

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Karma Etkili Ajanların Etki Mekanizması ve Avantajları

Ahmet Karakeçi¹, Rahmi Onur²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Aşırı aktif mesane (AAM) tedavisinde günümüzde en sık kullanılan tedavi antikolinergik ilaç uygulamalarıdır. Özellikle mesanenin dolum fazında etkili olan antikolinergikler bu aşamadaki istenmeyen detrusor kasılmalarını postganglionik muskarinik reseptörleri yarışmalı olarak inhibe ederek bloke ederler. Bu derlemede, karma etki mekanizma ile detrusor inhibisyonunda görev alan ajanların etki mekanizmaları ve klinik etkinlikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, propiverin, karma etkinlik

Giriş

Uluslararası Kontinans Derneği'nin (ICS: International Continence Society) tanımına göre aşırı aktif mesane (AAM), altta yatan herhangi bir organik patoloji veya üriner enfeksiyon olmadan sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici semptomlar kompleksidir (1). Son yapılan çalışmalarda AAM prevalansının erkeklerde %6,5-18, kadınlarda ise %9,3-32,6 oranlarında olduğu tespit edilmiştir (2). AAM tedavisinde öncelikli olarak; yaşam tarzı değişiklikleri, davranışsal tedaviler, mesane eğitimi, pelvik taban güçlendirici uygulamalar, elektriksel uyarılar ve/veya bunların kombinasyonları önerilir. Ancak, tedaviye uyumsuzluk, yeterli sonuç elde edememe, uygulamada yetersizlik ya da hasta tercihleri nedeni ile davranışsal tedaviler belli toplumlar dışında ve özellikle de ülkemizde yeteri kadar uygulanmamaktadır. AAM tedavisinde günümüzde en sık kullanılan tedavi antikolinergik ilaç uygulamalarıdır.

Mesane kasılması büyük oranda detrusor kasında bulunan muskarinik reseptörlerin parasempatik sinirlerden salınan asetilkolin ile uyarılması sonucu meydana gelmektedir. Bilindiği gibi muskarinik reseptörlerin M1-M5 olmak üzere 5 alt tipi mevcut olup mesanede M1, 2, 3 reseptörleri yerleşiktir. Mesanede M2 reseptörü baskın olarak bulunmasına rağmen kasılma fonksiyonunda M3'ün daha aktif rol aldığı düşünül-

Tablo 1. Antikolinergik ilaçların etki mekanizması ve EUA'ya göre kanıt düzeyi ve öneri dereceleri (6)

İlaç adı	Etki mekanizması	Kanıt düzeyi/Öneri derecesi
Darifenasin	Muskarinik reseptör blokajı	1/A
Fesoterodin	Muskarinik reseptör blokajı	1/A
Solifenasin	Muskarinik reseptör blokajı	1/A
Tolterodin	Muskarinik reseptör blokajı	1/A
Trospium	Muskarinik reseptör blokajı	1/A
Oksibutin	Muskarinik reseptör blokajı + kalsiyum kanal blokajı + histamin reseptör blokajı	1/A
Propiverin	Muskarinik reseptör blokajı + kalsiyum kanal blokajı	1/A

mektedir. Özellikle mesanenin dolum fazında etkili olan antikolinergikler bu aşamadaki istenmeyen detrusor kasılmalarını postganglionik muskarinik reseptörleri yarışmalı olarak inhibe ederek bloke ederler (3-5). Güncel kullanılan antikolinergik ajanların birçoğu sadece muskarinik reseptörleri bloke ederek etki gösterirken propiverin ve oksibutin karma etkinlik göstermektedir (Tablo 1) (6).

Bu derlemede karma etkili bir antikolinergik ajan olan propiverin etki mekanizması, klinik sonuçları, çocuk ve yaşlılardaki etkileri literatür eşliğinde sunulmaya çalışıldı.

Detrusor Kontraktilitesinde Etkili Ajanların Etki Mekanizmaları

Antikolinergik mekanizma: Klasik antikolinergikler nervus pelvici- sun efferent nörotransmisyonunu baskılayarak yani postganglionik muskarinik reseptörleri yarışmalı inhibe ederek etki gösterir. Böylece istenmeyen detrusor kasılmalarını engelleyerek sıkışmayı azaltıp mesane kapasite ve kompliyansını artırırlar (3-5). Mesanede bulunan M3 reseptörleri asetilkolin ile uyarılınca Gq/11 proteinleri ile etkileşir ve fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol fosfat döngüsünü indükler ve hücre içi kalsiyum dengesini sağlar. Hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve detrusor kasında kasılmaya neden olur (Resim 1) (7,8). M2 reseptörlerinin uyarılmasıyla da detrusor kasılması oluşur. Ancak, bu kasılma dolaylı bir mekanizmayla, yani β -adrenoreseptörlerinin uyarılması sonucu siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılı oluşan gevşemenin inhibisyonu yolu ile olmaktadır (9).

Kalsiyum kanal blokajı: Karma etkili antikolinergikler etkinliklerini bu yol dışında farklı mekanizmalar kullanarak da gösterebilirler. Bu yolların başında kalsiyum kanal blokajı yolu ile mesane düz kas hücrelerine kalsiyum girişini inhibe ederek spazmolitik etki oluşturması bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda detrusor kasının kasılmasında kolinerjik uyarımın yanında hücre içi Ca^{+2} düzeyinin de etkili olduğunu göstermektedir (Resim 1) (10).

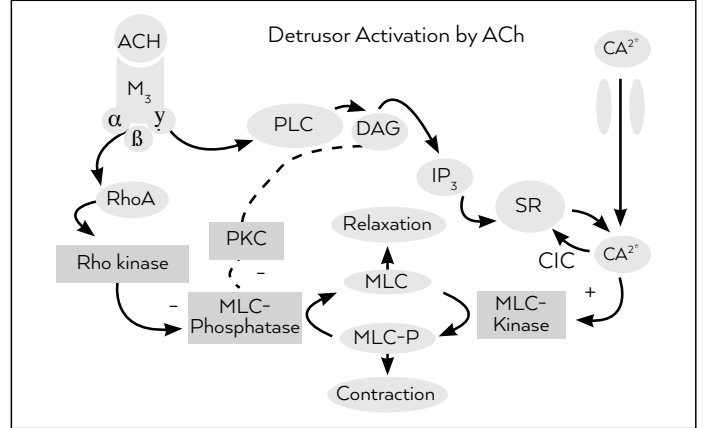
Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik yollar (NANK): Bilindiği gibi AAM patofizyolojisinde suçlanan bir diğer faktör de Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik yoldur. Purinerjik sistem ve Adenozin trifosfat (ATP) NANK'nın en önemli mekanizmalarından birini oluşturur. ATP purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinde etki ederek elektriksel uyarıyla detrusor kasılmasının ve işememin başlatılmasında önemli rol oynar (7). Görüldüğü gibi hem bu mekanizmada hem de kolinerjik kasılma mekanizmasında Ca^{+2} düzeyinin oldukça önemli bir rolü vardır.

KCl depolarizasyon: Hücre içi potasyumun hücre dışına çıkması, hücre zarında hiperpolarizasyona yol açar, kalsiyum kanallarının açılmasını azaltır. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum azalır ve detrusor kası gevşer. Deneysel olarak potasyum kanal açıcıların mesane kasılmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (11). Yapılan bir deneysel çalışmada propiverin'in doza bağımlı olarak KCL bağımlı olarak spazmolitik etki gösterdiği iddia edilmiştir (12).

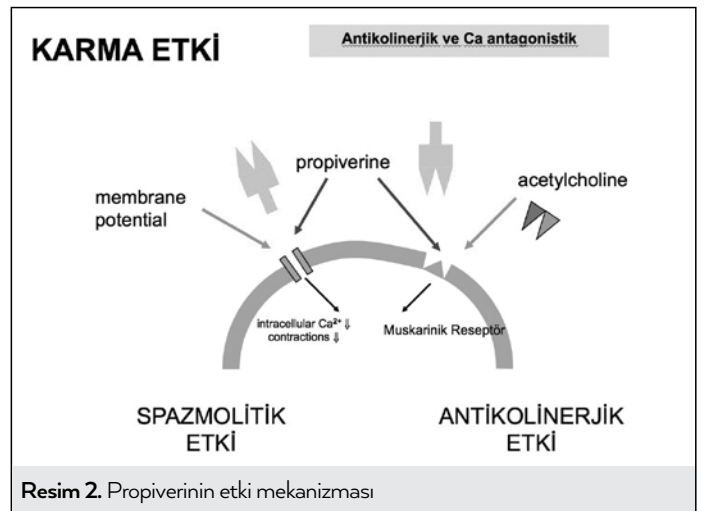
Histamin reseptörleri: Histamin mesane düz kasında yerleşmiş az sayıdaki H-1 reseptörleri vasıtasıyla mesane düz kasının kasılmasına katkı sağlar (13). Karma etkili ajanlardan özellikle oksibutinine bu reseptörü inhibe ederek etki gösterebileceği belirtilmiştir (6).

Karma Etki Mekanizması

Propiverin hidroklorid, muskületropik ve nörotropik etkileri olan bir benzilik asit türevidir. Etkisini antikolinergik ve kalsiyum kanal blokajıyla yapmaktadır (14,15) (Resim 2). Muskarinik reseptör-



Resim 1. Detrusor kasının Ach ve Ca^{+2} aracılı aktivasyonu (7,8)



Resim 2. Propiverinin etki mekanizması

lerden M2'e oranla M1 ve M3'e daha fazla affinite gösterse de; bu durumun klinik olarak anlamı henüz net değildir (3). Karaciğerde sitokrom p450 sisteminin elimine edildikten sonra M-1 (the propiverine N-oxide), ve M-2 (the N-oxide lacking the aliphatic side chain) isimli 2 metabolite dönüşür. Propiverinin oral alımını takiben mesanede en çok saptanan metabolitin M2 olduğu tespit edilmiştir (16,17). Voltaj bağımlı Ca^{+2} iyon kanallarının blokajı baz alınarak yapılan deneysel çalışmalarda M-1 metabolitinin L tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} iyon kanallarına, M-2 metabolitinin ise daha çok muskarinik reseptörlere affinite gösterdiği gösterilmiştir. Kalsiyum kanal antagonisti etkinliğinin araştırılmasına yönelik yapılan başka bir deneysel çalışmada propiverinin ve özellikle de M1 metabolitinin mesanedeki L tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} iyon kanallarını bloke ettiği saptanmıştır (18).

İnsan ve domuzlarda yapılan başka bir çalışmada propiverin metabolitlerinin yine alfa 1 reseptörlerini bloke ettiği gösterilmiştir (19). Propiverinin NANK mekanizmaya ait ATP bağımlı mesane aşırı aktivitesini de baskılamakta olduğu, ayrıca detrusor kasılmasından sorumlu faktörlerden biri olan purinerjik mekanizmayı da kısmen inhibe ettiği öne sürülmektedir (20).

Karma Etki ile Elde Edilen Klinik Sonuçlar

Aşırı aktif mesane ya da idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi tanısı alan hastaları kapsayan randomize, çift kör, çok merkezli, faz 3 çalışmalarda propiverinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 4-12 hafta boyunca; 20-45 mg/gün propiverin kullanan hastaların ortalama günlük idrara çıkma sayılarında, günlük inkontinans atağı sayısında, ani sıkışma hissi atak sayısında plaseboya göre anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Yine plasebo ile karşılaştırıldığında miksiyon hacminde ortalama 25-55 mL artış sağlanmıştır (21,22). Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi tanısı alan hastalarda 2 hafta boyunca günlük 20 mg propoverin veya günlük 45 mg propoverinin plasebo ile karşılaştırıldığı 2 ayrı çalışmada hem klinik semptomlarda ve hem de ürodinamik parametrelerde anlamlı düzelmeler tespit edilmiştir (%63,3 ve %22,6) (23,24). Propiverinin klinik etkinliği 2 haftadan itibaren başlamakta olup 4. haftada optimum düzeye yükselmektedir. Son yapılan çalışmalarda uzun etkili propiverinin 8. haftada en yüksek klinik etkinliğe ulaştığı bildirilmiştir (25).

Uzun bir süredir Avrupa'da bazı ülkelerde propiverin, oksbutininden sonra, hatta artık oksibutinine yerine ve ondan daha çok çocuklardaki aşırı aktif mesane ya da idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi tedavisi için kullanılmaktadır. Propiverinin çocuklar için önerilen dozu 0,8 mg/kg/gün'dür. Aşırı aktif mesane ya da idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi tanısı alan çocuk ve ergen hastaları kapsayan randomize, çift kör, çok merkezli, 2 retrospektif çalışmada propiverinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda günlük işeme sayısında, inkontinans atağı sayısında anlamlı azalmalar saptanırken işenen idrar hacminde ortalama 31,4 mL'lik bir artış saptanmıştır (26). Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi tanısı alan çocuk ve ergen hastaları kapsayan çalışmada ise propiverin tedavisi sonucu maksimum detrusor basıncında 19 cm H₂O'luk bir azalma saptanırken maksimum sistometrik kapasitede ve mesane kompliyansında anlamlı artışlar tespit edilmiştir (27). İster aşırı aktif mesane ya da idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi tanısı almış olsun ister de nörojenik detrusor aşırı aktivitesi tanısı almış olsun tüm çocuklarda propiverinin güvenle kullanılabilceği saptanmıştır. 8 hafta boyunca 10-30 mg/gün propiverin alan çocuklarda istenmeyen etki görülme oranı %23 bulunurken plaseboda bu oran %20 olmuştur (26). Beş ile on yaş arasında 171 çocuğu kapsayan bir çalışmada 3-6 ay arasında 0,8 mg/kg/gün propiverin kullanan çocukların sadece %10'unda major olmayan yan etkiye rastlanmıştır. Aynı çalışmada ortalama 3,6 yıllık takipler sonucunda ise ilacın yüksek tolerabiliteye sahip olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (27). İdiyopatik detrusor aşırı aktivitesi tanısı alan beş ile ondört yaş arasındaki çocuklarda ve nörojenik detrusor aşırı aktivitesi tanısı almış 1-18 yaş arasında çocuklarda propiverinin etkinlik olarak oksibutinine ile eşdeğer olduğu ancak tolerabilitesinin oksibutininden daha iyi olduğu ortaya konmuştur (%10,2 vs %26,5) (28,29).

Karma etkili ajanların, klasik antikolinergik ajanlardan beklenen yan etkiler dışında yan etkileri bulunmamaktadır. On sekiz yaş üzeri erişkin AAM hastalarında, AAM ile birlikte kardiyovasküler olay gözlenme sıklığı %47 olarak bulunmuştur (30). Dorschner ve ark. (31) çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmasında 98 yaşlı hastada etkinlik ve güvenilirlik araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda plasebodan farklı bir kardiyak yan etkinin hastalar üzerinde izlenmediği belirlenmiştir. Propiverin ile plasebo arasında kalp hızı, PQ aralığı, QRS aralığı, QT aralığı ya da sıklığı - düzeltilmiş QT aralığı ile ilgili bir farklılık yoktur (32).

Özellikle demans/hafif kognitif bozukluk ve/veya parkinson hastalığı olan ve ortalama yaşı 71 (±8,2) olan hastalarda, AAM tedavisi için propiverin 10-30 mg uygulaması ile alzheimer hastalığı dahil ağır demanslı, ortalama yaşı 82 (±4,5) olan 14 bakım evi hastasında da, propiverin 20 mg tedavisi ile propiverinin, nörolojik bozukluğu olan AAM hastalarında güvenle kullanılabilceği ve propiverin tedavisi ile kognitif, mental ve motor fonksiyonların olumsuz yönde etkilenme olmadığı ortaya konmuştur (33). Yetmiş yaşından büyük, 201 hastayı kapsayan bir çalışmada 12 hafta boyunca günlük 30 mg propiverin kullanan hastalarda yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeler saptanırken daha önceden hafif kognitif fonksiyon bozukluğu tanısı alan hastalar da dahil olmak üzere kognitif semptomlarda bir değişkenlik gözlenmemiştir (34).

Sonuç

Antikolinergik ilaçların klinik olarak birbirine karşı üstünlükleri gösterilememesine rağmen karma etkili ilaçlar başta çocuklarda olmak üzere uzun bir zamandan beri AAM tedavisinde etkin ve güvenli şekilde kullanılmaktadır. Karma etkili ilaçların klasik antikolinergiklerden farklı etkin mekanizmalara sahip olması tedavi seçenekleri arasında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir özelliktir.

Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, FallM, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78. [CrossRef]
2. Zmrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, Acar CI, Alkis O, Coban K, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. *Int J Urol* 2014; 21: 1027-33. [CrossRef]
3. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacologic management of lower urinary tract storage and emptying failure. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 1967-2002. [CrossRef]
4. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003; 43: 1-5. [CrossRef]

5. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Cur Opin Urol* 2009; 19: 380-94. [\[CrossRef\]](#)
6. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 387-400. [\[CrossRef\]](#)
7. Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the Lower Urinary Tract and Management of Overactive Bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006; 7: 146-57.
8. Frazier EP, Peters SLM, Braverman AS, Ruggieri MR Sr, Michel MC. Signal transduction underlying control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and β -adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377: 449-62. [\[CrossRef\]](#)
9. Eglén RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996; 15: 531-65.
10. Zar A, Iravani MM, Luheshi H. Effect of nifedipine on the contractile responses of the isolated rat bladder. *J Urol* 1990; 143: 835-9.
11. Morimura K, Yamamura H, Ohya S, Imaizumi Y. Voltage dependent Ca^{2+} channel block by openers of intermediate and small conductance Ca^{2+} activated K^{+} channels in urinary bladder smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 237-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Kaneko S, Nakano D, Ohara M, Nishimori T. Effects of propiverine hydrochloride (propiverine) on isolated rat and dog urinary bladder. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1999; 113: 145-56. [\[CrossRef\]](#)
13. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253-308.
14. Zhu HL, Brain KL, Aishima M, Shibata A, Young JS, Sueishi K, et al. Actions of two main metabolites of propiverine (M-1 and M-2) on voltage-dependent L-type Ca^{2+} currents and Ca^{2+} transients in murine urinary bladder myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 118-27. [\[CrossRef\]](#)
15. Alloussi S, Schönberger B, Mürtz G, Schubert G, Siegert J. Behandlung des urge syndroms mit propiverin in der therapeutischen praxis: Wirksamkeit und Verträglichkeit bei 4390 patienten. *Urologie B2000*; 40: 367-73.
16. Zhu HL, Brain KL, Aishima M, Shibata A, Young JS, Sueishi K, et al. Actions of two main metabolites of propiverine (M-1 and M-2) on voltage-dependent L-type Ca^{2+} currents and Ca^{2+} transients in murine urinary bladder myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 118-27. [\[CrossRef\]](#)
17. Yamada S, Ito Y, Taki Y, Seki M, Nanri M, Yamashita F, et al. The N-oxide metabolite contributes to bladder selectivity resulting from oral propiverine: muscarinic receptor binding and pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1314-21. [\[CrossRef\]](#)
18. Uchida S, Kurosawa S, Fujino Oki T, Kato Y, Nanri M, Yoshida K, et al. Binding activities by propiverine and its N-oxide metabolites of L-type calcium channel antagonist receptors in the rat bladder and brain. *Life Sci* 2007; 80: 2454-60. [\[CrossRef\]](#)
19. Wuest M, Witte LP, Michel-Reher MB, Propping S, Braeter M, Strugala GJ, et al. The muscarinic receptor antagonist propiverine exhibits $\alpha(1)$ -adrenoceptor antagonism in human prostate and porcine trigonum. *World J Urol* 2011; 29: 149-55. [\[CrossRef\]](#)
20. Moon HS, Lee JW, Park SY, Son YW, Kim YT. Oxybutynin and propiverine suppress adenosine triphosphate-induced bladder overactivity other than through antimuscarinic mechanisms. *Urology* 2010; 76: 509.e8-12. [\[CrossRef\]](#)
21. Gotoh M, Yokoyama O, Nishizawa O, Japanese Propiverine Study Group. Propiverine hydrochloride in Japanese patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Urol* 2011; 18: 365-73. [\[CrossRef\]](#)
22. Lee K-S, Lee HW, Choo M-S, et al. Urinary urgency outcomes after propiverine treatment for an overactive bladder: the propiverine study on overactive bladder including urgency data. *BJU Int* 2010; 105: 1565-70. [\[CrossRef\]](#)
23. Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R, Wehnert J, Dreikorn K. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 1999; 37: 196-200. [\[CrossRef\]](#)
24. Takayasu H, Ueno A, Tsuchida S. Clinical evaluation of propiverine hydrochloride (P4) against pollakisuria and urinary incontinence: a multicenter, placebo-controlled double-blind study (in Japanese) *Prog Med* 1990; 153: 459-71.
25. Leng J, Liao L, Wan B, Du C, Li W, Xie K, et al. Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine ER 30 mg inpatients with overactive bladder. *BJU Int* 2016 Apr 18. doi: 10.1111/bju.13500. (Epub ahead of print) [\[CrossRef\]](#)
26. Marshall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, Stehr M, Radmayr C, Sillén U, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55: 729-36. [\[CrossRef\]](#)
27. Schulte-Baukloh H, Mürtz G, Heine G, Austin P, Miller K, Michael T, et al. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: results of a prospective long-term study. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 386-92. [\[CrossRef\]](#)
28. Alloussi S, Mürtz G, Braun R, Gerhardt U, Heinrich M, Hellmis E, et al. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in comparison to oxybutynin in children with urge incontinence due to overactive bladder: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2010; 106: 550-6. [\[CrossRef\]](#)
29. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, Domurath B, Henne T, Körner I, et al. Propiverine vs. oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2009; 103: 776-81. [\[CrossRef\]](#)
30. Andersson KE, Olshansky B. Treating patients with overactive bladder syndrome with antimuscarinics: heart rate considerations; *BJU Int* 2007; 100: 1007-14. [\[CrossRef\]](#)
31. Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, Halaska M, Schubert G, Mürtz G, et al. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 2000; 37: 702-8. [\[CrossRef\]](#)
32. Donath F, Braeter M, Feustel C. The influence of propiverine hydrochloride on cardiac repolarization in healthy women and cardiac male patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 353-65. [\[CrossRef\]](#)
33. Uchiyama T, Sakakibara R, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Yamanishi T, Hattori T. The effects of anti-cholinergic drugs for overactive bladder on cognitive impairment, mental dysfunction and motor dysfunction in patients with neurological disease. *International Continence Society*, 2005.
34. Oelke M, Murgas S, Schneider T, Hessdorfer E. Influence of propiverine ER 30 mg once daily on cognitive function in elderly female and male patients with overactive bladder: a non-interventional study to assess real life data. *Annual Meeting of the ICS, Barcelona, Spain, 2013.*