

Aşırı Aktif Mesane | The Overactive Bladder

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Farmakoterapi

The Pharmacotherapy for the Management of Overactive Bladder

Ali Beytur¹, Fatih R. Yalçınkaya²¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Özet | Abstract

Aşırı aktif mesane (AAM), yaşam kalitesini düşüren ve toplumda oldukça sık görülen kronik bir hastalıktır. AAM; sıkışma hissi, sık idrara gitme ve/veya idrar kaçırma ile karakterize bir sendromdur. Farmakoterapide amaç; detrüör aşırı aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır. Bugün için AAM farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar, iyon kanallarına yönelik tedaviler, karışık etkili ilaçlar, alfa ve beta adrenoseptör blokerleri, prostaglandin sentetaz ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile antidepressif ajanlar ve desmopressin gibi tedaviler kullanılmaktadır. Bu derlemede, AAM tedavisinde kullanılan oral tedavi ajanlarına ait güncel bilgilerin sunulması amaçlandı.

Anahtar kelimeler: Farmakoterapi, oral, tedavi

The overactive bladder (OAB) is a chronic disease frequently encountered in the population which reduces the quality of life. OAB is a syndrome characterized by urgency, and frequency with or without urinary incontinence. The aim of pharmacotherapy for OAB is to reduce detrusor overactivity, to prevent uninhibited contractions and increase bladder compliance as well as the capacity. Currently, pharmacotherapy for OAB consists of antimuscarinic agents, drugs for ion channels, drugs with mixed effects, alpha and beta adrenoceptor antagonists, prostaglandin synthase inhibitors, phosphodiesterase inhibitors, antidepressive drugs and desmopressin. In this review, we aimed to report the current data regarding the oral pharmacotherapeutic drugs in the treatment of OAB.

Key words: Pharmacotherapy, oral, treatment

Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği'nce "sıkışma tipinde idrar kaçırma ile beraber ya da tek başına sıkışma hissinin olması ve birlikte gün içinde idrar sıklığı ve gece idrar sıklığında artma" olarak tanımlanmıştır.(1) AAM tedavisinde başlangıçta; yaşam tarzında değişiklikler, davranışsal tedaviler, mesane eğitimi, pelvik tabanı güçlendirici uygulamalar, elektriksel uyarılar veya bunların kombinasyonları önerilir.(2-6) Ancak, hızlı ve istenilen etkinliğin elde edilebilmesi için çoğu kez oral yolla uygulanan tedaviler tercih edilir.(4-6) Farmakoterapide amaç; detrüör aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır.(2-4,7) Bunun için hedef alınacak yapılar mesane düz kası (detrüör), efferent (motor) sinirler, afferent (duysal) sinirler ve santral sinir sistemidir.(2) Bugün AAM farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar, iyon kanallarına yönelik tedaviler, karışık etkili ilaçlar, alfa ve beta adrenoseptör blokerleri, prostaglandin sentetaz ve fosfodiesteraz inhibitörleri, antidepressif ajanlar ile desmopressin gibi tedaviler kullanılmaktadır.(2,8) Bu derlemede, AAM tedavisinde kullanılan oral tedavi ajanlarına ait güncel bilgilerin sunulması amaçlandı.

Antimuskarinikler

İnsan mesane düz kasında muskarinik reseptörlerin M₂ (%70-80) ve M₃ (%20-30) alt tipleri tanımlanmıştır. Bu re-

septörlerin yalnızca motor (efferent) aktiviteleri olmadığı, aynı zamanda duysal (afferent) olarak da mesane kontraktilesinde rol oynadıkları bildirilmiştir.(9)

Klinikte kullanılan antimuskarinik (antikolinergik) ajanlar etki mekanizmalarına göre iki grupta sınıflandırılır: sadece muskarinik reseptör blokerleri ve myorelaksan rolüne ek olarak lokal anestezik etkililer. Muskarinik reseptörlerin bloke olması ve dolmuş fazında spontan oluşan kas aktivitesinin durdurulmasıyla, önlenemeyen ya da beklenmeyen detrüör aşırı kontraksiyonlarında ve kasılma sıklığında azalma hedeflenir.(10)

AAM farmakojik tedavisinde ilk kullanılan antimuskarinikler; propanetelin, flavoksat, methanethelin, emepronium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinin'dir. Atropin antikolinergik ajanların prototipidir. Atropinin aktif kısmı olan hiyosiyamin sülfat oral kullanılabilir. Hiyosiyamin mesane spazmı, sık idrara gitme ve sıkışma hissini azaltsa da; sistemik yan etkilerinin çok fazla olması klinik kullanımını sınırlamıştır.(11,12)

Propanetelin, kuarterner amin yapısında olan bir başka antimuskariniktir. AAM tedavisinde ilk kullanılan ajanlardan- dir. Etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa olması dezavantajlarıdır.(13) Atropin/hiyosiyamin ve propanetelinin düşük başarı oranları ve yüksek yan etki profilleri nedeni ile Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda öneri dereceleri sırası ile C ve B'dir.(8)

Yeni kuşak antimuskarinik ilaçların geliştirilmesiyle, oksibutinine ek olarak tolterodin, darifenasin, solifenasin ve trospiyum Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Kurumundan (FDA) onay almıştır. Bir diğer ajan propiverin ise Avrupa'da onaylanmıştır.(2,3,8,10)

Oksibutinin

AAM tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir. İntestinal hipermobilité tedavisi için geliştirilen oksibutinin reseptör alt-tip spesifik antagonist özelliği ile M_3 'e diğer reseptörlere oranla daha çok bağlanır.(10) Ayrıca, direkt spazmolitik ve lidokaine benzer etkisinden dolayı lokal anesteziye etki de gösterir.(14,15) Tersiyer amin yapısı ile kan-beyin bariyerini geçer. Parotis bezindeki muskarinik reseptörlere mesanedekilerden daha fazla afinitesi vardır.(16) Bu nedenle hızlı salınımlı formunda (IR) yüksek oranda yan etki oluşur. Düzenli salınım sağlayan oksibutinin ER (Extended release; uzamış salınımlı) ve transdermal oksibutinin henüz ülkemizde bulunmamaktadır.(17,18) Oksibutinin IR için başlangıç dozu günde 5 mg'dır. 30 mg'a kadar çıkılabileceği önerilse de, yüksek dozda oksibutinine bağlı yan etkiler nedeni ile ilacı terk etme oranları yüksektir.(17-19) Oksibutinin IR ile ilgili yapılan 15 randomize kontrollü çalışma sonucunda inkontinansda %52 düzelleme, idrar sıklığında %33 azalma olduğu bildirilmiştir. Yan etkilerin bazı serilerde %70'lere ulaştığı belirlenmiştir.(13) Literatürde oksibutininin IR'nin çok etkin olduğu ancak hastaların yaklaşık %60'ında ağız kuruluğu, baş ağrısı, kabızlık gibi yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir.(14) Versi ve arkadaşları'ları, oksibutinin IR ve ER formlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada etkinliklerinin benzer olduğunu, yan etkilerin oksibutinin ER'de daha az olduğunu göstermişlerdir. (19) Sand, oksibutinin metaboliti olan desethyloksibutinin transdermal uygulamalarda oksibutinine eşdeğer ya da daha az konsantrasyonda olduğunu ve ağız kuruluğu insidansının %7, kabızlığın ise çok az saptandığını bildirmiştir.(20) AAM'li yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada 4 hafta süre ile oksibutinin IR uygulaması ile başlangıç kalp hızı, PR aralığı ya da QT parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir.(21,22) Ancak, özellikle komorbid hastalığı olan yaşlılarda oksibutinin kullanılabilecekse, dozun düşük tutulması önerilir.(16,18,21)

Tolterodin

İlk selektif antimuskariniktir ve kılavuz bilgilerinde derece A öneri düzeyine sahiptir.(8,14) M_1 - M_5 reseptör alt tiplerine benzer oranda ve kompetitif bağlanır.(23) Tolterodin reseptöre değil, hedefe (mesane) özgü bir yapıdadır.(10,11,13) Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı oksibutinin IR'den daha azdır.(24,25) Tabakalı mikroküre teknoloji ile geliştirilen yavaş salınımlı tabletleri günde tek doz kullanılır. Bu sayede yan etkileri azalmıştır.(24)

Tolterodin IR ve oksibutinin IR'nin karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmada, semptomlarda iyileşme benzer bulunmuştur (sırasıyla %45 ve %41). Yan etkiler ise oksibutinin grubunda daha fazla tespit edilmiştir (sırasıyla %13 ve %28).(25)

OBJECT (Overactive Bladder Judging Effective Control and Treatment) çalışmasında sıklıkla sıklıkla, idrar sıklığında azalma ve sürekli kaçırma yönünden oksibutinin ER, tolterodin IR'den daha etkili bulunmuş, yan etkiler açısından da ağız kuruluğu oksibutininde %28.1 iken, tolterodinde %33.2 oranında tespit edilmiştir.(26)

Tolterodin ER ile oksibutinin ER'nin karşılaştırıldığı OPE-RA (Overactive Bladder Performance of Extended Release Agents) çalışmasında inkontinans başarısı benzer bulunmuş, idrar sıklığını azaltmada tolterodin daha başarılı olmuş ve ağız kuruluğu oksibutinin grubunda daha fazla olmasına rağmen tolere edilebilecek düzeyde kalmıştır.(26)

Randomize 1289 hastaya 8 hafta boyunca tolterodine ER (2 mg ve 4 mg) ve oksibutinin ER (5 mg ve 10 mg) verilen ACET (Antimuscarinics Clinical Effectiveness Trial) çalışmasında, semptomlarda düzelleme tolterodine ER 4 mg grubunda %70, tolterodine ER 2 mg grubunda %60, oksibutinin ER 10 mg grubunda %60, oksibutinin ER 5 mg grubunda %59 olarak tespit edilmiştir.(27)

Trospiyum

Nonselektif hidrofilik kuarterner amin yapısındadır. Suda çözünür ve kan-beyin bariyerini çok az geçer. Serebrovasküler hastalık, beyin hasarı ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha iyi tolere edilir.(28-30) İn vitro deneylerde trospiyum, asetilkolin reseptörlerine oksibutinin ve tolterodinden daha çok afinite göstermiştir.(9) Günde iki kez 20 mg kullanılması ve yemekten 1 saat önce alınması önerilmektedir.(29-31)

Cardozo ve arkadaşları, plasebo kontrollü çift kör yaptıkları bir çalışmada, trospiyumun semptomları azaltmada plaseboya göre anlamlı düzeyde başarılı olduğunu, yan etkilerde ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.(29) Başka bir çalışmada oksibutinin (2x5 mg) ile trospiyum (2x20 mg) karşılaştırılmış ve her iki ilaç da semptomlarda anlamlı iyileşme sağlamıştır. Ağız kuruluğu Oksibutin düşük dozda kullanılmasına rağmen (%50) trospiyumda daha az (%33) görülmüştür.(30)

Günde 2 kez 20 mg trospiyum ile plasebonun karşılaştırıldığı 329 hastalık bir başka çalışmada günlük tuvalete gitme sıklığı plasebo alanlarda başlangıç değerlerine göre ortalama 1.8 düşerken, trospiyumla 2.7 azalmıştır. Ortalama işenen hacim plasebo grubunda 9.4 mL artmışken, ilaç grubunda bu artış 35.6 mL olmuştur.(32)

Genel olarak, klinik çalışmalarda trospiyum ile ilgili yan etkiler açısından ağız kuruluğu %20, konstipasyon %10, baş ağrısı %4, halsizlik %2 ve dispepsi %1 olarak bildirilmiştir.(33)

Darifenasin

Darifenasin M_3 reseptörleri için seçicidir. Yarı ömrü kısadır ancak kontrollü salınımlı formları (7.5 mg ve 15 mg) günde tek doz kullanılabilir. Ani sıkışma hissi şiddetini ve sıklığını azaltır. En sık görülen yan etkileri hafif derecede ağız kuruluğu ve konstipasyondur.(34) Çok merkezli yapılan bir çalışmada darifenasin ile ikinci haftadan itibaren semptomlar plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde düzelmiş ve bu durum 12. haftaya kadar devam etmiştir.(35) Diğer bir çalışmada doz artırımının yan etkiyi artırmadığı tespit edilmiştir.(36) Darifenasinin 65 yaş üstü hastalarda 2 yıl boyunca kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, ilacın iyi tolere edildiği tespit edilmiş ve yaşlı popülasyonda güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir.(37) Ayrıca darifenasinin santral sinir sistemi yan etkileri daha azdır ve bu durum özellikle kan-beyin bariyeri geçirgenliği daha fazla olan yaşlılarda fayda sağlar.(34)

Oksibutinin ER ile darifenasin karşılaştırıldığında, darifenasinin oksibutinine benzer etkinlik ancak daha az yan etki

gösterdiği bildirilmiştir. Ağız kuruluğu darifenasin 15, 30 mg ve oksibutin ile sırasıyla %13, %34 ve %36 olarak bulunmuştur.(38) Günde tek doz kullanım kolaylığı ve yan etkilerin az görülmesi avantajlarıdır. Hepatik yetmezliklerde önerilmez ve çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersizdir. (35-37) EAU kılavuzunda AAM tedavisinde A seviyesinde önerilmektedir.(8)

Solifenasin

Solifenasin kompetitif, selektif M₁ ve M₃ reseptör antagonistidir.(11,14) Tolterodin, darifenasin ve oksibutinine göre solifenasinin, detrusör reseptörlerine parotisten daha fazla afinite gösterdiği öne sürülmektedir.(39)

Avrupa'da yapılan SUNRISE çalışmasında, günde 5 mg ve 10 mg solifenasin kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve özellikle sıkışma, sıkışma tipi kaçırma anlamlı iyileşme görülmüştür.(40)

Solifenasinin 5 mg ve 10 mg dozları ile 20 mg propiverin plasebo kontrollü bir çalışmada karşılaştırılmış ve solifenasinin her iki dozu plasebodan üstün ve etkinliği de propiverine benzer bulunmuştur.(41) 1033 hastada Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin IR 2 mg karşılaştırılmış, solifenasinde, ani sıkışma hissi ve inkontinans epizodları plaseboya göre anlamlı derecede azalırken, tolterodinde bu semptomlarda anlamlı azalma olmamıştır. İdrara gitme sıklığı iki ilaçta da azalmıştır.(42)

Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin ER 4 mg karşılaştırıldığı STAR çalışmasında etkinlik, tolerabilite ve güvenlik açısından benzer sonuçlar elde edilmiş, konstipasyonun solifenasinde daha fazla olduğu belirtilmiştir.(43) EAU kılavuzunda öneri derecesi A'dır.(8)

Fesoterodin

Fesoterodin ve aktif metaboliti SPM 7605, tolterodine benzer özelliklerde olan ve muskarinik reseptörlere afinite gösteren kompetitif nonselektif bir antimuskariniktir.(44) Yapılan deneysel çalışmalarda fesoterodin'in iyi absorbe edildiği ve hızla hidrolize olduğu bildirilmiştir.(45) Faz I ve II çalışmalarda günde bir kez kullanılan 4 mg ve 8 mg'lik tedavilerin etkin ve tolere edilebilir oldukları bildirilmiştir.(46,47) Van Kerrebroeck ve arkadaşları, 8 mg fesoterodin'in 24-32 ay süre ile tedavide kullanıldığı çalışmalarında 417 hastanın, %61'inin 2 yıldan daha fazla bir süre tedaviye devam ettiğini, %2 olgunun ağız kuruluğu nedeni ile ilacı bıraktıklarını bildirmişlerdir. En sık saptanan yan etki %34 oranında ağız kuruluğu olup, hasta sorgulama formları sonucu hastaların %84 gibi yüksek bir oranda tedaviden memnun kaldıkları saptanmıştır.(48)

Propiverin

Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeridir. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde elimine edilir. Mesaneye selektif olmadığından antikolinergik yan etkiler görülebilir. Ancak tolerabilitesi oksibutininden daha iyi, tolterodin ile benzerdir. (33) Madersbacher ve arkadaşları propiverin, oksibutin ve plaseboyu karşılaştırdıkları bir çalışmada yan etkilerin oksibutininden daha az, plasebodan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.(49)

Propiverin ile tolterodin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada etkinlikleri ve yan etkileri benzer bulunmuştur.(50) Bu çalışmada da en sık yan etki ağız kuruluğu olarak tespit edilmiştir. Propiverinin yan etkileri, ER formunun kullanıma girmesiyle azalacaktır. Bu konuda Jünemann ve arkadaşları, günde iki kez 15 mg IR ile tek doz 30 mg ER formlarını karşılaştırmış ve sonuçta her ikisini de tedavide etkili olarak bulmuşlardır. Yan etki insidansı propiverin ER ile daha az oranda gözlenmiştir. (51) Propiverin'in EAU kılavuzunda öneri düzeyi A'dır.(8)

Diğer Ajanlar

Desmopressin

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen desmopressin, hipotalamustan salgılanır.(52) Renal tübülde geri emilimi artırarak idrar hacmini azaltır, konsantrite idrar üretimine neden olur.(53) Weiss ve arkadaşları, AAM'li genç hastalarda mesane kapasitesinin azalması ile, yaşlı hastalarda ise gece idrar üretiminin artması sonucu noktüri geliştiğini bildirmişlerdir.(54) Desmopressin, gece idrar sıklığı için kullanıldığında 6 saat süre ile idrar üretimi azaltarak semptomatik tedavide etkin rol oynar.(14) Noktürnol poliüri ile beraber AAM tedavisinde EAU kılavuzuna göre A seviyesinde önerilir ama özellikle yaşlılarda gelişebilecek hiponatremiye dikkat çekilmektedir.(8)

Membran kanallarına etkili ajanlar

Kalsiyum artışı, detrusörün kasılması için mutlaka gereklidir.(55) AAM'de kalsiyum antagonistlerinin kullanımının etkin olduğu kanıtlanmış değildir. Hücre içi potasyumun hücre dışına çıkması, hücre zarında hiperpolarizasyona yol açar, kalsiyum kanallarının açılmasını azaltır. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum azalır ve detrusör kası gevşer. Deneysel olarak potasyum kanal açıcıların mesane kasılmasını inhibe ettiği gösterilse de klinik uygulamada henüz daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.(56,57)

Antidepresanlar

Bir trisiklik antidepresan olan İmipramin, 10 ve 20 mg dozlarda yıllardır üriner inkontinanstaki kullanılmaktadır.(14) Mesanedeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Trisiklik antidepresanlar santral sinir sisteminde muskarinik, alfa adrenerjik ve histamin-1 reseptörlerine inhibitör etkilidir. İmipramin ADH salınımını artırır, nonselektif şekilde noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder. Serotoninin refleksi mesane kasılmalarını engeller ve mesane kapasitesini artırır. Bu durum, enürezis noktürna tedavisindeki etkisini açıklar. İmipraminin karma ya da karmaşık etki ile mesanede kasılmaları azalttığı ve mesane kapasitesini arttırdığı düşünülmektedir.(58-60)

Selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin, son yıllarda stres tipi idrar kaçırma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnternal çizgili düz kas-sfinkter kasları güçlendirerek etkisini gösteren bu ajan mesane kapasitesini artırır.(14) EAU kılavuzunda öneri derecesi B'dir.(8)

AAM tedavisinde ilaç tedavileri özetlenen ajanlarla sınırlı değildir. Alfa adrenerjik antagonistler, siklooksijenaz inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörleri de AAM ya da detrusör aşırı aktivitesinin önlenmesinde kullanılabilir.(8)

Topikal östrojen uygulamaları kadınlarda önerilmişse de yüksek düzeyde kabul görmüş bir tedavi olamamıştır.(14)

Sonuç

AAM ilaç tedavileri içerisinde en önemli ajanlar antimuskariniklerdir. Tedavide hedefler, idrar sıkışma ataklarını azaltmak, mesane kapasitesini artırmak, işeme hacminde artış sağlamak, inkontinans epizotlarını azaltmak ve hasta hayat kalitesini yükseltmektir. Bu hedefleri sağlamada yeni kuşak tüm antimuskarinik ilaçlar plaseboya oranla daha etkilidir. Sıkışma, idrar kaçırma, işeme hacmi, işeme sıklığında azalma gibi parametreler antimuskarinik ajanlarla tedavi sonrası istisnasız anlamlı düzelmeye gösterir. Ancak, bu ajanların yan etkileri hala büyük sorundur. İlacı bırakma oranları pek çok ajan için benzer olup, ilaç seçiminde hastaların özellikleri ayrı ayrı değerlendirilmeli ve karar buna göre verilmelidir. Günümüzde farklı formülasyonlar, doz titrelere ve değişik uygulama yöntemleri ile antimuskariniklerin yeni etki dengesi de olumlu yönde değişmektedir. Pratikte kullanılan 7 farklı antimuskarinik ajana ilave olarak farklı formülasyonlar geliştirmek için çalışmalar sürmektedir.

Diğer bir sorun antimuskarinik ajanların oluşturabileceği kardiyak yan etkilerdir.(61) Klinikte kullanılan ajanların kalp hızı artışına yol açabilecekleri bildirilmişse de bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada tedavi dozlarının herhangi bir ciddi yan etki oluşturmadığı ve QT aralığında ölümcül uzamaya yol açmadıkları gösterilmiştir.(62) Ancak AAM'li hastaların çoğunda ileri yaş, kardiyak sorunlar, ritm bozuklukları, çoklu ilaç kullanımı olduğundan, antimuskarinik tedavi başlarken dikkatli olunması önerilmektedir.(61)

Antimuskarinik ilaçlar etkili, güvenilir ve iyi tolere edilen ajanlar olarak AAM farmakoterapisinde ilk sırada kullanılmaktadır. Etkinliğin artırılması ve yan etkilerin düşürülmesine yönelik çalışmalar olumlu sonuçlandığı takdirde, bu ilaçlar uzun süreli ve etkin kullanımları mümkün olabilecektir. Ayrıca, farmakoterapide önümüzdeki yıllarda çok daha farklı mekanizmalarla etkili olabilecek alternatif ajanların geliştirileceği öngörülmektedir.

Kaynaklar

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006;175:5-10.
- Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder. *Drugs* 2006;66:1361-70.
- Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, Testa MA. A review of the quality of life aspects of urinary urge incontinence. *Pharmacoeconomics* 1996;9:11-23.
- Arıkan N, Ergen A. Aşırı Aktif mesane. *Temel Üroloji. Güneş Tıp Kitabevi*; 2007. p. 497-503.
- Andersson KE. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53.
- Tarcan T. Aşırı aktif mesane sendromu. *Turk Clin Surg Med Sci* 2005;5:49-55.
- Schröder A, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. Guidelines on Urinary incontinence. *European Association of Urology*, 2010.
- Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:959-66.
- Lai HH, Boone T, Appell RA. Selecting a medical therapy for overactive bladder. *Rev Urol* 2002;4:28-37.
- Sellers DJ, McKay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2007;17:223-30.
- Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ. Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder. A preliminary study. *Paraplegia* 1995;33:36-9.
- Thüroff JW, Chartier-Kastler KE, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16:48-61.
- Moore KH. Step-by-step guide to treatment of overactive bladder (OAB)/Detrusor overactivity. In: *Urogynecology: Evidence-Based clinical practice*. Ed. Springer-Verlag London Ltd. 2006:pp.77-89.
- Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-45.
- Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001;19:319-23.
- Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once a day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:289-96.
- Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-45.
- Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Salzstein D. Dry mouth with conventional and controlled release oxybutynin in urinary incontinence. The ditropan XL study group. *Obstet Gynecol* 2000;95:718-21.
- Sand PK. The evolution of transdermal therapy for overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2009;10:338-41.
- Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:73-5.
- Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU* 2007;100:987-1006.
- Appell RA, Abrams A, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol* 2001;19:141-7.
- Kerrebroeck V, Kreder J, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.
- Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 200;165:1452-6.
- Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D. Prospective randomised controlled trial of extended release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: result of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:358-63.
- Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski R, Gburek BM, Klimberk IW, et al. Prospective, randomised, double blind study of the efficacy and tolerability of the extended release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: result of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95.
- Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trosipium chloride in patients with detrusor overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:295-303.
- Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, et al. Efficacy of tropsium chloride in patients with detrusor instability. *Br J Urol* 2000;85:659-64.

30. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, et al. Controlled double blind multicentre clinical trial to investigate long term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003;20:392-9.
31. Zinner N, Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2001;171:2311-5.
32. Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006;67:275-80
33. Lam S, Hilas O. Pharmacologic management of overactive bladder. *Clin Int Aging* 2007;2:337-45
34. Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. *Clin Int Aging* 2008;3:503-9.
35. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9.
36. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3 selective receptor antagonist. *BJU Int* 2005;95:580-6.
37. Hill S, Elhilali M, Millard RJ, Dwyer L, Lheritier K, Kawakami FT, et al. Long term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analyses of results from a 2 year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2697-704.
38. Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005;23:248-52
39. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2005;22:1061-9.
40. Cardozo L, Hesdörfer E, Milani R, Arañó P, Dewilde L, Slack M, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: result from a randomized, double blind, placebo controlled, rising dose trial. *BJU Int* 2008;102:1120-7.
41. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, et al. Randomised, double blind placebo and propiverine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:579-87.
42. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al. Randomised double blind placebo and tolterodine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU* 2004; 93; 303-10.
43. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, 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. *Eur Urol* 2005;48:464-70.
44. Ney P, Pandita RK, Newgreen DT, Breidenbach A, Stöhr T, Andersson KE. Pharmacological characterization of a novel investigational antimuscarinic drug, fesoterodine, in vitro and in vivo. *BJU Int* 2008;101;1036-42.
45. Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: a safety update. *Drugs Fut* 2004;29:715-20.
46. Michel MC. Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1787-96.
47. Chapple CR, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Molkeneller C, Forst HT, Massow U, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of once daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52;1204-12.
48. Van Kerrebroeck PE, Heesakkers J, Berriman S, Padmanabhan Aiyer L, Carlsson M, Guan Z. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract*. 2010;19:589-93
49. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Allossi S, Höfner K. A placebo controlled multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999;84;646-51
50. Madersbacher H, Mürtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;19;324-35.
51. Jünemann KP, Hessdoerfer E, Oparah UI. Propiverine hydrochloride immediate and extended release: comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2004;23;599-600.
52. Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996;156;1292-9.
53. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in elderly subjects with nocturia. *J Intern Med* 1991;229;131-4.
54. Weiss JP, Blaivas JG, Jones M, Wang JT, Guan Z. Age related pathogenesis of nocturia in patients with overactive bladder. *J Urol* 2007;178;548-51
55. Darblade B, Behr-Roussel D, Oger S, Hieble JP, Lebret T, Gorny D, et al. Effect of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* 2006; 68; 442-8.
56. Mora TC, Suarez-Kurtz G. Effects of NS1608, a Calcium channel agonist, on the contractility of guinea pig urinary bladder in vitro. *Br Pharmacol* 2005;144;636-41.
57. Morimura K, Yamamura H, Ohya S, Imaizumi Y. Voltage dependent Ca²⁺ channel block by openers of intermediate and small conductance Ca²⁺ activated K⁺ channels in urinary bladder smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 2006;100;237-41.
58. Fredericks CM, Green RL, Anderson GF. Comparative in vitro effects of imipramine, oxybutynin and flavoxate on rabbit detrusor. *Urology* 1978;12;487-91.
59. Tomasi PA, Siracusano S, Monni AM, Mela G, Delitala G. Decreased nocturnal urinary antidiuretic hormone excretion in enuresis is increased by imipramine. *BJU Int* 2001;88;932-7.
60. Sarko J. Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Emerg Med Clin North Am* 2000;4;637-54.
61. Andersson KE, Sarawate C, Kahler KH, Stanley EL, Kulkarni AS. Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;17; [Epub ahead of print]
62. Serra DB, Afrime MB, Bedigian MP, Greig G, Milosavljev S, Skerjanec A, et al. QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol* 2005;45;1038-47.