

Aşırı aktif mesanede antimuskarinikler: içlerinden biri her hastaya uyar mı? Tedavi bireyselleştirilebilir mi?

Antimuscarinics in the treatment of overactive bladder: does one fit all? Can treatment be individualized?

Dr. Ceyhun Özyurt

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik tedavinin etkinliği ve halen bu hastalığın standart tedavisini oluşturduğu kabul edilen bir realitedir. Tüm antimuskariniklerin plasebodan etkin oldukları, ancak plasebodan anlamlı daha fazla yan etkiye neden oldukları bilinmektedir.

Antimuskariniklerin birbirlerinden farklılıkları etkinlik, tolerabilite ve güvenilirlik başlıkları altında incelenebilir. Etkinlik açısından birbirleriyle farklılıkları belirgin değildir, etkinlik doza bağlıdır. Değişik yan etkilere tolerabilite bir miktar farklılık gösterebilir. Güvenilirlikleri arasındaki fark ise minimaldir. O halde herhangi bir molekülün tüm hastalarda aynı etkinlikle tedavi başarısı göstermesi beklenir. Ancak gerçekte bu böyle değildir. Farklı bireylerin en çok rahatsızlık veren semptomlarına göre tedaviden beklentileri farklıdır. Aynı molekülün farklı bireylerde bire bir aynı yan etkileri aynı şiddette göstermesi de beklenmez. İşte bu durum klinik etkinlik kavramını oluşturur. Bunun yanında hastanın morbiditelerinin ve özel durumlarının da molekül seçiminde rolü olabilir.

Bu yazıda bilgilerimiz ışığında antimuskarinik tedavinin nasıl bireyselleştirilebileceği irdelenmektedir.

Anahtar kelimeler: aşırı aktif mesane, antimuskarinik tedavi, tedaviyi bireyselleştirmek

ABSTRACT

Efficacy of antimuscarinic drugs in the treatment of overactive bladder is well known and it is agreed that it is the standard form of treatment. All antimuscarinics are more effective than placebo, but they cause significantly more adverse events when compared with placebo.

The differences of antimuscarinics can be examined under the titles of efficacy, tolerability and safety. It is not evident that there is important differences between the drugs for the case of efficacy, it is dose dependent. There is some differences in tolerability for different side effects. Finally differences between safety profiles are minimal. Then it is expected that any drug should show the same treatment success in all patients. Unfortunately it is not the case actually. Different patients have different expectations from treatments depending on which symptoms are the most bothersome. It is also not the case that same molecule will cause exactly the same side effects at the same severity in different patients. These constitute the concept of clinical effectiveness. Besides additional morbidities of the patient and special conditions may also play a role in choosing the drug.

In this paper it is aimed to bring some suggestions on how to individualise antimuscarinic treatment.

Key words: overactive bladder, antimuscarinic treatment, individualise the treatment

İletişim (✉): ceyhun.ozyurt@ege.edu.tr

Aşırı aktif mesanede antimuskarinikler uzun zamandır etkin ve güvenli olarak kullanılmaktadır. Bu kullanım ile ilgili ilk kayda değer sistematik gözden geçirmede antimuskariniklerin bu endikasyonda olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1). Halen mevcut tüm antimuskariniklerin kullanımlarının kanıt düzeyleri 1, önerilme dereceleri A olarak belirlenmiştir (2). Tüm yayınlarda da görüleceği gibi antimuskariniklerin etkinlikleri yaklaşık birbiriyle aynıdır, farklılık yan etki profillerindedir. Etkinlik açısından değerlendirildiğinde EAU kılavuzunda da (3) ifade edildiği gibi sıkışma semptomu ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın düzeltilmesi veya iyileştirilmesinde herhangi bir antimuskarinik ilacın bir diğerinden üstün olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (1a) ve yaşam kalitesi iyileşmesinde de herhangi bir ilacın bir diğerinden

üstün olduğuna dair kanıt yoktur (1a). Yan etki profilleri açısından bakıldığında ise şunu eklemek gerekir ki rapor edilen tüm istenmeyen etkilerin aynı molekül için hastaların hepsinde aynı düzeyde görüldüklerini söylemek olası değildir. Yan etki profillerindeki küçük farklılıklar farklı hasta gruplarında farklı moleküllerin kullanımını ön plana çıkartabilir. Ancak kullanım için ilaçları sıralamaya sokmak ve ilaçlardan hangilerinin ilk, ikinci veya üçüncü sırada kullanılabileceklerinin belirlemek için daha birçok klinik çalışmaya gereksinim vardır (4).

AAM tedavisinde antimuskarinik ilaçları kullanırken ilaç tercihimizi; hastanın özelliklerine ve kullanılacak ajanın yapısına dikkat ederek yapmalıyız. Bu iki başlığı göz önünde tutarak tedaviyi bireyselleştirmek mümkündür.

Ağız kuruluğu

Antikolinergik tedavide ağız kuruluğu en sık karşılaşılan yan etkidir. Chapple'ın 2008 yılında yayınladığı metaanalizde irdelenen çalışmalarda; herhangi düzeyde ağız kuruluğu %29,6, hafif-orta derecede ağız kuruluğu %29,3, hafif derecede ağız kuruluğu %19,3, orta-ileri derecede ağız kuruluğu %13,1, orta derecede ağız kuruluğu %6,1, ileri derecede ağız kuruluğu %2,3 oranında görülmektedir (5). Ağız kuruluğu yan etkisi görülme sıklığı oksibutinin ile yapılan çalışmalarda %80'lerin üstüne çıkabilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda görüldüğü gibi tüm moleküller plaseboya göre anlamlı fazla ağız kuruluğu oluştururlar. Her ne kadar kafa kafaya yapılan çalışmaların sayısı çok fazla değilse de Chapple'ın daha önce yaptığı metanalizde IR oksibutininle kıyaslanan trospiyum, propiverin, ER oksibutinin, TD oksibutinin ve tolterodinin istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde az ağız kuruluğu yan etkisi oluşturdukları saptanmıştır (6). Novara'nın metaanalizinde de Chapple'ın çalışmasında yorumlandığı gibi ağız kuruluğunun çoğunlukla hafif tipte olduğu ve tedaviyi bu yan etki nedeniyle bırakma oranının görülme sıklığı kadar fazla olmadığı vurgulanmaktadır (4).

Eğer ağız kuruluğu hasta için ciddi bir sorun oluşturuyorsa, bu yan etkiye diğer moleküllerden anlamlı fazla yol açan IR oksibutinin-den kaçınmak yerinde olur.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan AAM hastalarında antimuskarinik kullanımında nelere dikkat etmeliyiz? Bu durumda kararımızı etkileyebilecek ve kolaylaştıracak birçok veri vardır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda antimuskarinik ilaçların metabolizasyon özellikleri değişir ve bu hastalarda mevcut ek hastalıklara bağlı birden çok antimuskarinik etkili ilaç kullanılabilir. Bu durum vücutta antimuskarinik yükün artışına neden olur ki bu da yan etki sıklığını ve şiddetini arttırır. Yine bu grup hastada kullanılan diğer ilaçların bazıları antimuskariniklere yanıtı desensitize edebilir veya yanıtı değiştirebilir; bu da tedaviden beklediğimiz etkinliğin azalmasıyla sonuçlanabilir.

Antimuskariniklerin büyük çoğunluğu karaciğerden CYP450 yolunu kullanarak metabolize olurlar. İki antimuskarinik bunun dışındadır, fesoterodin karaciğere uğramadan nonspesifik esterazlar ile aktif metabolitine dönüşür, ancak aktif metaboliti de karaciğerden CYP450 yolu ile metabolize olur. Trospiyumun ise hemen tamamı

değişmeden böbrekle atılır, çok az bir kısmı karaciğer esterazları ile spiroalkole dönüşür.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda antimuskariniklerin QT aralığının uzamasına ve algılama bozukluğuna yol açabildikleri unutulmamalıdır, bu iki bozukluk da diğer hastalara göre daha zor tolere edilir.

Child-Pugh karaciğer yetmezliği sınıflandırmasına göre antimuskarinikleri irdeleyen Witte en ileri evre olan Child-Pugh C'de trospiyum dışındakilerin, fesoterodin de dahil kullanılmaması gerektiğini ifade etmiştir (7).

Sonuç olarak Child-Pugh C derecesinde karaciğer yetmezliğinde sadece trospiyum kullanılmamalıdır, diğer derecelerde dikkatli olmak ve doz düşürmek kaydıyla diğer antimuskarinikler kullanılabilir.

Kardiyak etkiler

roden'in bir çalışmasında pazarda bulunan ilaçların tek ve en önemli pazardan çekilme ve kısıtlanma nedeni olarak QT intervalini uzatmaları olduğu vurgulanmaktadır (8), bu uzama fatal seyredebilecek polimorfik ventriküler taşikardiye yol açabilir. Kalp hızı artımıyla paralel olarak total mortalitenin arttığı bilimsel olarak gösterilmiş bir gerçektir.

Sinoatriyal nodda bulunan muskarinik reseptörler, yoğunlukla M₂ subtipindedirler. Asetilkolin salınımıyla muskarinik reseptörler aktive olur. M₂ reseptör aktivasyonu sinüs atım hızını yavaşlatır, aksine M₂ reseptör blokajı ise kalp atım hızında artışa yol açar. Bu bilgiden ve Roden'in çalışmasından hareketle antimuskarinik kullanımının kalp hızını arttırmasına bağlı olarak mortaliteyi arttırabileceği bir süredir yapılan spekülasyondur. Ancak yapılan çalışmalarda ve metaanalizlerde bu yönde bir olumsuzluk vurgulanmamıştır. Randomize bir çalışmada tolterodine kıyaslandığında darifenasinin kalp hızını etkilemediği yorumu yapılmıştır (9).

Antimuskarinik dünyanın iki önemli ismi olan Abrams ve Andersson'un önemli derlemesinde terapötik dozlarda kullanıldığında antimuskariniklerin kardiyak yan etki riskini arttırdıklarına dair çok az kanıt olduğu belirtilmektedir (10).

Sonuç olarak antimuskarinikler kardiyak yan etki açısından birbirinden farklı değildirlir, ayırım yapılmadan hepsi güvenle kullanılabilirler.

Konstipasyon

Konstipasyon görülme sıklığı yaşlanma ile artar, normal popülasyona göre yaşlanan erkeklerde %20, yaşlanan kadınlarda ise %25 daha sık konstipasyon ile karşılaşılmaktadır. Yapılan birçok çalışma ve metaanalizde de vurgulandığı gibi antimuskarinikler plasebodan daha fazla konstipasyona yol açarlar. Aşırı aktif mesanenin yaşla artan görülme sıklığını da göz önüne aldığımızda antimuskariniklerin bu hasta grubunda zaten mevcut olan konstipasyonu daha da alevlendirebileceği bir diğer gerçektir.

Chapple'ın 2005 yılındaki metaanalizinde kafa kafaya karşılaştırmada tolterodinin solifenasine göre daha az konstipasyona neden olduğu verilmektedir (6).

Halen kullanımda olan tüm antimuskariniklerin konstipasyon açısından irdelendiği metaanalizde ise Meek; tüm ajanların konstipasyonu arttırdığı, ajanların farklı reseptörlere olan afinitelerinin konstipasyon oranlarındaki küçük farklılıklara neden olabileceği ve bu durumun çoğu hastada hafif ve orta derecede seyrettiği, çok azında ise ciddi obstrüksiyona yol açabileceği vurgulamalarını yapmaktadır (11).

Sonuçta antimuskarinikler ve konstipasyon konusunda yapılabilecek önerileri şu şekilde özetlemek mümkündür;

Uzun etkili ajanlar erken etkili olanlara tercih edilmelidir.

Birden çok doz seçeneği olan ajanlarda düşük dozlar tercih edilmelidir.

Transdermal oksibutinin oral oksibutinine göre anlamlı az konstipasyona yol açmaktadır.

Ajanlar arasında avantajı net olanı yoktur, istatistiksel olarak farklılık olmasa da fesoterodin biraz daha az konstipasyona neden olmaktadır.

Böbrek yetmezliği

Daha önce de bahsedildiği gibi antimuskarinik ajanlardan sadece trospiyumun tamamına yakını böbrekten atılmaktadır. Witte'nin böbrek yetmezliği olanlarda antimuskarinik kullanımı ile ilgili çalışmasında bir ajanın böbrekten atılıyor olmasının kullanılıp kullanılmamasını pek etkilemediği anlaşılmaktadır (7). Aynı çalışmada darifenasin ve oksibutininin böbrek yetmezliğinin derecesini dikkate almadan bu hastalarda dikkatlice kullanılmaları, diğer ajanların, trospiyum da

dahil, kreatinin klirensinin 30-80 ml/dakika olduğu hafif-orta derecede yetmezliği olan hastalarda dikkatlice kullanılacakları, kreatinin klirensinin 30 ml/dakika'nın altında olduğu ağır derecede böbrek yetmezliği hastalarında ise doz ayarlaması yapılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir.

Bir diğer çalışmada da yaklaşık aynı öneriler verilmektedir (12). Lam bu çalışmasında kreatinin klirensinin 30 ml/dakika'nın altında olduğu hastalarda oksibutin ve darifenasin kullanımı ile ilgili yorum yapmanın mümkün olmadığını, tolterodinin günde 2 mg ER, trospiyumun günde 20 mg, solifenasinin ise günde 5 mg dozda kullanılabileceğini ifade etmektedir.

Sonuç olarak ağır böbrek yetmezliği hastalarında solifenasin, trospiyum, oksibutin ve fesoterodin doz ayarlaması yapılmak kaydıyla kullanılabilirler, hafif-orta derecede yetmezliklerde ise doz değiştirmeden dikkatli olarak kullanmak mümkündür.

Bulanık görme

Siliyer kas ve iris kaslarında baskın olarak bulunan M3 muskarinik reseptörlerin bu tedavide bloke olmasıyla siklopleji oluşur ve bulanık görme ortaya çıkar.

Novara'nın metaanalizinde fesoterodin 8 mg'in fesoterodin 4 mg'a göre ve oksibutin'in IR formunun tolterodin ER formuna göre anlamlı daha fazla bulanık görme yaptığı vurgulanmaktadır (4).

Abrams'in gözden geçirmesinde antimuskarinik ajanların %0 ile %15 arası sıklıkta bulanık görme yapabildikleri, oksibutin'inin %15 sıklık ile diğerlerinden anlamlı fazla sıklıkta bu yan etkiye neden olduğu belirtilmektedir (10).

Sonuç olarak bu tedavinin başlanacağı hastalar anormal ve bulanık görme yan etkisi için uyarılmalıdır. Bu yan etkiden kaçınmanın gerekli olduğu hastalarda ise oksibutin kullanılmamalıdır.

Santral sinir sistemi yan etkileri

SSS'de tüm muskarinik reseptörler mevcuttur, ancak etkin rol oynayan reseptörler M1, M2 ve M4'dür. M1 reseptörler öğrenme ve hafızada rol oynarken, M2 reseptörler davranış ve hafıza üstünde etkili, M4 reseptörler ise kognitif işlevde etkilidir. SSS'e geçebilen antimuskarinikler bu reseptörleri baskılayarak bu işlevlerde gerilemeye neden olurlar. Tersiyer amin yapısında olan oksibutin, tolterodin,

propiverin, darifenasin ve solifenasin lipofiliktirler, iyi emilirler ve SSS'e kolay geçerler. Kvarterner amin yapısında olan trospiyumun ise lipofilitesi düşüktür ve SSS'e geçişi minimaldir.

Ancak amin yapısının SSS'e geçişte tek etken olmadığı bilinmektedir. Kullanılacak ajanın lipofilitesi, düşük molekül ağırlığı, nötral polaritesi ve P glikoprotein pompasına seçiciliği SSS'e geçişte belirleyici olabilir. Callegari'nin hayvan çalışmasında P glikoprotein substratı olan antimuskariniklerin (fesoterodin, darifenasin, trospiyum) olmayanlara göre (oksibutin, solifenasin, tolterodin) SSS'ne daha az geçtikleri gösterilmiştir (13).

Ayrıca kan beyin bariyerini zayıflatan yaşlanma, stres, bazı nörolojik hastalıklar (multipl skleroz, Parkinson vd) ve diyabet gibi hastalık ve durumlar da geçişte belirleyici olabilirler.

Yapılan çalışmalarda oksibutin'inin öğrenme ve hafıza üstündeki olumsuz etkileriyle diğer antimuskariniklerden ayrıldığı (14), darifenasin ve tolterodinin kognitif işlevi bozmadıkları (15), trospiyumun ise tedavi altındaki yaşlı popülasyonda bile santral sinir sisteminde ölçülemeyecek düzeyde kaldığı ve öğrenme ve hafızayı hiç etkilemediği (16) gösterilmiştir.

Antimuskarinik kullanan hastaların kognitif açıdan yakın izlenmesi gerekliliği FDA uyarısı ile tüm ajanlar için kısa ürün bilgisi içine dahil edilmiştir.

Bu yan etki profili için vurgulanması gerekenleri şöyle sıralayabiliriz;

SSS yan etkileri göz önüne alındığında oksibutin'in kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Diğer antimuskariniklerin SSS yan etkileri açısından güvenilirlikleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak en yüksek güvenilirlik kanıtı trospiyum için mevcuttur. Trospiyum dışında bir molekül seçilecekse darifenasin için de güvenilirlik kanıtı yüksektir.

Geriatrik hastalar

Yaşlı hastalarda en yaygın kullanılan 48 ilacın önemli kısmının antimuskarinik etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir (17). Bu durum da yaşlı hastanın antimuskarinik yükünün artmasına ve bu da antimuskarinik yan etkilerin oluşmasına yol açar.

Geriatrik hastalarda ilerleyen yaşa bağlı olarak gerileyen kognitif, karaciğer ve

böbrek işlevleri nedeniyle antimuskarinik ilaçların etkilerinin ve yan etki profillerinin etkilenebileceği unutulmaması gereken önemli bir noktadır.

Bu yaş grubunda antimuskarinik kullanımı gerekli olduğunda hastanın kullandığı ilaçların sorgulanması ve ona göre bir tedavi planının yapılması gereklidir.

İlaç değişimi – doz arttırımı

Antimuskarinik tedaviye olumlu yanıt oranı %60-80 arasında değişir. Kullanılan molekülden yetersiz yanıt alındığında dozu arttırmak veya bir diğer moleküle geçmek sıklıkla kullanılan çözümlerdir.

Solifenasinle yapılan bir çalışmada oksibutininden yarar görmemiş hastalarda ilaç değişimi ile işleme günlüğü ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır (18). Chancellor'un çalışmasında tolterodinden solifenasine geçildiğinde sıkışma semptomu ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağlandığı bildirilmektedir (19). Oksibutin veya tolterodine yanıt vermeyen hastalarda da darifenasine geçildiğinde aşırı aktif mesane semptomları ve PPBC parametrelerinde anlamlı düzelmeler elde edildiği ifade edilmektedir (20). Tolterodinden fesoterodine geçilen çalışmada ise PPBC'de iyileşme anlamlı bulunmuş, hasta memnuniyeti %80 olarak saptanmış (21). Bu dört çalışmada da ilaç değişiminin yarar sağlayacağı ifade edilse de plasebo etkisinin dördünde de ihmal edildiği görülmektedir.

Antimuskarinik etkinin doz bağımlı olduğu, doz yükseltildikçe etkinliğin de arttığı bilinmektedir. Ancak artan dozla birlikte yan etki artışının da paralel gideceği unutulmamalıdır. Dmochowski'nin gözden geçirme yazısında doz eskalasyonunun trospiyum ve fesoterodin için etkin ve güvenli olduğunun gösterildiği, yan etkilerin beklendiği gibi plasebonun çok üstünde ortaya çıktığı ancak bu nedenle tedaviden ayrılmanın yüksek olmadığı belirtilmektedir (22).

İlaç değişimi için öneriler;

Yanıtsız hastalarda ikinci basamak tedaviye geçmeden önce antimuskarinik ilaç değişimi D (uzman görüşü) düzeyinde desteklenmektedir.

Eğer hasta birden fazla antimuskarinik ilacı denediyse ve tedaviden yeterli yanıtı alamadığını ifade ediyorsa hastanın hiç kullanmadığı molekül denenebilir.

İki farklı antimuskarinik ilacın kombine edilmesi ile ilgili hiçbir kanıt yoktur, ikinci basamak tedaviye geçmeden önce denenebilir.

Doz arttırımı için öneriler;

Eğer hastada belirgin yan etki oluşmıyorsa ve hasta etkinliğin daha yüksek

olmasını istiyorsa farklı dozları olan antimuskariniklerden birinin yüksek dozuna geçilebilir veya kullanılan ajanın dozu arttırılabilir.

Solifenasin, darifenasin ve fesoterodin'de doz arttırımı etki ve yan etkiyi arttırabilir.

Sonuç

Aşırı aktif mesanenin tedavisinde elimizdeki altın standart olarak kabul edilen antimuskarinik tedavinin hastanın özellikleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi tedaviden alacağımız yararın ve hasta memnuniyetinin en üst düzeye çıkarılmasını sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326:841-844.
2. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. In: *Incontinence*. Dördüncü baskı. Editörler: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Yayınlanma yeri: Fransa. Yayınevi; Editions 21. 2009. Sayfa: 631-700.
3. Lucas MG, Bosch JLHR, Cruz FR, et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology. 2012.
4. Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008; 54:740-763.
5. Christopher R, Chapple, Vik Khullar, Zahava Gabriel, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54:543-562.
6. 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. Witte LPW, Mulder WMC, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all. *Curr Op Urol* 2009; 19:13-19.
8. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350:1013-1022.
9. Olshansky B, Ebinger U, Brum J, et al. Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants \geq 50 years. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13:241-251.
10. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100:987-1006.
11. Meek PD, Evang SD, Tadrus M, et al. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011; 56:7-18.
12. Lam S, Hilas O. Pharmacologic management of overactive bladder. *Clin Interv Aging* 2007; 2:337-345.
13. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72:235-246.
14. Katz IR, Sands LP, Bilker W, et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:8-13.
15. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173:493-498.
16. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, et al. Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1618-1619.
17. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:149-153.
18. Wong C, Duggan P. Solifenacin for overactive bladder in women unsuccessfully treated with immediate release oxybutynin: a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29:31-34.
19. Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K, et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther* 2008; 30:1766-1781.
20. Zinner N, Kobashi KC, Ebinger U, et al. Darifenacin treatment for overactive bladder in patients who expressed dissatisfaction with prior extended-release antimuscarinic therapy. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1664-1674.
21. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, et al. Patient-optimized doses of fesoterodine improve bladder symptoms in an open-label, flexible-dose study. *BJU Int* 2011; 107:603-611.
22. Dmochowski RR, Gomelsky A. Update on the treatment of overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2011; 21:286-290.