

Diagnostyka i leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego

Diagnostic and treatment of overactive bladder

Nowara Adam, Witek Andrzej, Wilk Krzysztof

Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB) charakteryzuje się obecnością parć nagłych, częstomoczu, nykturii oraz nietrzymania moczu z parć nagłych przy braku lokalnych czynników mogących tłumaczyć występowanie powyższych dolegliwości. Objawy te w znaczący sposób wpływają na jakość życia milionów ludzi na całym świecie.

Diagnostyka oparta na wywiadzie, badaniu klinicznym oraz badaniach dodatkowych umożliwia postawienie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia w większości przypadków, bez konieczności wykonywania badania urodynamicznego. Postępowanie terapeutyczne w przypadku zespołu pęcherza nadreaktywnego obejmuje terapię behawioralną, leczenie farmakologiczne oraz postępowanie chirurgiczne.

Artykuł jest przeglądem aktualnych informacji dotyczących diagnostyki oraz sposobów leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Słowa kluczowe: **pęcherz moczowy nadreaktywny – etiopatogeneza /
/ pęcherz moczowy nadreaktywny – diagnostyka / nietrzymanie moczu /**

Abstract

The overactive bladder (OAB) is characterized by symptoms of frequency, urgency, nocturia, and urge incontinence, substantially affecting the quality of life of millions of people throughout the world. Diagnosis of OAB made on patient history, physical examination, and clinical tests can be used as the basis for treatment in most cases.

In cases where there is uncertainty regarding the diagnosis, urodynamic assessment should be carried out. Treatment of OAB includes behavioral therapy, pharmacology and, in some cases, surgery.

This article reviews current findings regarding diagnostics and treatment of the overactive bladder.

Key words: **urinary incontinence – epidemiology and pathogenesis / urination disorders /
/ urinary bladder / neurogenic – etiology / pathology and diagnosis /**

Adres do korespondencji:

Adam Nowara
Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Matejki 14
e-mail: awitek@slam.katowice.pl

Otrzymano: 04.09.2006
Zaakceptowano do druku: 10.04.2007

W praktyce klinicznej rozpoznanie empiryczne postawione na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania ogólnego moczu i badań dodatkowych jest najczęściej wystarczające do rozpoczęcia leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB – *overactive bladder*).

Nieodłącznym narzędziem diagnostycznym OAB jest dzienniczek mikcji, w którym pacjentka szczegółowo opisuje ilość wypitych płynów, liczbę mikcji, utratę moczu, a także ilość moczu przypadającą na mikcję [1, 2]. Wypełnianie dzienniczka mikcji jest czynnością prostą, nie wymagającą żadnego dodatkowego oprzyrządowania. Konieczne jest również wykonanie innych badań diagnostycznych umożliwiających wykrycie organicznych patologii mogących imitować OAB.

W wybranych przypadkach np. w razie braku poprawy po leczeniu zachowawczym, przy współistniejących zaburzeniach fazy gromadzenia moczu i fazy opróżniania pęcherza moczowego lub przed planowanym leczeniem zabiegowym wskazane jest wykonanie badania urodynamicznego, które choć nie jest wymagane do postawienia rozpoznania to może je ułatwić.

Nietrzymanie moczu z parć nagłych zawsze należy różnicować z wysiłkowym nietrzymaniem moczu co zwykle jest dość prostym zadaniem. W rozpoznaniu należy również uwzględnić możliwość współistnienia objawów wysiłkowego nietrzymania moczu. W takich przypadkach rozpoznajemy mieszane nietrzymanie moczu.

Istnieje wiele możliwości terapeutycznych w przypadku OAB. Są to: metody behawioralne, leki przeciwmuskarynowe i rozkurczowe, przeciwdziałające skurczom wypieracza, neurotoksyny, zabiegi chirurgiczne zwiększające objętość pęcherza moczowego oraz stymulatory pozwalające kontrolować czynność pęcherza moczowego.

Terapia behawioralna obejmuje modyfikacje stylu życia polegające na ograniczeniu wagi, stosowaniu optymalnej ilości płynów, rzuceniu palenia tytoniu oraz unikaniu produktów żywnościowych drażniących pęcherz moczowy. Do tych ostatnich, obok ostrych przypraw należą: kawa, pomidory, napoje gazowane, alkohol, owoce cytrusowe, aspartam, cukier, miód i nabiał. Wiele pacjentek ogranicza ilość spożywanych płynów poniżej 1500ml w ciągu doby skutkiem czego nadmiernie zagęszczony mocz drażni chemoreceptory pęcherza moczowego. W efekcie pacjentka nie uzyskuje zamierzonego celu w postaci ograniczenia parć nagłych lecz wręcz przeciwnie nasilenie dolegliwości. Optymalna ilość spożywanych płynów mieści się między 1500ml a 2400ml na dobę [3, 4].

Wskazane jest jednak ograniczenie płynów na noc. Przesunięcie spożycia płynów na godzinny poranne i popołudniowe oraz ich limitowanie po godzinie osiemnastej zmniejsza częstość epizodów nykturii [5].

Kolejnym elementem terapii behawioralnej jest trening mięśni dna miednicy. Aby mógł być skuteczny pacjentka musi nauczyć się właściwie lokalizować i używać tych mięśni. Służy temu wiele technik bio-feedbacku, najlepiej jednak sprawdza się technika prowadzona w oparciu o palpację mięśni dna miednicy przez rehabilitanta i wydawanie poleceń głosowych [6, 7, 8]. Ograniczeniem tej techniki jest niewielka dostępność i liczba rehabilitantów zajmujących się problemem nietrzymania moczu w stosunku do rozpowszechnienia choroby.

Randomizowane badania kliniczne dostarczyły dowodów na efektywność treningu mięśni dna miednicy zarówno w przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu jak i OAB [9, 10, 11, 12, 13]. Dodatkową korzyścią wynikającą z treningu mięśni dna miednicy jest uzmysłowienie pacjentkom usytuowania tych mięśni oraz możliwości ich świadomego użycia. Jest to ważne w momencie wystąpienia parcia naglącego, kiedy to 3-4 szybkie skurcze mięśni dna miednicy umożliwią zahamowanie skurczu wypieracza.

Ponieważ parcie naglące to objaw zespołu pęcherza nadreaktywnego, którego typową cechą jest skrócenie czasu jaki upływa od otrzymania sygnału o potrzebie oddania moczu do momentu, kiedy mikcja jest nieunikniona, dlatego ważne jest wytłumaczenie pacjentce funkcjonowania pęcherza moczowego w normalnych warunkach, kiedy to pierwszy sygnał o potrzebie oddania moczu wysyłany jest przy wypełnieniu pęcherza mniej więcej do połowy [14, 15]. Te informacje ułatwiają skuteczne zastosowanie treningu pęcherza moczowego prowadzonego w oparciu o dzienniczek mikcji. Po ustaleniu średniej przerwy między mikcjami wydłuża się ją stopniowo o 15-30min. Każdorazowa adaptacja do wydłużonego okresu zajmuje około 7 dni. Celem jest uzyskanie 3-4 godzinnych odstępów pomiędzy mikcjami [14, 15]. Trening pęcherza moczowego jest metodą terapii pozbawioną działań niekorzystnych, a jej skuteczność potwierdzona została w randomizowanych badaniach klinicznych [16, 17, 18]. Skuteczność terapii behawioralnej nie tylko jest większa niż placebo ale może być skuteczniejsza niż farmakoterapia [19].

W leczeniu OAB często stosowaną metodą o udowodnionej skuteczności jest elektrostymulacja. Zaobserwowano, że pobudzenie nerwów współczulnych hamuje skurcz wypieracza, przeciwnie działa natomiast pobudzenie nerwów przywspółczulnych. Najczęściej stosowana jest stymulacja przezpochwowa prądem o niskiej częstotliwości 5-10Hz. Niestety poprawa może wystąpić dopiero po 24 miesiącach codziennego stosowania. Dobre efekty uzyskuje się przy stosowaniu małoinwazyjnych technik elektrostymulacji, takich jak np. stymulacja nerwu strzałkowego i przezskórna stymulacja mięśni uda [20, 21, 22].

Elektrostymulacja nerwów krzyżowych i korzeni rdzeniowych w odcinku krzyżowym prowadzi do ustąpienia epizodów gubienia moczu nawet u 50% poddanych zabiegowi pacjentów. Zabieg polega na wprowadzeniu elektrody do korzeni nerwów krzyżowych albo przez naturalne otwory kości krzyżowej (SNS – *sacral nerve stimulation*) albo po uprzedniej laminektomii. Wskazaniem do stosowania SNS są przypadki OAB odporne na konwencjonalne leczenie behawioralne i farmakologiczne. Skuteczność SNS w przypadku nietrzymania moczu z parcia szacuje się na poziomie 76-85% [23, 24]. W przypadkach OAB bez epizodów gubienia moczu poprawę obserwowano u 56% badanych [25].

Chociaż najmniej inwazyjną jest stymulacja przezskórna nerwów krzyżowych, to jednak skuteczność tej metody jest niższa.

Najbardziej rozpowszechnionym leczeniem OAB jest farmakoterapia. Zasadniczą grupą są leki działające przez blokowanie receptorów muskarynowych. Jednym z najstarszych jest oxybutynina stosowana od lat siedemdziesiątych. Nie jest to jednak lek o wybiórczej aktywności cholinolitycznej.

Diagnostyka i leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Bezpośrednio oddziałuje na mięsień wypieracz powodując jego relaksację oraz działa miejscowo znieczulająco. Prawdopodobnie ta ostatnia właściwość nie ma żadnego znaczenia przy doustnej drodze podania leku może mieć jednak znaczenie podczas podania dopęcherzowego. Główne działanie oxybutynina wywiera przez receptory M3 zlokalizowane zarówno w pęcherzu moczowym jak i śliniankach [26, 27], stąd też efekt uboczny jej działania w postaci suchości w jamie ustnej. Okres półtrwania oxybutyniny jest krótki i wynosi zaledwie dwie godziny, co powoduje znaczną fluktuację stężeń leku oraz jego aktywnego metabolitu N-desetyloxybutyniny [28, 29, 30].

Lepiej tolerowaną formą leku jest preparat o kontrolowanym uwalnianiu zapewniający bardziej stabilne stężenia i rzadsze występowanie działań niepożądanych [31]. W analizie 15 prac oceniających skuteczność oxybutyniny wykazano średnią jest skuteczność w przypadku nietrzymania moczu – 52% i w przypadku częstomoczu – 33%. Średnia częstość działań niepożądanych wyniosła aż 70% [32]. Głównie są one efektem cholinolitycznego działania leku. Należą do nich: suchość w jamie ustnej, zaparcia, senność i zamglone widzenie będące skutkiem zaburzeń akomodacji.

Nowszym produktem jest tolterodyna, cholinolityk nie mający swoistego działania na podtypy receptorów muskarynowych, charakteryzuje się bardziej wybiórczym działaniem narządowym hamując aktywność ślinianek w znacznie mniejszym stopniu niż aktywność pęcherza moczowego [33]. Wchłania się łatwo z przewodu pokarmowego jednak dzięki niskiej lipofilności trudno przechodzi do OUN nie wpływając przez to na ograniczenie funkcji poznawczych [34, 35]. Czas półtrwania leku wynosi 2-3 godziny, ale klinicznie działanie leku utrzymuje się dłużej niż wynikałoby to z farmakokinetyki. Wyjaśnieniem tej sprzeczności jest główny metabolit tolterodyny hamujący aktywność receptorów muskarynowych, którego okres półtrwania również wynosi 2-3 godziny [37, 38].

Hay-Smith i wsp. [36] w 2005 roku przeprowadzili analizę 49 prac porównujących siłę działania tolterodyny i oxybutyniny i różnych dawek tego samego leku. Przegląd objął wyłącznie randomizowane badania przeprowadzone u dorosłych chorujących na zespół pęcherza nadreaktywnego. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w działaniu obu leków, w postaci preparatów doustnych o krótkim czasie działania, na zmniejszanie liczby epizodów nietrzymania moczu z parć naglących oraz częstości mikcji w ciągu doby. Zaobserwowano jednak mniejszą liczbę rezygnacji z leczenia z powodu występowania objawów ubocznych oraz mniejszą częstość epizodów suchości w jamie ustnej w przypadku tolterodyny. Podobnie jest w przypadku preparatów o przedłużonym działaniu. Nie wykazano różnic pomiędzy tolterodyną o przedłużonym działaniu a oxybutyniną stosowaną przezskórnie, chociaż kilka osób zrezygnowało z leczenia tą ostatnią z powodu podrażnień skóry.

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu OAB jest darifenacyna będąca selektywnym względem receptorów M3 lekiem cholinolitycznym. Dzięki temu wywiera mniejszy wpływ na ślinianki, czynność serca oraz rzadziej powoduje zaburzenia akomodacji [39, 40, 41]. Wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą opublikowane w 2005 roku objęło 1059 osób dorosłych, z tego 85% kobiet, którym podawano darifenacynę w dawkach 7,5mg i 15mg [42].

Badanie wykazało zależne od dawki zmniejszenie częstości epizodów nietrzymania moczu dla dawki 7,5mg i 15mg odpowiednio o 68,4% i 76,8%. Znamienneму zmniejszeniu uległa również częstość mikcji oraz parć naglących. Terapię przerwało 0,6% pacjentów stosujących dawkę 7,5mg i 2,1% przy dawce 15mg. Dla porównania z powodu objawów niepożądanych terapii nie kontynuowało 0,3% zażywających placebo. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy był dla obu dawek porównywalny z placebo [42].

Nowym lekiem cholinolitycznym dostępnym od sierpnia 2005 roku na polskim rynku farmaceutycznym jest solifenacyna. Badania Chapple i wsp. [43] określiły skuteczność solifenacyny w przypadkach nykturii, nietrzymania moczu z parć naglących, częstomoczu oraz parć naglących jako statystycznie znamienne w porównaniu z placebo. Suchość w ustach wystąpiła u 7,7% badanych przy dawce 5mg i u 23% stosujących 10mg [44]. W porównaniu z tolterodyną, solifenacyna charakteryzuje się większą skutecznością w redukowaniu ilości epizodów parcia naglącego, nietrzymania moczu, zmniejszenia liczby stosowanych wkładek oraz zwiększenia objętości moczu na mikcję [45].

W leczeniu OAB potwierdzono również skuteczność leków, takich jak: blokery kanałów wapniowych i potasowych, jednak nie weszły one do powszechnego użycia [46, 47].

Podobna sytuacja dotyczy leków α -adrenolitycznych, których skuteczność w leczeniu OAB potwierdzono w badaniach klinicznych, jednak mogą one prowadzić do rozwoju wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet [48, 49].

Grupą leków, z którą wiąże się obecnie duże nadzieje na przyszłość są neurotoksyny. Należą tu: kapsaicyna, resiniferotoksyna i toksyna botulinowa, dla których istnieje już bogata literatura przedmiotu [50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

Z teoretycznego punktu widzenia również inne neurotoksyny jak: toksyna tężcowa, toksyny mamba zielonej, atraktoksyna i brewetoksyna produkowane przez pająki ptaszniaki, czy bungarotoksyna wytwarzana przez węże malajskie mogą być użyteczne w leczeniu OAB.

Kapsaicyna wywiera swoje działanie poprzez receptory waniloidowe, których pobudzenie powoduje napływ jonów wapnia do cytoplazmy, aktywację komórek tucznych, kinazy proteinowej C, NADH-oxydoreduktazy oraz czynnika transkrypcji jądrowej Bkq1. Skutkiem tej aktywności jest przejściowe pobudzenie aferentnych włókien typu C z następującą neuropiliacją i porażeniem czucia [60, 61].

Również za pośrednictwem receptorów waniloidowych rozwija swoje działanie resiniferotoksyna- diterpen wyekstrahowany z rośliny *Euphorbia resinifera*. Jego działanie jest 1000 razy silniejsze niż kapsaicyny i pozbawione właściwości pobudzających włókna nerwowe. Wykazano skuteczność wlewk dopęcherzowych 50nM roztworu resiniferotoksyny u 30% chorych z OAB opornych na leczenie cholinolitykami [62]. Działanie leku utrzymuje się od około 4 tygodni do 90 dni [63, 64].

Inny niż resiniferatoksyny i kapsaicyny jest mechanizm działania toksyny botulinowej wytwarzanej przez *Clostridium botulinum*. Substancja ta działa na płytkę nerwowo-mięśniową, łącząc się z błoną presynaptyczną jest następnie transportowana do wnętrza zakończenia nerwowego, gdzie na drodze

enzymatycznej uniemożliwia uwalnianie acetylocholin i innych neurotransmiterów z zakończeń nerwowych. Proces ten nazywany jest denerwacją. Po około siedmiu dniach rozpoczyna się proces reinerwacji na skutek którego powstaje odmienne niż w warunkach fizjologii unerwienie. Jest również prawdopodobne, że zahamowanie uwalniania neurotransmiterów w nerwach czuciowych odpowiedzialne jest za działanie terapeutyczne toksyny botulinowej. U zwierząt doświadczalnych po podaniu toksyny botulinowej wykazano hamowanie uwalniania ATP z *urotelium* oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny, glutaminianu i substancji P z neuronów czuciowych pęcherza moczowego [65, 66, 67, 68].

Ponadto w biopsjach ludzkiego pęcherza moczowego stwierdzono zmniejszenie liczby receptorów czuciowych P2X i TRPV1 w przestrzeni podurotelialnej w przypadkach leczonych wcześniej toksyną botulinową [69]. Leczenie botuliną zmniejsza, prawdopodobnie w wyniku obniżonego uwalniania acetylocholin i innych neurotransmiterów, ilość NGF (*nerve growth factor*) w pęcherzu moczowym [75].

NGF pełni kluczową rolę w zapewnieniu prawidłowej funkcji aferentnych włókien C. Przedstawione dane sugerują, że toksyna botulinowa wywiera swoje działanie zarówno poprzez wpływ na nerwy ruchowe jak i czuciowe. Zidentyfikowano 7 serotypów toksyny botulinowej (A,B,C,D,E,F i G) [70].

W medycynie zastosowanie znalazły przede wszystkim typ A i B. Typ A dostępny jest komercyjnie jako Botox w ampułkach po 100j. lub Dysport w ampułkach zawierających 500j. Chociaż oba preparaty zawierają typ A toksyny to należy pamiętać, że pozyskiwane są z innych szczepów bakterii, posiadają inną masę cząsteczkową i otrzymywane są na drodze zupełnie innych procesów produkcyjnych. W leczeniu OAB Botox stosowany jest po rozpuszczeniu w roztworze soli fizjologicznej najczęściej w dawce 200-300j. w stężeniu 100j./10ml. Publikacji dotyczących stosowania preparatu Dysport jest mniej. Podawane dopęcherzowo dawki mieszczą się w zakresie 750j. do 1000j. rozpuszczonych w 5 do 30ml soli fizjologicznej. Toksyna botulinowa podawana jest najczęściej bezpośrednio do mięśnia wypieracza. Ilość iniekcji waha się od 10 do 50 razy, jednak większość autorów wykonuje zwykle od 20 do 30 nakłuć. Typ B toksyny botulinowej stosowano w dawce 5000j. po rozpuszczeniu w 20ml soli fizjologicznej [71]. Szacuje się, że skuteczność toksyny botulinowej w terapii OAB opornego na farmakoterapię sięga aż 80% [72, 73].

W sytuacjach kiedy opisane dotychczas metody postępowania nie przynoszą poprawy możliwe jest zastosowanie chirurgicznych technik terapii, do których należą m.in. enterocystoplastyka i autoaugmentacja. Obie metody są stosowane wyłącznie jako leczenie „ostatniej szansy” ze względu na duże ryzyko powikłań. Ideą autoaugmentacji jest szerokie odpreparowanie mięśnia wypieracza od błony śluzowej pęcherza co pozwala na zwiększenie jego objętości. Minusem tej metody jest stosunkowo trudna technika chirurgiczna oraz ryzyko zalegania moczu po mikcji, a także występujące z czasem zwłóknienie doprowadzające ponownie do zmniejszenia objętości pęcherza moczowego.

Wykonanie enteroplastyki wymaga rozległego rozcięcia ścian pęcherza moczowego od cewki moczowej aż do ujścia moczowodów na dwie części pomiędzy które wszywany jest zdetubularyzowany uszypułowany segment jelita.

Efektem niepożądanym tego rodzaju leczenia jest potrzeba samocewnikowania dotycząca 15-85% pacjentów [74].

Nawracające infekcje występują u 30% leczonych. Nie bez znaczenia jest również większe ryzyko kamicy pęcherza oraz nowotworów wywodzących się z wszczepionego jelita.

Zespół pęcherza nadreaktywnego jest często występującą jednostką chorobową, choć wydaje się, że w naszym kraju zbyt rzadko rozpoznawaną. Nasilenie objawów bywa różne tak jak i odpowiedź na zaproponowane leczenie. W większości przypadków postawienie rozpoznania i rozpoczęcie skutecznego leczenia nie wymaga wysublimowanych metod diagnostycznych i inwazyjnych sposobów leczenia.

Piśmiennictwo

1. Rovner E, Gomes C, Trigo-Rocha F, [et al.]. Evaluation and treatment of the overactive bladder. *Rev Hosp Clin Fac Med. Sao Paulo.* 2002, 57, 39-48.
2. Sampselle C. Teaching women to use a voiding diary. *Am J Nurs.* 2003, 103, 62-64.
3. Newman D, Giovannini D. The overactive bladder: a nursing perspective. *Am J Nurs.* 2002, 102, 36-45.
4. Newman, D. Managing and treating urinary incontinence. Baltimore: *Health Professions Press*, 2002.
5. Cannon T, Chancellor M. Pharmacotherapy of the overactive bladder and advances in drug delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 2002, 45, 205-217.
6. Burgio K, Goode P, Locher J. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002, 288, 2293-2299.
7. Burgio K. Influence of behavior modification on overactive bladder. *Urology.* 2002, 60, 5, suppl 1, 72-76.
8. Payne C. Behavioral therapy for overactive bladder. *Urology.* 2000, 55, 5A suppl, 3-6.
9. Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomized controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ.* 1999, 318, 487-493.
10. Burgio K, Locher J, Goode P. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized, controlled trial. *JAMA.* 1998, 280, 1995-2000.
11. Nygaard I, Kreder K, Lepic M, [et al.]. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174, 120-125.
12. Pages I, Jahr S, Schaufele M, [et al.]. Comparative analysis of biofeedback and physical therapy for treatment of urinary stress incontinence in women. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001, 80, 494-502.
13. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, [et al.]. Randomized, double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity. *Urology.* 2000, 55, 353-357.
14. Sampselle C. Behavioral intervention for urinary incontinence in women: evidence for practice. *J Midwifery Women's Health.* 2000, 45, 94-103.
15. Sampselle C. Behavioral interventions in young and middle-age women: simple interventions to combat a complex problem. *Am J Nurs.* 2003, suppl, 9-19.
16. Jarvis G, Millar D. Controlled trial of bladder drill for detrusor instability. *Br Med J.* 1980, 281, 1322-1323.
17. Jarvis G. A controlled trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. *Br J Urol.* 1981, 53, 565-566.
18. Lagro-Janssen A, Debruyne F, Smits A, [et al.]. The effects of treatment of urinary incontinence in general practice. *Fam Pract.* 1992, 9, 284-289.
19. Burgio K, Locher J, Goode P. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998, 280, 1995-2000.
20. Amarenco G, Ismael S, Even-Schneider A, [et al.]. Urodynamic effect of acute transcuteaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol.* 2003, 169, 2210-2215.
21. Okada N, Igawa Y, Ogawa A, [et al.]. Transcuteaneous electrical stimulation of tight muscles in the treatment of detrusor overactivity. *Br J Urol.* 1998, 81, 560-564.
22. Vandoninck V, Van-Balken M, Finazzi-Agro E, [et al.]. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urge incontinence. *NeuroUrol Urodyn.* 2003, 22, 17-23.
23. Schmidt R, Jonas U, Oleson K, [et al.]. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol.* 1999, 162, 352-357.
24. Weil E, Ruiz-Cerda J, Eerdmans P, [et al.]. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2000, 37, 161-171.

Diagnostyka i leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego.

25. Gilbert A, Antane M, Argentieri T, [et al.]. Design and SAR of novel potassium channel openers targeted for urge urinary incontinence. 2. Selective and potent benzylamino cyclobutenediones. *J Med Chem.* 2000, 43, 1203-1214.
26. Nilvebrant L, Sparf B. Dicyclomine, benzhexol and oxybutynin distinguish between subclasses of muscarinic binding sites. *Eur J Pharmacol.* 1986, 123, 133-143.
27. Norhona-Blob L, Kachur, J. Enantiomers of oxybutynin: in vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991, 256, 562-567.
28. Douchamps J, Derenne F, Stockis A. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988, 35, 515-520.
29. Hughes K, Lang J, Lazare R, [et al.]. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica.* 1992, 22, 859-869.
30. Waldeck K, Larsson B, Andersson K. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol* 1997, 157,1093.
31. Anderson R, Mobley D, Blank B. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol.* 1999,161,1809-1812.
32. Thuroff J, Chartier-Kastler E, Corcus J, [et al.]. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *J Urol.* 1998, 54, Suppl 1,548, 249.
33. Nilvebrant L, Andersson K, Gillberg P, [et al.]. Tolterodine - a new bladder selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol.* 1997, 327, 195-207.
34. Chapple C, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, [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. *J Eur Urol.* 2005, 48, 464-470.
35. Clemett D, Jarvis B. Tolterodine a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging.* 2001, 18, 277-304.
36. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, [et al.]. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, 3, CD005429.
37. Brynne N, Dalen P, Alvan G. Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther.* 1998, 63, 529-539.
38. Brynne N, Stahl M, Hallen B, [et al.]. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997, 35, 287-295.
39. Choppin A, Eglen R. Pharmacological characterization of muscarinic receptors in mouse isolated urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2001, 133,1035-1040.
40. Eglen R, Nahorski S. The muscarinic M(5) receptor: a silent or emerging subtype? *Br J Pharmacol.* 2000, 130, 13-21.
41. Pavia J, de Ceballos M, Sanchez de la Cuesta F. Alzheimer's disease: relationship between muscarinic cholinergic receptors, beta-amyloid and tau proteins. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998, 12, 473-481.
42. Chapple C, Rechberger T, Al-Shukri S, [et al.]. YM-905 Study Group. Randomized, double blind placebo- and tolterodine- controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int.* 2004, 93, 3003-3310.
43. Chapple C, Steers W, Norton P, [et al.]. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int.* 2005, 95, 993-1001.
44. Cardozo L, Lisek M, Millard R, [et al.]. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004, 172, 1919-1924.
45. Chapple C. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology.* 2000, 55, 5A suppl, 33-46.
46. Andersson K. New pharmacological targets for the treatment of the overactive bladder: an update. *Urology.* 2004, 63,3, suppl 1, 32-41.
47. Gilbert A, Antane M, Argentieri T, [et al.]. Design and SAR of novel potassium channel openers targeted for urge urinary incontinence. 2. Selective and potent benzylamino cyclobutenediones. *J Med Chem.* 2000, 43, 1203.
48. Dwyer P, Teele J. Prazosin: a neglected cause of genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol.* 1992, 79, 117-121.
49. Jollys J, Wilson J. Does sexual equality extend to urinary symptoms? *NeuroUrol Urodyn.* 1993, 12, 391.
50. Andersson K, Appell R, Cardozo L, [et al.]. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int.* 1999, 84, 923-947.
51. Birder L, Kanai A, de Groat W, [et al.]. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001, 98, 13396-13401.
52. Birder L, Nakamura Y, Kiss S, [et al.]. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci.* 2002, 5, 856-860.
53. Morrisroe S, Chancellor M. Botulinum toxin a in the treatment of neurogenic and idiopathic urinary incontinence. *Rev Urol.* 2007, 9, 44-45.
54. Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Urology.* 2002, 59, 5, suppl 1, 51-60.
55. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol.* 2003, 44, 165-174.
56. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injection for intractable bladder overactivity. *Eur Urol.* 2002, A526, Suppl 1, 134.
57. Rapp D, Lucioni A, Katz E[et al.]. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology.* 2004, 63, 1071-1075.
58. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G[et al.]. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for neurogenic incontinence. *Eur Urol.* 2004, 45, 510-515.
59. Silva C, Ribeiro M, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol.* 2002, 168, 575-579.
60. Andersson K, Persson K. The L-arginine/nitric oxide pathway and non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the lower urinary tract. *Gen Pharmacol.* 1993, 24, 833-839.
61. Andersson K, Wein A. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004, 56, 581-631.
62. Palma P, Thiel M, Riccetto C, [et al.]. Resiniferatoxin for detrusor instability refractory to anticholinergics. *Jr Int Braz J Urol.* 2004, 30, 53-58.
63. Lazzari M, Beneforti P, Turini D. Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin in humans: preliminary results in stable and unstable detrusor. *J Urol.* 1997, 158, 2093-2096.
64. Cruz F, Silva C. Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: contemporary update. *Curr Opin Urol.* 2004, 14, 329-334.
65. Durham P, Cady R, Cady R. Regulation on calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache.* 2004, 44, 35-42.
66. MacKenzie I, Burnstock G, Dolly J. The effects of purified botulinum neurotoxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic, atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission. *Neuroscience.* 1982, 7, 997-1006.
67. Rapp D, Turk K, Bales G, [et al.]. Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol.* 2006, 175, 1138-1142.
68. Smith C, Franks M, McNeil B, [et al.]. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol.* 2003, 169, 1896-1900.
69. Birder L, Kanai A, de Groat W, [et al.]. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001, 98, 13396-13401.
70. Simpson L. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxoid. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1986, 26, 427-453.
71. Nitti V. Botulinum toxin for the treatment of idiopathic and neurogenic overactive bladder: state of art. *Rev Urol.* 2006, 8, 198-208.
72. Schurch B. The role of botulinum toxin in neurourology. *Drugs Today.* 2004, 40, 205-212.
73. Smith C, Chancellor M. Emerging role of botulinum toxin in management of voiding dysfunction. *J Urol.* 2004, 171, 2128-2137.
74. Abrams P, Artibani W, Cardozo L,[et al.]. Clinical manual of incontinence in women. *Health Publications.* 2005.
75. Giannantoni A, Di Stasi S, Nardicchi V, [et al.]. Botulinum- A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2006, 175, 2341-2344.