

Aşırı Aktif Mesane I The Overactive Bladder

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde İntravezikal Uygulamalar, Kombinasyon Tedavileri ve Yeni Ajanlar

Intravesical Drugs, Combination Treatments and New Agents for the Treatment of Overactive Bladder

Polat Türker¹, Selçuk Yücel²¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ²Akdeniz Üniversitesi Üroloji Tıp Fakültesi, Anabilim Dalı, Antalya

Özet I Abstract

Aşırı aktif mesane (AAM), hastaların yaşam kalitesi ve sosyal hayatını oldukça olumsuz etkilemektedir. Oral antimuskarinik ilaçlar ile uygulanan primer standart tedavi bazı hastalar için yetersiz kalmakta veya yan etkileri sebebi ile hastalar tedaviye devam etmemektedirler. Bu ilaçların intravezikal uygulanımı sistemik yan etkiler olmaksızın, hedef organda yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlayabildiği için araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu derlemedeki amacımız; AAM tedavisinde deneysel aşamada olan, intravezikal uygulanan farmakolojik ajanların etki mekanizmalarını, tedavi sonuçlarını, kombinasyon tedavilerini ve bazı yeni ajanların kullanımı hakkında bilgiler aktarmaktır. Mesanenin kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça yeni ilaç ve uygulama yöntemleri ile ilgili gelişmeler de hızlanacaktır.

Anahtar kelimeler: Aşırı aktif mesane, intravezikal ilaçlar, tedavi

Overactive bladder (OAB) can have detrimental effects on the quality of life and social functioning of patients. The primary or standard treatment by antimuscarinic drugs may not be sufficient treatment or patients may discontinue treatment due to side effects. Administration of these drugs by the intravesical route became attractive for the researchers since it permits site-specific delivery with reduced side-effects compared to that of oral delivery systems. In this review, we aimed to report the mechanism of action and clinical results of intravesically administered pharmacological agents, combination treatments and some of the promising new agents in the treatment of OAB. As knowledge of the chemical and physical properties of the bladder expands, researches on new drugs and delivery systems will proceed.

Key words: Intravesical drugs, overactive bladder, treatment

GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM)'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan oral antikolinergik ajanlar, bazı hastalarda tedavide yetersiz kalmakta, başarılı olunan olgularda ise kullanımları, zaman zaman şiddetli yan etkileri sebebi ile kısıtlanmaktadır. Yan etkileri sebebi ile antikolinergik tedavileri bırakma oranı genel olarak %40'ın üzerindedir.(1) Bu nedenle, yan etkileri oral tedavi seçeneklerine oranla daha az olan intravezikal tedavi uygulamaları gündeme gelmiştir. İntravezikal tedavi uygulamalarına yönelik bilgi birikimimiz, oral farmakoterapiye göre oldukça sınırlıdır. Bu derlemenin amacı; konservatif ya da farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen olgularda alternatif yöntemlerden olan intravezikal ilaç uygulamaları, kombinasyon tedavileri ve yeni bazı ajanların kullanımı ile ilgili bilgiler aktarmaktır.

İntravezikal İlaç Uygulamaları ve Uygulamada Zorluklar

Intravezikal antikolinergik uygulamaların AAM tedavisinde etkin ve oral uygulamalara oranla daha iyi tolere edilebildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.(2-5) İlacın mesane içine direkt uygulanması karaciğer ilk geçişinden dolayı yan etkilerden sorumlu tutulan metabolitlerine dönüşümünü engellediği ve hedef dokuda yüksek konsantrasyon sağlan-

bilidiği için ilgi çeken bir yöntem olmuştur. Ancak, antikolinergik ilaçların intravezikal uygulanımı, önceden temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan hastalar için uygun bir yöntem olsa da; kendi kendini kateterizasyonu öğrenmesi gereken hasta grubu için başlangıçta zor bir uygulamadır.(3) Mesane içine uygulanan ilacın, intramukozal sinir uçlarında etkin olabilmesi için mukozal tabakayı aşarak hedeflenen dokuya ulaşması gerekmektedir. İlaçların ürotelyumdan geçişlerinin hangi mekanizma ile olduğu henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Mesane duvarındaki mukozal bariyer, submukozal kan akımı, fiziksel ve kimyasal ortam, idrara çıkma sıklığı ve ilaca maruz kalınan zaman gibi birçok faktör ürotelyumdan madde geçişini etkilemektedir.(6) Ürotelyum hücrelerinden madde geçişi transselüler (hücrelerin içinden) veya paraselüler (hücreler arası) yollar ile olabilmektedir.(7) Ürotelyumun geçirgenliğini arttırabilecek yeni farmakolojik ajanlar tanımlanmıştır. Dimetilsulfoksit, protamin sulfat, kitosan, nistatin, lipozomlar bunlardan bazılarıdır.(8) Bunun yanında, biyolojik membranlardan madde geçişinin elektrokinetik güçlerin artırılması ile hızlandığı gözlenmiştir.(9) Elektromotiv ilaç uygulaması (*Electoromotive Drug Administration*; EMDA) bütün suda çözünen ilaçların elektrik akımı etkisinde transportunu tanımlamakta ve pasif difüzyondan farklı olarak iyonize ilaçlar için

daha etkin bir yöntemdir. İntravezikal lidokain ve oksibutin dışında intravezikal immünoterapötik ilaç uygulamalarında da kullanılmaktadır.(8)

İntravezikal Uygulanan Ajanlar İntravezikal atropin ve fentolamin

Atropin muskarinik asetilkolin reseptörünün kompetatif antagonisti, fentolamin ise non-selektif α -adrenerjik antagonisttir. Ekstrom ve arkadaşları intravezikal atropin (10^{-6} M) ve fentolamin sulfat (10^{-6} M) uygulaması ile ürodinamik parametrelerde bir değişiklik saptamalarına karşın, non-nörojen mesaneli olgularda mesane kapasitesinde artış tespit etmişlerdir. Bu iki uygulama ile belirgin bir yan etki izlenmemiştir. (10) Matsumoto ve arkadaşları ise; AAM oluşturulan hayvan modelinde intravezikal atropin ile AAM'yi engellemişlerdir.(11)

İntravezikal verapamil ve terodilin

Kalsiyum antagonisti olan verapamil aynı zamanda anti-muskarinik, alfa adrenerjik bloker ve lokal anestetik özellikler de göstermektedir. Antimuskarinik bir ajan olan terodilin ise aynı zamanda kalsiyum antagonistik ve lokal anestetik özellikler göstermektedir. Her iki ajanın mesane kapasitesini artırırken, detrüsr hiperaktivitesini azalttığı belirtilmiştir.(6,12) Terodilin intravezikal uygulaması ile nörojenik kökenli detrüsr aşırı aktivitesinde (DAA) mesane kapasitesi 289 ml'den 413 ml'ye yükselmiştir. Ancak, non-nörojen AAM'de herhangi bir etki gösterilmemiştir.(12)

İntravezikal anestetik ajanlar

Lokal anestetik ajanların ganglion blokajı, antikolinergik ve antihistaminik birçok etkisi mevcuttur. Yokoyama ve arkadaşları spinal kord yaralanması ve serebrovasküler hastalığı olan 115 hastalık serilerinde, intravezikal %4 lidokain uygulaması ile hastalarda mesane kapasitesinde sırasıyla %91.6 ve %31.9 oranında anlamlı artış tespit etmişlerdir.(13) Benzer olarak, Higson ve arkadaşları intravezikal lidokain uygulaması ile mesane kapasitesinde %14 - %90 arasında artış saptamışlardır.(14) %80 hastada ise maksimum detrüsr basıncında azalma tespit etmişlerdir.(14) McInerney ve arkadaşları intravezikal bupivakain uygulaması ile oluşan duyu blokajının mesane hiperrefleksisini engellediğini ileri sürmüşlerdir.(15)

İntravezikal oksibutin

Oksibutin intravezikal uygulaması, ilk kez Bredler ve arkadaşları, 1989'da nörojen mesaneli olgularda intravezikal oksibutin uygulaması ile başlamıştır.(16) Tam olarak etki mekanizması aydınlatılamasa da intravezikal oksibutin etkinliğini kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır. Bazı yazarlar intravezikal oksibutin mesane kasi üzerinde direk topikal anestetik bir etki yaptığını savunmuş, diğerleri ise emilen oksibutin veya metabolitlerinin indirek bir etki oluşturduğunu savunmuşlardır. Oksibutin, antikolinergik etkisi yanında bu etkinin 1/500'ü etkinliğinde antispazmodik etki ve de lokal anestetik etki göstermektedir. Lokal anestetik etkisi, ilaç intravezikal olarak uygulandığında mesane gevşemesi üzerinde önemli bir işlev görürken, oral alındığında gevşeme üzerinde rol almaz. Oksibutin direk gevşetici etkisi, bu lokal anestetik etkisine bağlıdır ve Ca^{+2} kanalları üzerinden işlev görür. (17) Massada ve arkadaşları oksibutin intravezikal uygulama ile daha yüksek plazma seviyelerine ulaştığını ve oral

uygulamaya oranla daha az yan etki gösterdiğini belirtmişlerdir.(2) Saito ve arkadaşları, modifiye edilmiş oksibutin (mukozal tutunmayı arttıran hidroksipropilselüloz ile birleştirilmiş formu) mesane mukozasından emilimin azaldığını ve bu sayede mesanede daha uzun bekleyerek yan etkilerinin daha da azaldığını belirtmişlerdir.(18) Weese ve arkadaşları, hastalarında intravezikal oksibutin uygulaması ile inkontinansa %55 oranında kuruluk veya anlamlı düzelme saptamışlardır. (19) Enzesberger ve arkadaşları idiyopatik detrüsr instabilitesi olan hastalarda intravezikal oksibutin ile %82 oranında iyileşme elde ettiklerini, nokturi ve poliüri şikayetlerinde anlamlı düzelme sağlandığını bildirmişlerdir.(20)

İntravezikal oksibutin elektrik akımı ile hızlandırılarak (elektromotiv) daha etkin uygulanması da araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Elektromotiv uygulama daha hızlı bir intravezikal emilim sağlaması yanında sistemik biyoyararlanımı da artırmaktadır. Bu artışa rağmen antikolinergik tedaviye bağlı bilinen sistemik yan etkiler gözlemlenmemiştir.(21) Di Stasi ve arkadaşları, çift kör düzenledikleri bir çalışma ile oral ve intravezikal oksibutin uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Elektromotiv uygulama ile tüm ürodinamik parametrelerde ve mesane kompliyansında daha yüksek cevaplar elde etmişlerdir. Ürodinamik sonuçlardaki olumlu etkinin mesane duvarı üzerinde direk lokalize etki ile, refleks arkının afferent kolu üzerindeki lokal anestetik etki veya detrüsr üzerindeki M_3 reseptörleri aracılığı ile oluşabileceği belirtilmiştir.(22)

İntravezikal vaniloid antagonistleri; Capsaisin ve Resiniferotoksin

Mesane doluluğu ve mesane kasılmalarının şiddetini izleyen pelvik sinir afferentleri, küçük miyelinli A δ lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşurlar. C-lif afferentleri mukozada meydana gelen gerilmelere hassas olup mesane doluluğu artıkça cevap oluştururlar, boş mesanede inaktiflerdir. AAM'de ise küçük idrar hacimlerinde dahi aktive oldukları ileri sürülmüştür.(23) Aşırı aktiviteyi engellemek için C-liflerin desensitize edilmesi amacı ile son yıllarda vaniloid reseptör agonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Capsaisin ve Resiniferotoksin, mesane duvarındaki vanilloid reseptörleri uyarmakta ve tekrarlayan dozlarda geçici bir desensitasyon sağlamaktadırlar.(24)

Capsaisin'in mesane hipersensitivitesi olan hastalarda intravezikal olarak ilk klinik kullanımı Maggi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş ve ilk işeme hissinde azalma, işeme hissinin basınç eşiğinde düşme ve mesane kapasitesinde artışa neden olduğu belirtilmiştir.(25) Wiart ve arkadaşları, çift kör çalışmalarında kapsaisin ile tedavi edilmiş tüm hastalarda idrar kaçırma ve sıkışma hissi sıklığında anlamlı düşüş tespit etmişlerdir.(5) Resiniferotoksin, kapsaisine oranla daha güçlü bir duyu antagonisttir ve nöronal desensitasyonu daha hızlı ve mesanede yanma yan etkisi olmadan yapmaktadır.(26) Faz I/II çalışmalarda resiniferotoksin uygulamasının iki ayı geçen bir süre boyunca sıkışma epizotlarını azalttığı ve mesane kapasitesini artırdığı belirtilmiştir.(4, 27)

İntravezikal Kondroitin Sülfat

Kondroitin sülfat (KS), mesane mukozal tabakada bulunan doğal glikozaminoglikan (GAG)'lardan biridir ve eksikliğin interstisyel sistit etyopatogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir.(28) Nickel ve arkadaşları, 53 hastalık çalışmaların-

da, 6 hafta boyunca haftada bir, devamında 4 ay ayda bir, toplam 10 kez intravezikal KS uygulamışlar ve 24 hafta sonunda %60 hastada semptom skorlarında düşme, ağrı ve sıkışma hissinde azalma tespit etmişlerdir.(29) AAM'li 82 hastada intravezikal KS ve oral antikolinergik tedavilerin etkinlikleri karşılaştırılmış, ürodinamik bulgular, ped sayısı ve işeme sıklığı ile yapılan 12 ve 24 aydaki değerlendirmelerde intravezikal KS ile daha etkin bir iyileşme ($p=0.001$), sürekli ve uzun süreli tedavi sağlandığını belirtilmiştir.(30)

Intravezikal Pentosan Polisülfat (PPS)

İnterstisyel sistit tedavisinde FDA tarafından onaylanmış PPS'in mesane ve idrar arasındaki koruyucu bariyeri onararak etki ettiği düşünülmektedir.(31, 32) AAM tedavisindeki yeri ile ilgili fazla araştırma bulunmamaktadır. Bir hayvan çalışmasında, AAM'de kontraksiyon aralığının %51.8 oranında anlamlı olarak uzadığı belirtilmiştir.(33)

Kombinasyon Tedavileri

Davranışsal ve farmakolojik tedavi kombinasyonu

Davranışsal ve farmakolojik tedavi kombinasyonunun etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir.(34, 35) Mattiasson, tolterodine ve davranışsal tedavi kombinasyonunun işeme sıklığını azalttığını ve işeme başına olan idrar hacmini arttırdığını göstermiştir.(36) Kombinasyon tedavileri, her iki tedavinin tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla oranda idrar kaçırma sıklığında azalma, hayat kalitesinde düzelme ve daha iyi tedavi memnuniyeti sağlamışlardır.(37, 38) Farklı olarak diğer bir çalışmada ise antimuskarinik tedaviye davranışsal tedavinin eklenmesinin idrar sıklığı ve hayat kalitesi açısından ek bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir.(39) Lauti ve arkadaşları, sıkışma tipi idrar kaçırma şikayeti olan hastalarda oksibutin tedavisinin etkinliğini pelvik taban egzersizleri ile karşılaştırmış, 1 yıl sonunda bu tedaviler veya kombinasyonları arasında hastaların semptomlarının düzelmesi açısından fark olmadığını belirtmişlerdir.(40) Davranışsal ve farmakolojik tedavilerin birlikte uygulanmasının etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

İki farmakolojik tedavinin kombinasyonu

Amend ve arkadaşları, AAM tanısı olan hastalarda tedaviye ikinci antikolinergik eklenmesinin idrar kaçırma sıklığını azalttığı ve ürodinamide anlamlı değişiklikler oluşturduğunu belirtmişlerdir.(41) Bu tedavinin başarısını farklı reseptör selektivitesi ve mesane duvarındaki farklı bölgelerdeki reseptörlere etki etmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.(41) Bolduc ve arkadaşları tekli antikolinergik tedaviye dirençli nörojen mesane ve AAM tanısı olan pediatrik hastalara ikinci antikolinergik tedaviyi eklemişler ve etkin bulmuşlardır.(42) Ortalama ürodinamik kapasitenin 192 ml'den 380 ml'ye yükseldiği, maksimum kasılma anı basıncının 77 cmH₂O'dan 18 cmH₂O'ya gerilediği, bütün hastalarda idrar kaçırmanın gerilediği belirtilmiştir.(42)

Yeni Ajanlar

AAM'nin güncel tedavisinde, mevcut tedavi alternatifleri ek olarak; detrusör kasılmalarını engelleyecek, afferent sinir uyarımını azaltacak ya da nöromusküler iletiyi durduran ajanlar geliştirmeye yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu ajanlar kas kontraktilesini azaltırken zaman zaman beraberinde işeme fonksiyonunu da engelleyebilmektedir.(43-45)

Diğer ajanlar ise, afferent sinir iletimini azaltarak AAM'de temel semptom ani sıkışma hissini (*urgency*), mesane belli bir hacme ulaşana dek engellemektedirler. Bunu da; geçici (*transient*) reseptör potansiyellerini veya ürotelyumdan salgılanan transmitterlerin salınımını değiştirerek gerçekleştirmektedirler.(46) Bu bölümde, tedavide yeni uygulama alanları bulan ve henüz büyük çoğunluğu deneysel aşamada olan ilaçların AAM tedavisindeki kullanımlarına değinilmiştir.

β_3 -adrenoseptör agonisteri

β_3 -adrenoseptörlerin uyarılmasının dolmuş detrusör kasını gevşettiği bilinmektedir.(47) Bu gevşemeden sorumlu temel β -AR alt grubu ise β_3 'tür.(48) Bu reseptör üzerinden işlev gösteren farmakolojik ajanların (Ritobegron, YM-178, Solabegron) faz II çalışmalarında AAM semptomlarını düzeltmekte etkin oldukları belirtilmiştir.(17, 49) In vivo çalışmalarda Ritobegron'un 0.3-10 mg/kg dozlarda mesane içi basıncı doza bağımlı olarak düşürdüğü saptanmıştır.(49) Solabegron'un köpeklerde mesane gevşemesini ve işeme refleksi eşliğini arttırdığı belirtilmiştir.(50)

K⁺ kanal açıcıları

K⁺ kanalları, hücre zarı potansiyeli ve aksiyon potansiyellerinin repolarizasyonunu sağlayan ve bu yolla kontraktilede etkili olan bir grup hücre zarı proteinleridir.(51) Bu nedenle yeni araştırılan tedavi seçenekleri için uygun bir hedef oluşturmaktadır. ATP sensitif K⁺ kanal açıcı moleküllerin in vitro modellerde spontan oluşan mesane kasılmalarını engellediği belirtilmiştir.(17) Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanallarının da mesanenin fazik kontraksiyonları üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür.(17) NS-8 ajanının faz II çalışmasında afferent sinir aktivitesini etkileyerek pollaküri ve inkontinans tedavisinde etkin olduğu ileri sürülmektedir.(17)

Serotonin (5- Hidroksitriptamin: 5-HT) reseptör modülatörleri

5-HT, santral ve periferik işeme regülasyonunda rol alan diğer bir nörotransmitterdir.(52) Serotoninin insan detrusör kas dokusunda nöronal kontraktile cevabı arttırdığı belirtilmiştir. 5-HT_{1A} antagonistleri ile yapılan faz II çalışmalarda mesane kontraktilesi etkilenmeden mesane kapasitesinde artış ve işeme sıklığında azalma tespit edilmiştir.(17) 5-HT₄ reseptör antagonistlerinin, insan detrusor kasından asetilkolin salgılanmasında uyarıcı rol oynadığı belirtilmiştir.(53, 54) Bu etkinin selektif 5-HT₄ antagonisti olan piboserod (SB 207266) ile engellendiği gösterilmiştir.(53-56)

Nörokinin antagonistleri

Nörokinin (NK) veya takikininler insan santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunan nöropeptitlerdir. Mesanenin kronik inflamatuvar hastalıklarını takiben veya mesane disfonksiyonlarında hem nörokinin seviyelerinde hem de nörokinin içeren liflerde artış olduğu saptanmıştır.(57, 58) NK₁ antagonistlerinin intratekal uygulanımı sıçanlarda ve domuzlarda mesane hiperrefleksisini azalttığı, bu yüzden NK₁ reseptörünün mesaneden supraspinal bölgeye nosiseptif iletimde ve işeme refleksinde rol aldığı ileri sürülmüştür.(59, 60) Buna ek olarak NK₂ reseptörlerinin NK ile tetiklenen mesane kontraksiyonlarına neden olduğu belirtilmektedir.(61)

α_1 -adrenoreseptör antagonistleri

Bu grup ilaç, prostat üzerindeki etkilerini α_{1A} alt tipi ile gerçekleştirirken, mesanedeki etkileri α_{1D} alt tipi ile gerçekleşmektedir. Naftopidil (selektif α_{1D} reseptör antagonisti) ve tamsulosinin (selektif α_{1A} ve α_{1D} reseptör antagonisti) randomize çapraz karşılaştırılmalı bir çalışmada uluslararası semptom skoru, maksimum idrar akım hızı ve işeme sonrası kalan idrar miktarlarını gruplar arasında fark olmaksızın düşürdüğü belirtilmiştir.(62)

COX/ prostanoid reseptör antagonistleri

Bu ajanların mesane kontraktilesini azalttığı ileri sürülmüştür. Sprem ve arkadaşları, non-selektif COX inhibitörü olan ketopurifenin intravezikal uygulaması ile AAM'li hastalarda hem semptomatik hem de ürodinamik düzelmeye kaydetmişlerdir.(63)

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri

cAMP oluşumunu uyaran ya da NO/cGMP sistemi üzerinden etki eden ilaçların detrusör de dahil olmak üzere tüm düz kaslarda gevşeme sağladığı bilinmektedir.(64) PDE inhibitörlerinin DAA tedavisinde kullanımına olan ilgi son dönemde giderek artmaktadır. Vardenafil'in rat mesane afferent aktivitesini düşürdüğü, alfuzosin ve tadalafilin de birlikte uygulamasının ise insan detrusör kas gevşetici rolü olduğu son dönemde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.(65, 66) PDE-5 inhibitörleri ile erkeklerde erektil disfonksiyon ve alt üriner sistem semptomlarında iyileşme bildirilse de, AAM'li olgularda kullanımını konusunda henüz net veriler mevcut değildir.(67)

Sonuç

Aşırı aktif mesane tedavisinde intravezikal uygulamalar, aralıklı kateterizasyon uygulayan hastalar için çok uygun bir tedavi seçeneği gibi gözükmese de, sıkışma ve/veya sıkışma tipi kaçırma ile başvuran ve boşaltım sorunu olmayan AAM'li hastalarda için daha kolay uygulanabilir yöntemlere ihtiyaç vardır.(19) Kombine edilmiş farmakolojik veya konservatif tedavilerin AAM tanılı hastalarda klinik gelişme sağlayıp sağlamadığının belirlenmesi için iyi dizayn edilmiş çalışmalar gerekmektedir. Şu anda AAM tedavisinde odaklanılan yeni hedef moleküller, mesane kontraktilesini azaltan periferik etkili ajanlardır. Mesanenin kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça yeni ilaç ve uygulama yöntemleri ile ilgili gelişmeler de hızlanacaktır.

Kaynaklar

1. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:988-93.
2. Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 1992;148:595-7.
3. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991;29:84-90.
4. Rios LA, Panhoca R, Mattos D, Jr. Srugi M, Bruschini H. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of women with idiopathic detrusor overactivity and urgency incontinence: A single dose, 4 weeks, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26:773-8.
5. Wiart L, Joseph PA, Petit H, Dosque JP, de Seze M, Brochet B, et al. The effects of capsaicin on the neurogenic hyperreflexic detrusor. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results. *Spinal Cord* 1998;36:95-9.
6. Mattiasson A, Ekstrom B, Andersson KE. Effects of intravesical instillation of verapamil in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1989;141:174-7.
7. Negrete HO, Lavelle JP, Berg J, Lewis SA, Zeidel ML. Permeability properties of the intact mammalian bladder epithelium. *Am J Physiol* 1996;271:886-94.
8. Giannantoni A, Di Stasi SM, Chancellor MB, Costantini E, Porena M. New frontiers in intravesical therapies and drug delivery. *Eur Urol* 2006;50:1183-93.
9. Phipps JB, Padmanabhan RV, Lattin GA. Iontophoretic delivery of model inorganic and drug ions. *J Pharm Sci* 1989;78:365-9.
10. Ekstrom B, Andersson KE, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of atropine and phentolamine in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1993;149:155-8.
11. Matsumoto Y, Miyazato M, Furuta A, Torimoto K, Hirao Y, Chancellor MB, et al. Differential roles of M2 and M3 muscarinic receptor subtypes in modulation of bladder afferent activity in rats. *Urology* 2010;75:862-7.
12. Ekstrom B, Andersson KE, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of terodiline in healthy volunteers and in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1992;148:1840-3.
13. Yokoyama O, Ishiura Y, Nakamura Y, Kunimi K, Mita E, Namiki M. Urodynamic effects of intravesical instillation of lidocaine in patients with overactive detrusor. *J Urol* 1997;157:1826-30.
14. Higson RH, Smith JC, Hills W. Intravesical lignocaine and detrusor instability. *Br J Urol* 1979;51:500-3.
15. McInerney PD, Grant A, Chawla J, Stephenson TP. The effect of intravesical Marcain instillation on hyperreflexic detrusor contractions. *Paraplegia* 1992;30:127-30.
16. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 1989;141:1350-2.
17. <http://www.iddb.com>. Investigational Drugs Database website.
18. Saito M, Tabuchi F, Otsubo K, Miyagawa I. Treatment of overactive bladder with modified intravesical oxybutynin chloride. *Neurourol Urodyn* 2000;19:683-8.
19. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, Zimmern PE. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology* 1993;41:527-30.
20. Enzensberger H, Helmer H, Kurz C. Intravesical instillation of oxybutynin in women with idiopathic detrusor instability: a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:929-30.
21. Di Stasi SM, Giannantoni A, Vespasiani G, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive administration of oxybutynin in patients with detrusor hyperreflexia unresponsive to standard anticholinergic regimens. *J Urol* 2001;165:491-8.
22. Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, Capelli G, Storti L, Porena M, et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. *J Urol* 2001;166:2232-6.
23. Tiwari A, Naruganahalli KS. Current and emerging investigational medical therapies for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:1017-37.
24. Kim DY, Chancellor MB. Intravesical neuromodulatory drugs: capsaicin and resiniferatoxin to treat the overactive bladder. *J Endourol* 2000;14:97-103.
25. Maggi CA, Barbanti G, Santicoli P, Beneforti P, Misuri D, Meli A, et al. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 1989;142:150-4.
26. Dasgupta P, Fowler CJ. Chillies: from antiquity to urology. *Br J Urol* 1997;80:845-52.
27. Kuo HC, Liu HT, Yang WC. Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refractory

- detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2006;176:641-5.
28. Hurst RE, Roy JB, Min KW, Veltri RW, Marley G, Patton K, et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology* 1996;48:817-21.
 29. Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, et al. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009;103:56-60.
 30. Gauruder-Burmester A, Popken G. Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate. *Aktuelle Urol* 2009;40:355-9.
 31. Parsons CL. Epithelial coating techniques in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1997;49:100-4.
 32. Moldwin RM, Evans RJ, Stanford EJ, Rosenberg MT. Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007;69:73-81.
 33. Tyagi P, Hsieh VC, Yoshimura N, Kaufman J, Chancellor MB. Instillation of liposomes vs dimethyl sulphoxide or pentosan polysulphate for reducing bladder hyperactivity. *BJU Int* 2009;104:1689-92.
 34. Gormley EA. Biofeedback and behavioral therapy for the management of female urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 2002;29:551-7.
 35. Anderson KE. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. In: *The Lancet Neurology*; 2004. p.46-53.
 36. Mattiasson A, Blaakaer J, Hoye K, Wein AJ. Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with an overactive bladder. *BJU Int* 2003;91:54-60.
 37. Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC. Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. *Continence Program for Women Research Group. Am J Obstet Gynecol* 1998;179:999-1007.
 38. Klutke CG, Burgio KL, Wyman JF, Guan Z, Sun F, Berriman S, et al. Combined effects of behavioral intervention and tolterodine in patients dissatisfied with overactive bladder medication. *J Urol* 2009;181:2599-607.
 39. Chancellor MB, Hasenau DL. Is behavioral therapy plus antimuscarinic better than drug alone to treat overactive bladder? *Rev Urol* 2008;10:306-8.
 40. Lauti M, Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Wilson D. Anticholinergic drugs, bladder retraining and their combination for urge urinary incontinence: a pilot randomised trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1533-43.
 41. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008;53:1021-8.
 42. Bolduc S, Moore K, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009;182:2033-8.
 43. Sancaktar M, Ceyhan ST, Akyol I, Muhcu M, Alanbay I, Mutlu Ercan C, et al. The outcome of adding peripheral neuromodulation (stoller afferent neuro-stimulation) to anti-muscarinic therapy in women with severe overactive bladder. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Mar 9.
 44. Andersson KE. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs* 1988;35:477-94.
 45. Shaban AM, Drake MJ. Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. *Curr Urol Rep* 2008;9:445-51.
 46. Drake MJ. Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13:431-46.
 47. Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell Walsh Urology 9th edition Volume 3 Chapter 56 - Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra, Pharmacology* 2007: 1948-65.
 48. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology* 2002;59:25-9.
 49. Tanaka N, Tamai T, Mukaiyama H, Hirabayashi A, Muranaka H, Ishikawa T, et al. Relationship between stereochemistry and the beta3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence. *J Med Chem* 2003;46:105-12.
 50. Wibberly A, Riedel ES. GW427353 (solabegron): a β_3 adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflexthreshold in the dog. In: *Abstracts of the American Urological Association. Texas, USA;2005*.
 51. Gopalakrishnan M, Shieh CC. Potassium channel subtypes as molecular targets for overactive bladder and other urological disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004;8:437-58.
 52. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59:30-6.
 53. Darblade B, Behr-Roussel D, Gorny D, Leuret T, Benoit G, Hieble JP, et al. Piboserod (SB 207266), a selective 5-HT4 receptor antagonist, reduces serotonin potentiation of neurally-mediated contractile responses of human detrusor muscle. *World J Urol* 2005;23:147-51.
 54. D'Agostino G, Condino AM, Gallinari P, Franceschetti GP, Tonini M. Characterization of prejunctional serotonin receptors modulating [3H]acetylcholine release in the human detrusor. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:129-35.
 55. Ford AP, Gever JR, Nunn PA, Zhong Y, Cefalu JS, Dillon MP, et al. Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction. *Br J Pharmacol* 2006;147:132-43.
 56. Velasco C, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Effects of intravenous and intravesical administration of suramin, terazosin and BMY 7378 on bladder instability in conscious rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003;92:131-6.
 57. Andersson PO, Andersson KE, Fahrenkrug J, Mattiasson A, Sjogren C, Uvelius B. Contents and effects of substance P and vasoactive intestinal polypeptide in the bladder of rats with and without infravesical outflow obstruction. *J Urol* 1988;140:168-72.
 58. Shaker HS, Tu LM, Kalfopoulos M, Hassouna M, Dion S, Elhaili M. Hyperreflexia of the urinary bladder: possible role of the efferent function of the capsaicin sensitive primary afferents. *J Urol* 1998;160:2232-9.
 59. Lecci A, Giuliani S, Patacchini R, Maggi CA. Evidence against a peripheral role of tachykinins in the initiation of micturition reflex in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:1327-32.
 60. Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE. Prostaglandin E2-induced bladder hyperactivity in normal, conscious rats: involvement of tachykinins? *J Urol* 1995;153:2034-8.
 61. Maggi CA, Santicoli P, Patacchini R, Cellerini M, Turini D, Barbanti G, et al. Contractile response of the human isolated urinary bladder to neurokinins: involvement of NK-2 receptors. *Eur J Pharmacol* 1988;145:335-40.
 62. Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, Ono Y, Ohshima S, Origasa H. Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2005;96:581-6.
 63. Sprem M, Milicic D, Oreskovic S, Ljubojevic N, Kalafatic D. Intravesically administered ketoprofen in treatment of detrusor instability: cross-over study. *Croat Med J* 2000;41:423-7.
 64. Andersson KE, Amer A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004;84:935-86.
 65. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized decerebrate spinal cord-injured rats. *EAU 2010, abstract no: 130*
 66. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny E, Leuret T, Denoux Y, Alexandre L, et al. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts an additive relaxant effect on human detrusor and prostatic tissues in vitro. *Eur Urol*. 2009 May 3. abstract
 67. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007;177:1071-7.