

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Trospiyum Klorür ile Tolterodin'in Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of Clinical Efficiency Tolterodine or Trospium Chloride in Overactive Bladder Treatment

Ebru Çöğendez *, Taylan Şenol *, Meryem Eken *, Mesut Polat *,
Arman Özdemir **, Mustafa Eroğlu *

(*) Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Bölümü, Jinekoloji Kliniği

(**) Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Aşırı aktif mesane tedavisinde trospiyum klorür ve tolterodin'in etkinliğini karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniğine, ani idrar sıkışması, sık idrara çıkma (günde 8'den fazla), noktüri, idrar kaçırma şikayetlerinden biri veya birkaçı nedeniyle başvuran, ürodinamik testler sonucunda aşırı aktif mesane tanısı doğrulanmış ve trospiyum klorür veya tolterodin tedavisine başlanmış olan hastalar, tedavi başlangıcından en az 3 ay sonra geri çağrılarak, gündüz ve gece idrar sıklığı, kaçırılan idrarın iç çamaşıra etkileri sorgulandı.

Bulgular: Her iki tedavi grubunun demografik verileri istatistiksel olarak benzer bulundu. Gruplara göre semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç: Aşırı aktif mesane tedavisinde trospiyum ve tolterodin etkinlik bakımından benzer oranlara sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, Tolterodin, Trospiyum klorür.

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to compare the efficiency of trospium chloride and tolterodine in overactive bladder treatment.

Material and Methods: The patients that applied to Zeynep Kamil Educational and Research Hospital Gynecology Clinic with one or more of following complains such as nocturia, poliuria (more than 8/day) and urodynamically overactive bladder proved patients and the patients treated with trospium chloride or tolterodine have been called up at least 3 months after treatment and the day and night urinary frequency and wetness of underwear are investigated.

Results: There is no significant difference between the demographic characteristics of two groups. There is no statistically differences between two groups in terms of symptoms.

Conclusion: The efficiency of trospium chloride and tolterodine are similar in terms of overactive bladder treatment.

Key words: Overactive bladder, Tolterodine, Trospium Chloride.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Op. Dr. Meryem EKEN

Adres: Zeynep Kamil Eğt. ve Arş. Hast. Kadın Hast.ve Doğum Kliniği, Burhanettin Üstünel Cd.10, Üsküdar, İST.

Tel: +90 530 510 44 68

E-mail: meryemkurek@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 09.09.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 27.09.2014

GİRİŞ

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) ve Uluslararası Ürojinekoloji derneği (IUGA), idrar yolu enfeksiyonu veya aşık bir hastalığın dışlanması koşulu ile, inkontinansın eşlik ettiği veya etmediği genellikle sık idrara çıkma ve noktüri ile birliktelik gösteren ani idrara sıkışma ve sık idrara çıkma sendromunu (urgency frequency syndrome) aşırı aktif mesane (AAM) olarak tanımlamaktadır (1). Avrupa ülkelerinde 40 yaş üzerindeki kadınlarda AAM'nin görülme sıklığı %11-22'dir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda AAM'nin Türkiye'deki görülme sıklığı %20,7 olarak bulunmuştur (3). AAM'de semptomlar mesanenin dolum fazında olması gereken detrusor kontraksiyonlardan kaynaklanır. Detrusor kasılmasını tetikleyen asıl patoloji bilinmemektedir. Nörojenik AAM'de işeme refleksi üzerindeki suprapontin inhibisyonun azalması, eksituar nörotransmisyonun baskın hale gelmesine ve mesane üzerindeki inhibisyonun azalması da depolama fazı sırasında istemsiz kasılmalara sebep olabilir. İstemsiz kasılmalar mesanenin kapasitesinin ve kompliyansının azalmasına yol açar. İdrarını uzun süre tutamama korkusu işeme sıklığının artmasına ve işenen hacimlerin azalmasına neden olmaktadır (4). İnkontinans hastanın yaşam kalitesini azaltmakta dolayısıyla sosyal sorunlara neden olmaktadır (5, 6, 7, 8, 9). Birçok çalışmada AAM'nin sosyal yaşam ve seksüel yaşam üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (5, 6, 10, 11).

Aşırı aktif mesane tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Tüm tedavi modaliteleri işeme sıklığını azaltmaya ve semptomları hafifletmeye yöneliktir. Tedavi yöntemleri arasında davranış tedavileri, farmakoterapi, lokal/intravezikal tedaviler ve cerrahi tedavi bulunmaktadır. Antimuskarinik-antikolinergik ilaçlar detrusor kasının kontraktilesini azaltıklarından tüm dünyada tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmektedirler (12). Antimuskarinik ilaçlar detrusor kasındaki asetilkolin reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler (13). İnsan mesanesinde kolinerjik muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi bulunmaktadır (14, 15). M2 ve M3 alt tipleri mesanenin detrusor kası üzerinde bulunurlar (14). İlaçların periferik yan etki profilleri M2 reseptör blokajına, ilacın dozuna, kan beyin bariyerini geçebilme özelliklerine bağlıdır. Yeni nesil antimuskarinik ilaçlar merkezi sinir sistemine daha az geçmekte ve mesanede yoğun bulunan M3 asetilkolin reseptörlerine yüksek oranda bağlanabilmektedirler (16). Bu çalışmada, ürodinamik testler sonucunda detrusor aşırı aktivitesi tanısı alan hastalarda kullanı-

lan trospiyum klorür ve tolterodin tedavilerinin klinik etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine, ani idrar sıkışması, sık idrara çıkma (günde 8'den fazla), noktüri, idrar kaçırma şikâyetlerinden biri veya birkaçı nedeniyle başvuran, ürodinamik testler uygulanan ve dolum sistometrisinde detrusor kasında fazik kontraksiyonları belirlenerek trospiyum klorür veya tolterodin tedavisine başlanmış olan 62 hasta dahil edildi. 32 hasta trospiyum klorür (2 x 30mg/gün), 30 olgu tolterodin (2 x 2mg/gün) tedavisi görmekteydiler. Olgular, tedavi başlangıçlarından en az 3 ay sonra kliniğe geri çağrılarak semptomatik olarak değerlendirildi. Ürodinamik testler sonucunda stres inkontinans (USİ) tespit edilenler, tedaviye düzenli uyum göstermeyenler, nörolojik hastalığı olanlar (Parkinson, vasküler serebral hastalık, demans, suprasakral kord hasarı, multipl skleroz) ve diabetes mellitus gibi endokrin hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Geri çağrılan hastalar, kaçırma ile birlikte olsun veya olmasın gündüz ve gece idrara sıkışma hissi, idrar kaçırma epizotları, kaçan idrar miktarının iç çamaşıra etkisi açısından sorgulandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t-test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Continuity Correction (Yates) test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Her iki tedavi grubun arasında demografik verileri ile jinekolojik /obstetrik öyküleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo-1) Her iki grup arasında vaginal doğum öyküsü, menopoz varlığı, hipertansiyon varlığı, oksibutin kullanım öyküsü, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi (Tablo-1). Gruplara göre gündüz idrar sıklığı, gece idrar sıklığı ve kaçırılan idrarın iç çamaşıra etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-2).

Tablo 1: Her iki grubun demografik verileri ile jinekolojik /obstetrik öykülerinin karşılaştırılması.

	Trospiyum Klorür (n=32)	Tolterodin (n=30)	P
Yaş (yıl) Ort±SS	56,06±11,66	57,37±14,89	¹ 0,701
BMI (kg/m ²) Ort±SS	29,33±4,36	28,27±3,22	¹ 0,292
Şikayet Süresi (yıl) Ort±SS (medyan)	2,41±2,64 (1)	2,69±4,49 (2)	² 0,983
Önceden Oksibutin kullanımı n (%)	7 (21,9)	5 (16,7)	⁴ 0,844
Parite Ort±SS (medyan)	3,56±1,79 (3)	4,27±2,81 (3,5)	² 0,532
Vaginal Doğum n (%)	2 (6,3)	4 (13,3)	³ 0,418
Sezeryan n (%)	31 (96,9)	27 (90)	³ 0,346
Menopoz n (%)	22 (68,8)	20 (66,7)	⁴ 1,000
Menopoz Süresi (yıl) Ort±SS (medyan)	12,68±10,03 (10,5)	16,55±7,71 (18,5)	² 0,206
Cerrahi operasyon n (%)	7 (21,9)	7 (23,3)	⁴ 1,000
Histerektomi n (%)	4 (12,5)	3 (10)	⁴ 1,000
Kolporafi anterior n (%)	2 (6,3)	3 (10)	³ 0,667

¹ Student t test ² Mann-Whitney U test ³ Fisher's Exact test ⁴ Continuity Correction (Yates) test.

Tablo 2: Her iki grubun tedavi sonrası semptomlarının karşılaştırılması.

		Trospiyum Klorür (n=32)	Tolterodin (n=30)	P
		n (%)	n (%)	
Gündüz idrar sıklığı	Her saat	4 (%12,5)	4 (%13,3)	0,680
	2 saatte bir	7 (%21,9)	4 (%13,3)	
	≥ 3 saat	21 (%65,6)	22 (%73,3)	
Gece idrar sıklığı	0-1 kez	20 (%62,5)	20 (%66,7)	0,493
	2-3 kez	10 (%31,3)	6 (%20)	
	> 3 kez	2 (%6,3)	4 (%13,3)	
İdrar kaçırma	Yok	20 (%62,5)	19 (%63,3)	0,874
	Bazen	8 (%25)	6 (%20)	
	Her gün	4 (%12,5)	5 (%16,7)	
İç Çamaşıra etkisi	Kuru	20 (%62,5)	19 (%63,3)	0,778
	Nemli	8 (%25)	5 (%16,7)	
	Damlama	0 (%0)	1 (%3,3)	
	Islak	4 (%12,5)	5 (%16,7)	

Fisher's Exact test.

TARTIŞMA

AAM tedavisinde oxibutin, tolterodin, trospiyum, darifenasin ve solifenasin gibi yeni jenerasyon antimuskarinikler en sık kullanılan ilaçlardır. Genel olarak bu ilaçlar iyi tolere edilirler ve güvenlidirler. Tedavide optimal ajanın seçimi dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir (17). Hastaların eşlik eden hastalıkları, ilaçların yan etkileri ve etkinlikleri ilaç seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar. Trospiyum quaterner amin yapısında olduğu için kan beyin bariyerini geçişi oldukça sınırlıdır. Kognitif fonksyonlarda bozulma yapma olasılığı daha düşüktür (18, 19). Chapple ve ark. yaptığı meta-analizde tüm antimuskarinik ilaçlar güvenli ve etkili bulunmuştur. Oksibuti-

nin dışındaki tüm antimuskarinik ilaçların hastalarca iyi tolere edildiği gözlenmiştir. En sık görülen yan etki ağız kuruluğudur (20). Scheife ve arkadaşları oksibutin, tolterodin ve trospiyum klorürün araştırıldığı çalışmalarını derlemişlerdir (21). Kan beyin bariyerini en fazla geçen ilaç oksibutin, daha az geçen tolterodin, üç ilaç arasında en az geçen ise trospiyum olarak bulunmuştur. Tolterodin terapotik dozunun çok üzerinde kullanıldığında dahi oldukça düşük merkezi sinir sistemi yan etkilerine sebep olmuştur (22, 23).

Appell ve arkadaşları yaptıkları prospektif randomize kontrollü bir çalışmada tolterodin ile oksibutinini karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonunda her iki ilaç AAM tedavisinde etkin bulu-

nurken; oksibutinun tolterodine kıyasla yan etki sıklığı daha fazla bulunmuştur (24). Diokno ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli prospektif randomize çift kör bir çalışmada oksibutinun ve tolterodin karşılaştırılmıştır (25). Oksibutin'in etkinliği fazla olmakla birlikte her iki ilaçta AAM tedavisinde etkin, yan etkiler ise, oksibutin'in de daha fazla bulunmuştur. Bilindiği üzere aşırı aktif mesane kronik bir hastalıktır ve uzun dönem tedavi gerektirir. Oksibutin gibi eski jenerasyon antimuskarinikler semptomlarda anlamlı düzelme sağlamalarına karşın; belirgin yan etkilerinden dolayı tedaviye devam oranı ve hasta uyumu düşük kalmaktadır (16, 26, 27, 28). Eski jenerasyon antimuskarinik kullanan hastaların %80'den fazlası tedaviyi 6 aydan önce kesmektedirler (29). Benzer şekilde, bu çalışmada her iki grupta toplam 12 olgunun öyküsünde oksibutinun kullanımının yan etkiler nedeniyle ilacı terk ettikleri görülmüştür. Retrospektif olan bu çalışmamıza tedaviye düzenli uyum göstermeyenler dahil edilmemiştir. Bu nedenle olguların hiçbirisinde herhangi bir yan etki nedeni ile ilacı bırakan yoktur. Her ne kadar bu durum, çalışmaya katılan ve randomize edilen her hastanın çalışma protokolünü tamamlayıp tamamlamamasına bakılmadan son analize dahil edildiği "Intention to treat" prensibine aykırı olsa da, bu prensibin prospektif randomize çalışmalar için mutlaka gerekli olması ve retrospektif olan çalışmamızın amacının tedaviye düzenli uyum gösteren olguların primer semptomlarının karşılaştırılması olduğu için, verilerimizde herhangi bir yan etki profili bulunmamaktadır (30).

MacDiarmid ve arkadaşları yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar ile aşırı aktif mesanenin tedavisinde trospiyum klorürün etkinliğini araştırmışlar ve trospiyumu etkili bulmuşlardır (31). Madersbacher ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde 16 randomize kontrollü çalışmada yer alan 1479 hasta incelenmiş ve trospiyum klorür'ün etkinliğinin oksibutin ile benzer olduğu bildirilmiştir (32). Güncel bir sistematik meta-analizde (n=11,956) AAM tedavisinde kullanılan antikolinerjikler(oksibutinun, propiverin, propanthelin, tolterodin, trospium klorür ve solifenasin) plasebo ile karşılaştırılmıştır (33). Plasebo ile karşılaştırıldığında antikolinerjik ilaçların AAM tedavisinde etkin oldukları, semptomları azalttığı ve idrar kaçırmayı azalttığı bulunmuştur. Antikolinerjikler ile tedavinin sonunda kür istatistiksel olarak belirgin anlamlı bulunmuştur. Oelke ve ark. yaptıkları bir çalışmada trospiyum klorür, tolterodin, solifenasin, oksibutinun ve propiverini incelemişler ve kullanılan ilaçların etkinliklerini benzer; yan etki oranlarını farklı

bulmuşlardır (34). Aynı çalışmada hiçbir ilacın etkinlik ve yan etki düzeylerinin istenilen seviyede olmadığı yeni preparatlara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Güven ve ark. yaptığı bir çalışmada AAM tedavisinde trospiyum klorür ve tolterodin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ilaçlar arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunamamıştır (35). Aynı şekilde trospiyum ile tolterodin retrospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmamızın verileri, en az üç aylık tedavi süresinde her iki molekülün AAM olgularında benzer sonuçlara neden olduğunu düşündürmektedir. Fakat çalışmamızdaki hasta gruplarının küçük olması nedeni ile daha büyük hasta grupları ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Retrospektif olmasına rağmen, araştırmamızın önemli bir özelliği, AAM tanısının ürodinamik testler ile doğrulandığı hastaları seçmiş olmasıdır. Böylelikle, inkontinans semptomlarına yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve AAM tedavisine spesifik olan söz konusu moleküllerin idrar kaçırma epizotları, kaçan idrar miktarının iç çamaşıra etkisi gibi 'ıslak kalma' semptomlarını ne derecede etkilemiş olduğunun karşılaştırılabilmesi amaçlanmıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada da, güncel literatüre paralel olarak, AAM tedavisinde antikolinerjik-antimuskarinik tedavinin yararı konusunda anlamlı veriler elde edilmekle birlikte, özellikle bir preparatın diğerlerinden üstünlüğü de vurgulanmamaktadır. Olguların tam olarak uyum gösterdiği ve daha yüksek etki profili olan preparatlara olan gereksinim aşıkardır.

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association(IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87 : 760-6
3. Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia* 2014; 22:doi: 10.5301/uro.5000057
4. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005; 95: 335-40

5. Cam C, Sakalli M, Ay P, Cam M, Karateke A. Validation of the short forms of the incontinence impact questionnaire (IIQ-7) and the urogenital distress inventory (UDI-6) in a Turkish population. *NeuroUrol Urodyn*. 2007;26(1):129-33.
6. Cam C, Sancak P, Karahan N, Sancak A, Celik C, Karateke A. Validation of the short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (-PISQ-12) in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Sep;146(1):104-7..)
7. Jackson S. The patient with an overactive bladder ± symptoms and quality of life issues. *Urology* 1997; 50 (Suppl. 6A): 18±22
8. Kobelt G, Kirchberger I, Malone-Lee J. Quality-of-life aspects of overactive bladder and effect of treatment with tolterodine. *BJU Int* 1999; 83: 583±90
9. Johannesson M, O'Connor RM, Kobelt G, Mattiasson A. Willingness to pay for reduced incontinence symptoms. *Br J Urol* 1997; 80: 557±62
10. Brown JS, Subak LL, Gras J, Brown BA, Kuppermann M, Posner SF. Urge incontinence: the patient's perspective. *J Womens Health* 1998; 7: 1263-9
11. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6 (Suppl.): S580-90
12. Andersson K.-E. New developments in the management of overactive bladder: focus on mirabegron and onabotulinumtoxinA. *Ther Clin risk Manag*. 2013; 9: 161-170.
13. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003; 43: 1-5
14. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacologic Management of Storage and Emptying Failure. In: Campbell-Walsh Urology, 9th ed, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2007. p.2091
15. Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci* 1989; 12:148.
16. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543-62
17. Wood AJJ, Ouslander JG. Management of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence in the Elderly Patient. *Am J Med*. 2006; 119: 29- 36.
18. Staskin D, Sand P, Zinner N, et al. Once daily trospium chloride is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder: results from a multicenter phase III trial. *J Urol* 2007; 178:978.
19. Staskin DR. Trospium chloride: Distinct among other anticholinergic agents available for the treatment of overactive bladder. *Urol Clin North Am* 2006; 33:465.
20. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*.2005;48:5- 26.7
21. ScheifR, Takeda M. Centralnervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. 2005; 27: 144- 53
22. Brynne N, Stahl MM, 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
23. Brynne N, Dalen P, Alvan G, et al. Influence of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:529-539
24. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:358.
25. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:687.
26. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehre M, Schunemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One* 2011;6:e16718.
27. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:167-74.
28. Yu YF, Nichol MB, Yu AP et al: Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program. *Value Health* 2005; 8: 495.
29. 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.
30. Moher, D., K.F. Schulz, and D.G. Altman, The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001;357(9263): p. 1191- 4.
31. MacDiarmid SA, Ellsworth PI, Ginsberg DA, et al. Safety and efficacy of once-daily trospium chloride extended-release in male patients with overactive bladder. *Urology* 2011; 77:24.
32. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord*. 2013 Jun;51(6):432-41.
33. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003781.
34. Oelke M, de la Rosette JJ, Michel MC, Jonas U. Medical therapy of urinary incontinence. *Internist*. 2005; 46: 75- 82.
35. Güven M, Coşkun A, Güngören A, Özdemir Ö, Ercan Ö, Karakuş S. Aşırı aktif mesane tedavisinde trospiyum klorid ve tolterodinin tedavi etkinlikleri ve yan etkilerinin karşılaştırılması. *J Turk Obstet Gynecol Soc* 2008; 5:118- 22.