klíčová slova: dráždivý měchýř, hyperaktivní detruzor, overactive bladder, anticholinergika, antimuskarinika, darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, propiverin solifenacin, tolterodin, trospium.

Comparison of efficacy and side effects of anticholinergic drugs in treating OAB

The article provides an overview of the efficacy, side effects and possible drug interactions and discusses additional aspects of pharmacotherapy for overactive bladder with anticholinergic drugs: oxybutynin, propiverine, trospium, and drugs of second choice: tolterodine, darifenacin, solifenacin and fesoterodine.

Key words: overactive bladder, hyperactive detrusor, anticholinergics, antimuscarinics, darifenacin, fesoterodine, oxybutynin, propiverine, solifenacin, tolterodine, trospium.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(5): 241–246

Úvod

Dráždivý měchýř (overactive bladder – OAB) postihuje 16 % dospělé populace v Evropě a řadí se k nejčastějším zdravotním problémům, které mají vliv na kvalitu života nemocných.

Příznaky dráždivého měchýře jsou u obou pohlaví zastoupeny stejně a narůstají s věkem. Navzdory své vysoké prevalenci pouze 60 % nemocných vyhledá pro své obtíže léčbu a jen 27 % z nich je následně léčeno.

OAB je charakterizován příznaky močové urgencye s častým močením a nykturiemi, někdy též s inkontinencí (suchý vs. mokrá dráždivý měchýř). Urgence je neschopnost oddálit mikci pro její naléhavost, častým močením se rozumí více než 8 mikcí za den a nykturie je nutnost močení 1x a vícekrát v noci. Příznaky OAB mají závažný dopad na celkový život nemocného, vedou k restrikci jeho zájmových aktivit, k sociální izolaci, neřídka k rozvoji příznaků deprese a každopádně ke snížení kvality života. Jedná se o velmi „drahé“ onemocnění: zdravotní náklady na OAB a jeho komplikace se ročně pohybují v rozmezí od 269 Eur v Itálii do 706 Eur v Británii (1).

Farmakoterapie je základní metodou léčby OAB, anticholinergika jsou první metodou volby. Situace je zde stejná jako u skupiny antihypertenziv či antidepressiv, kde je k dispozici vícečetný výběr léků. Problematika OAB byla v tomto časopise opakovaně diskutována (1, 2, 3, 4). Porovnání, který z medikamentů je k léčbě konkrétního pacienta vhodnější, je účelem tohoto článku.

Anticholinergika

Anticholinergika dosahují své účinnosti vazbou na muskarinové receptory, blokují aktivitu acetylcholinu a snižují kontrakční aktivitu detruzoru. V současné době je registrováno 7 substancí: nespecifická (jejichž preskripce není pojišťovnami omezena) oxybutynin, propiverin a trospium, druhá řada pak zahrnuje tolterodin, darifenacin, solifenacin a fesoterodin, které jsou indikovány jako léky druhé volby. Odlišnost jednotlivých anticholinergik spočívá v jejich selektivitě vůči muskarinovým receptorům, metabolismu, v rozdílné intenzitě jejich vedlejších účinků, rozdílné velikosti molekuly a polaritě. Jejich bezpečnost je pak dána účinky na CNS, kardiovaskulární systém a možnými lékovými interakcemi (5, 6, 7).

Perzistence léčby je obecně nízká, v průměru pouze 3 měsíce. Je to dáno několika faktory: neřídka jsou to nerealistická očekávání pacienta, neboť anticholinergika mohou příznaky OAB zmírnit, málokdy je však zcela odstraní. Za léčebný efekt se požaduje redukce počtu mikcí o 1 až 2 denně. Dále je to nutnost užít

vat anticholinergika dlouhodobě: i když první účinky léčby můžeme zaznamenat již po týdnu, většinou se plně projeví až po měsíci užívání a standardně se doporučuje minimální doba podávání 3 měsíce. Není vhodné zvyšovat dávku zejména zpočátku léčby, kdy naopak tímto zvyšujeme četnost možných vedlejších účinků. Ruku v ruce s preskripcí této medikace je třeba i pacienta poučit, jak co nejvíce korigovat nepříznivé vedlejší účinky, zejména sucho v ústech a zácpu (8).

Četnost vedlejších účinků závisí na selektivitě k různým typům muskarinových receptorů. Rozeznáváme 5 subtypů, jejich přehled ukazuje tabulka 1. Receptory M3 se přímo podílejí na kontrakci močového měchýře a při vzniku některých patologických stavů. Receptory M2 působí synergicky s receptory M3 a umožní efektivnější vypuzení moče (9, 10).

Přehled vlastností jednotlivých látek

Léčebný efekt farmakologické léčby se pohybuje mezi 60–80 %. Obecnými kontraindikacemi

Tabulka 1. Distribuce jednotlivých subtypů muskarinových receptorů v organismu

subyp	distribuce	ovlivnění orgánu/systému
M1	kortex, hypokampus, sympatická ganglia, slinné žlázy	centrální nervový systém
M2	myokard, močový měchýř	kardiovaskulární systém
M3	močový měchýř, slinné žlázy, gastrointestinální trakt	močový měchýř
M4	bazální ganglia	není známo
M5	střední mozek, substantia nigra, oči	zrak, akomodace

Tabulka 2. Anticholinergika – vedlejší účinky a dávkování

Látka	Preparát	Poločas (hod)	Dávka	Vedlejší účinky	Lékové VÚ	Placebo VÚ	Poměr Lék/Placebo	Frekvence podání
Oxybutynin	DITROPAN UROXAL	2–3	5 mg IR	sucho v ústech	71,4 %	10,2 %	8,3	2–3x denně
				závratě	16,6 %	8,7 %	4,2	
				obstipace	15,1 %	6,3 %	4,8	
				somnolence	14,0 %	3,5 %	3,2	
	DITROPAN XL	12–13	5 mg ER	sucho v ústech	37,1 %	9,8 %	3,7	1x denně
				závratě	12,1 %	8,2 %	2,1	
				obstipace	11,8 %	6,1 %	2-Apr	
				somnolence	8,9 %	3,8 %	2,7	
	GELNIQUE* OXYTROL*	64	transdermální 10% gel	sucho v ústech	9,6 %	8,3 %	1,2	2x týdně
				obstipace	3,3 %	0,0 %	-	
			transdermální náplast	pruritus	16,8 %	6,1 %	2,8	
				erytém	5,6 %	2,3 %	2,4	
Tropium	SPASMED URAPLEX SANCTURA*	18	20 mg IR	sucho v ústech	20,1 %	5,8 %	3,5	2x denně
				obstipace	9,6 %	4,6 %	2,1	
				bolesti hlavy	4,2 %	2,0 %	2,1	
		36	20 mg ER	sucho v ústech	10,7 %	3,7 %	2,9	1x denně
				obstipace	8,5 %	1,5 %	5,7	
				suché oči	1,6 %	0,2 %	8	
Propiverin	MICTONETTEN MICTONORM	15	5 mg	sucho v ústech	37,0 %	8,0 %	4,5	2x denně
			15 mg	obstipace	10,1 %	4,2 %	2,5	
				závratě	5,5 %	1,5 %	2,6	
Darifenacin	EMSELEX ENABLEX*	7–20	7,5 mg	sucho v ústech	20,2 %	8,2 %	2,5	1x denně
				obstipace	14,8 %	6,2 %	2,4	
				závratě	0,9 %	1,3 %	0,7	
		15 mg	15 mg	sucho v ústech	35,3 %	8,2 %	4,3	1x denně
				obstipace	21,3 %	6,2 %	3,4	
				závratě	2,1 %	1,3 %	1,6	
Tolterodin	DETRUSITOL DETROL*	2–4	2 mg IR	sucho v ústech	35,0 %	10,0 %	3,5	2x denně
				obstipace	7,0 %	4,0 %	1,8	
				závratě	5,0 %	3,0 %	1,7	
		7–18	4 mg LA	sucho v ústech	23,0 %	8,0 %	2,9	1x denně
				obstipace	6,0 %	0,0 %	1,5	
				bolest hlavy	6,0 %	4,0 %	1,5	
				závratě	2,0 %	1,0 %	2	
				neostré vidění	1,0 %	0,0 %	-	
Solifenacin	VESICARE	45–68	5 mg	sucho v ústech	10,9 %	4,2 %	2,6	1x denně
				obstipace	5,4 %	2,9 %	1,9	
				závratě	1,9 %	1,8 %	1,1	
				neostré vidění	3,8 %	1,8 %	2,1	
			10 mg	sucho v ústech	27,6 %	4,2 %	6,6	1x denně
				obstipace	13,4 %	2,9 %	4,6	
				závratě	1,8 %	1,8 %	1	
				neostré vidění	4,8 %	1,8 %	2,7	
Fesoterodin	TOVIAZ	7–8	4 mg	sucho v ústech	18,8 %	7,0 %	2,7	1x denně
				obstipace	4,2 %	2,0 %	2,1	
				nespavost	1,3 %	0,5 %	2,6	
			8 mg	sucho v ústech	34,6 %	7,0 %	4,9	1x denně
				obstipace	6,0 %	2,0 %	3	
				nespavost	0,4 %	0,5 %	0,8	

*nejdou v ČR k dispozici

anticholinergik jsou glaukom s ostrým úhlem, tachykardie, ulcerózní kolitis, myastenia gravis, achalazie a obstrukce GIT.

Metaanalýza 1 118 studií, kterou provedl v r. 2008 Chapple (11), prokázala, že všechna antimuskarinika snižují výskyt epizod inkontinence i urgency v porovnání s placebem. Odlišnosti jsou ve výskytu nežádoucích účinků, tím je dáno i riziko přerušení léčby oproti placebu: to je nevyšší u oxybutyninu IR a propiverinu, nejmenší u darifenacinu, tolterodinu a nověji i fesoterodinu. Četnost vedlejších účinků ve srovnání s placebem a poměr „drug-to-placebo“, který lépe reflektuje jejich závažnost než jejich procentální vyjádření, jsou uvedeny v přehledu v tabulce 2 (8, 12, 13).

K jednotlivým anticholinergikům Oxybutynin

Je nejdéle používaným anticholinergikem (přes 30 let) a donedávna byl považován za zlatý standard. Působí primárně na muskarinové receptory subtypů M1, M2 a M3, kromě toho má i přímé anticholinergní spazmolytické účinky. Oxybutynin podléhá po vstřebání ve střevě významnému first-pass metabolismu, který vyústí ve vysokou koncentraci aktivních metabolitů. To vysvětluje, že cirkulující koncentrace N-desethyl-oxybutyninu (N-DEO) je 4–10krát vyšší než hladina původní látky. N-DEO má však mnohem vyšší vazebnou afinitu ke slinné žláze než k močovému měchýři, což je příčinou vysoké incidence suchosti v ústech. Oxybutynin je hydrofilní, a proto prostupuje hematoencefalickou bariérou. Je dále metabolizován v játrech. Ze všech anticholinergik má největší množství vedlejších účinků (zejména IR varianta) a většina pacientů není schopna delší dobu tolerovat plnou dávku. Je proto vhodný pro pacienty, kteří potřebují užívat medikaci jen intermitentně. Existuje i ve formě gelu a náplasti, jejichž používání je limitováno častou iritací kůže v místě aplikace (více u náplasti než gelu). Tyto formy jsou o málo méně účinné než tablety, jsou však i lépe tolerovány (6, 7). Dávkování tablet je 2–3× denně 5 mg (náplasti 2× týdně). U geriatrických pacientů je nutné vzhledem k účinku na CNS začít s nižší dávkou 1–2× 2,5 mg.

Propiverin

Je terciární amin s kombinovaným anticholinergním a lokálně anestetickým účinkem. Má vliv jak na acetylcholinem indukovanou svalovou kontrakci (anticholinergní/neurotropní efekt), tak na kontrakci indukovanou KCl (spazmolytic-

ký/muskulotropní efekt). Rychle se vstřebává z GIT, maximálních sérových hladin dosahuje za 2–3 hodiny, jeho absorpci neovlivňuje obsah žaludku, není jej proto třeba podávat nalačno. Je vylučován hlavně hepatálním metabolismem, degradační poločas je 15 hodin (7, 10). Dávkování je 7,5–15 mg 2× denně.

Trospium

Používá se při léčbě OAB více než 20 let, jedná se na rozdíl od ostatních anticholinergik o kvartérní amin. Prakticky se nemetabolizuje systémem enzymů cytochromu P450. Tím se vysvětluje snížené množství celkových nežádoucích účinků a zvýšená snášenlivost ve srovnání s ostatními anticholinergiky. Je výrazně liposolubilní a má velmi nízkou schopnost průniku do CNS, neovlivňuje zřetelně kognitivní funkce. Většina je vylučována v nezměněné formě močí a působí tak na buňky detruzoru i lokálně. U pacientů s poškozením renálních funkcí je třeba dávku redukovat. Má vysokou afinitu k periferním muskarinovým receptorům M1 a M3, v menší míře i k receptorům M2. Je považován za méně účinný než oxybutynin či tolterodin. Je třeba jej podávat nalačno (jídlo, zejména tučné, jeho absorpci výrazně snižuje), dávka 20 mg 2× denně (7, 10).

Darifenacin

Je terciární amin s velmi dobrým vstřebáváním z GIT a střední liposolibilitou. Má dosud nejvyšší receptorovou selektivitu k M3 receptorům, což se projevuje velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků, jako jsou xerostomie a obštipace, vedlejší účinky na CNS nebyly prokázány vůbec. Dosahuje stejné efektivity jako oxybutynin při podstatně lepší tolerabilitě a nižším výskytu nežádoucích účinků. Prokazuje větší potenciál interakce s ostatní medikací, nevýhodou je vyšší cena (14). Doporučené dávkování je 15 mg denně, lze jej zvýšit na 30 mg denně.

Tolterodin

Je terciární amin, jehož selektivita k jednotlivým subtypům muskarinových receptorů nebyla stanovena. Nejvyšších sérových hladin dosahuje za 1–2 hodiny, dále je metabolizován v játrech za přítomnosti cytochromu P450, pak je eliminován zejména ledvinnou sekrecí (77%). Má zřetelně nižší afinitu k muskarinovým receptorům slinných žláz než oxybutynin, ve srovnávacích studiích byl prokázán statisticky významně nižší pocit sucha v ústech. Vzhledem k nízké lipofilitě a obtížné prostupnosti přes hematoencefalickou bariéru má i zřetelně nižší vedlejší účinky

na CNS (15). Některé studie našly nižší účinnost než u oxybutyninu, jiné jej považují za stejně efektivní, nevýhodou je opět vyšší cena. Forma s prodlouženým uvolňováním (slow release SR) zajistí konstantní hladinu v séru po dobu 24 hodin, navíc podávání navečer zřetelně zlepší toleranci, oproti podávání ráno (10). Tablety s běžným uvolňováním (IR) jsou k dávkování 2× denně 1 či 2 mg, SR varianta k dávkování 1× denně v potenci 2 a 4 mg.

Fesoterodin

Je nové anticholinergikum, které se v těle hydrolyzuje esterázami na 5-hydroxy-metyltolterodin, který má aktivní animuskarinovou aktivitu. Na rozdíl od tolterodinu obchází dráhu jaterního enzymatického systému CYP450. Fesoterodin je statisticky účinnější než tolterodin ve snížení urgencí a počtu epizod urgentní inkontinence za 24 hodin a ve zvýšení mikčního objemu (4). Dávkování je 4–8 mg 1× denně.

Solifenacin

Je terciární amin, který se velmi dobře vstřebává z GIT. Jediný má dostatečně dlouhý biologický poločas (45–68 hodin), který umožňuje primárně podávání 1× denně: ostatní látky mají poločas výrazně kratší, a proto musí být podávány vícekrát denně (trospium, oxybutynin, tolterodin), nebo jsou vyráběny v tabletách s prodlouženým uvolňováním (darifenacin, tolterodin). Solifenacin má vysokou selektivní aktivitu k M3 receptorům detruzoru, s výrazným potlačením účinku na slinné žlázy (16). Je považován za méně účinný než oxybutynin či tolterodin, nevýhodou je jeho vyšší cena. Doporučuje se začít s dávkou 5 mg 1× denně, dávkování lze zvýšit na 10 mg.

K jednotlivým vedlejším účinkům anticholinergik a k jejich preskripci Vliv na CNS

Antimuskarinika mohou mít vedlejší účinky na centrální nervový systém, kde působí závrať, somnolenci, nespavost a poruchy paměti (17). Četnost těchto účinků závisí na průniku hematoencefalickou bariérou, integritě této bariéry, muskarininní selektivitě (v mozku jsou M1 receptory), dále na velikosti a polaritě molekuly, liposolibilitě, přítomnosti P-glykoproteinu a typu aminu (terciární, kvartérní). Malé lineární, neutrální, lipofilní molekuly penetrují do mozku snadněji. Naopak substance, které pronikají intracerebrálně méně snadno mají teoretickou výhodu zejména u vysoce rizikových a starších nemocných. Přehledně shrnuje vliv těchto

Tabulka 3. Faktory mající vliv na penetraci do CNS

	Neselektivní				M3 selektivní	M3,M1 selektivní	
parametr	Propiverin	Trospium	Tolterodin	Fesoterodin	Darifenacin	Oxybutynin	Solifenacin
Liposolubilita	nízká	nízká	mírně rozpustný	nízká	nízká	rozpustný	volně rozpustný
Molekulární hmotnost	428	427,9	475,6	527,7	507,5	357	480,6
P-glykoprotein substrát	-	-	ano	ano	ano	-	-
Aminy	terciální	kvarterní	terciální	terciální	terciální	terciální	terciální

Tabulka 4. Léčba příznaků předávkování anticholinergiky

příznak předávkování	léčba
těžké centrální poruchy (halucinace, excitace)	fysostigmin, karbachol
křeče nebo výrazné excitace	benzodiazepiny
respirační insuficience	umělá plicní ventilace
tachykardie	betablokátory
retence moči	katetrizace
mydriáza	pilocarpin, temná místnost

faktorů u jednotlivých anticholinergik tabulka 3 (8).

Mezilékové interakce

Většina anticholinergik (s výjimkou trospia a fesoterodinu) je metabolizována cytochromem P450 (CYP450). U pacientů, kteří užívají medikamenty, které jsou CYP450 ovlivňovány, je nutno redukovat dávku anticholinergik, a nebo je třeba počítat s lékovými interakcemi.

Je tak ovlivněn účinek barbiturátů, warfarinu, chlorpromazinu, teofylinu, digitoxinu, dexametazonu, metadonu, metoprololu a chinidinu, a dále tolbutamidu, perorálních antikoagulancií, benzodiazepinů, fenytoinu, etanolu, astemizolu a cyklosporinu. Anticholinergika (kromě trospia) jsou zároveň metabolizována CYP3A4 cytochromem a k interakcím tak může dojít při současném podání jeho inhibitorů, mezi které patří ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin a nefazodon (8).

Prodloužení QT intervalu

Všechna antimuskarínika s výjimkou oxybutyninu prodlužují QT interval a působí zvýšení tepové frekvence: méně darifenacin, solifenacin a tolterodin, zřetelněji fesoterodin a trospium (8, 10).

Jaterní a renální insuficience

Většina anticholinergik je metabolizována játry a opatrnosti je proto třeba u jaterních lézí. Podávání fesoterodinu, oxybutyninu a trospia není vhodné u těžší renální insuficience (18).

Ovlivnění suchosti v ústech

Obecně je postiženo xerostomií 10% populace. Anticholinergika tuto afekci dále zhor-

šují. Je třeba pacienty poučit, aby preventivně suchosti v ústech čelili. Je třeba popíjet malá množství vody, pít mléko, použít olivový olej ke zvlhčení úst, používat žvýkačky a bonbóny bez cukru, vyvarovat se kávy, alkoholu a kouření, dále využívat zvlhčovače vzduchu, zejména na noc. V závažných případech je možno použít arteficiální sliny, ústní výplachy, gely a spreje (8).

Ovlivnění zácpy

Prevalence zácpy je v populaci 2–28% a narůstá s věkem, je častější u žen. Je třeba se proto na sklony k zácpě zeptat nemocných již před nasazením anticholinergik. Zácpu, kterou anticholinergika zhoršují, lze zmírnit zvýšeným příjmem tekutin, využíváním vláknité stravy, načasováním stolice po jídle a použitím laxancií (8).

Předávkování

Zjistíme-li předávkování anticholinergiky včas, je namístě výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Léčbu jednotlivých příznaků předávkování, jako jsou těžké centrální poruchy, halucinace, excitace, respirační insuficience, tachykardie, retence moči či mydriázu shrnuje tabulka 4 (16).

Limity preskripce

Oxybutynin, trospium a propiverin nejsou preskripčně omezeny. Tolterodin, fesoterodin, darifenacin a solifenacin předepisuje urolog nebo gynekolog, mají preskripční omezení „P“ a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění pouze za těchto okolností.

- při nesnášenlivosti (tj. při přerušení léčby základního anticholinergika pro významné

vedlejší účinky) nebo při jeho nedostatečné účinnosti (tj. snížení urgentních nebo inkontinentních epizod o méně než 50% a počtu mikcí o méně než 20%) u nemocných s OAB s mikcemi minimálně 1x v noci a nejméně jednou epizodou urgencye či inkontinence za 24 hodin

- při urgentní inkontinenci (nejméně jedna epizoda urgentní inkontinence za 24 hodin)
- po 3 měsících terapie tolterodinem, fesoterodinem, darifenacinem či solifenacinem je vyhodnocen stav pacienta na základě anamnestických údajů před zahájením terapie, pokud dojde k poklesu počtu mikcí nejméně o 20% nebo k poklesu počtu urgentních epizod nejméně o 50% nebo k poklesu počtu inkontinentních epizod nejméně o 50%, je možné v léčbě pokračovat

I když je pořizovací cena anticholinergik s „P“ omezením vyšší, po započtení komorbidit (léčba depresí, infekcí močových cest) a ceny inkontinentních pomůcek jsou náklady na dosažení kontinence nakonec nižší (prokázáno srovnáním solifenacin vs. oxybutynin) (1).

Závěr

Anticholinergika jsou „zlatým standardem“ léčby OAB. V posledních letech byly uvedeny na trh nové selektivní látky, které mají širší terapeutické spektrum a nižší četnost vedlejších účinků. Při neúčinnosti či nesnášenlivosti jednoho anticholinergika se vždy vyplatí zkusit jiné, zejména takové, které umožňuje titrovat dávku. Je to lepší varianta, než zvyšovat dávku u anticholinergika, které primárně neúčinkuje, neboť tím zřetelně narůstají jeho vedlejší účinky. Je třeba zdůraznit, že kombinování anticholinergik s behaviorální léčbou zlepší léčebné výsledky. V každém případě je třeba pacienta poučit o realistickém očekávání efektu této léčby a naučit jej minimalizovat její vedlejší účinky.

Literatura

1. Skoupná J. Hyperaktivní měchýře: Nákladová efektivita oxybutyninu IR a solifenacinu. Urolog. pro Praxi 2008; 9(2): 61–63.

2. Poršová M. Propiverin a účinná léčba příznaků hyperaktivního močového měchýře u dětí a dospělých. Urolog. pro Praxi 2007; 5–6: 233–235.
3. Poršová M, Kolombo I, Porš J, et al. Urgentní mikce a inkontinence a možnosti jejich farmakologické léčby. Urolog. pro Praxi 2008; (9)6: 302–306.
4. Zachoval R. Fesoterodin, nové anticholinergikum pro léčbu hyperaktivního močového měchýře. Urolog. pro Praxi 2008; 9(6)6: 316–322.
5. Krhut J. Hyperaktivní močový měchýř. Maxdorf-Jessenius 2007; 72–83.
6. Krhut J, Havránek O. Léčba hyperaktivního měchýře u žen. Urol listy 2009; 7(4): 50–54.
7. Současné možnosti léčby hyperaktivního měchýře. ZN Léč Listy 2010; 6: 18–23.
8. Ellsworth PJ, Brunton WEA, Wein AJ, et al. Progress in practice: Special Consideration in the management of overactive bladder, Brown Alpert Medical School, Urology University CMCE Newsletter, September 2009; 2: 1–9.
9. Chapple CHR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of overactive bladder. Urology 2002; 60(suppl. 5A): 82–89.
10. Mašata J. Anticholinergní látky v léčbě hyperaktivního močového měchýře. Remedia 2007; 1:
11. Chapple CHR, Khullar V, Gabriel Z. The effect of antimuscarinic treatments in overactive bladder: An update of a systematic review and Meta-analysis. Eur Urol. 2008; 54: 543–562.
12. Lam S, Hilar O. Pharmacologic management of overactive bladder – review. Clin Interventions in Aging, 2007; 2(3): 337–345.
13. Novara G, Galfano A, Secco S. A systematic Review a meta-analysis of randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for overactive bladder. Eur Urol 2008; 54: 740–764.
14. Verner P. Darifenacin (profilý léčiv). Farmakoterapie 2006; 5: 483–487.
15. Verner P. Tolterodin (profilý léčiv). Farmakoterapie 2005; 5: 464–469.
16. Matoušková M. Solifenacin Remedia, 2009; 19: 170–175.
17. Topinková E. Úskalí farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního močového měchýře. Léč listy 2009; 12: 21–24.
18. Drug Information on line: www.drugs.com.

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2010

Článek přijat k publikaci: 21. 7. 2010

MUDr. Pavel Verner

Urocentrum

Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2

pavel.verner@mac.com

