

Efficacy of Diltiazem Plus Tolterodine in Treatment Of Overactive Bladder after Prostatectomy

Bahram Samadzadeh¹,
Rahman Najafloee²,
Hamidreza Omrani³,
Mansour Rezaei⁴

¹ Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

² Resident in Urology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received March 2, 2015 Accepted September 23, 2015)

Abstract

Background and purpose: Overactive bladder symptoms are common in patients after prostatectomy. This study aimed at evaluating the effect of diltiazem plus tolterodine on overactive bladder symptoms.

Materials and methods: In a double blind randomized clinical trial conducted in 2013-2014, 80 men aged ≥ 65 years old with unresolved over active bladder symptoms after prostatectomy (in Kermanshah Imam Reza Hospital) who met our inclusion criteria were studied. They were randomly divided into two groups (n=40 per group) to receive either 60 mg bid diltiazem plus 2mg bid tolterodine/twice daily or 2mg bid tolterodine plus placebo/twice daily. The treatments continued for 4 weeks.

Results: The decrease in total score of International Prostate Symptom Score (IPSS) was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). Voiding frequency significantly improved in diltiazem plus tolterodine group ($P < 0.05$). Mouth dryness was not significantly different between the two groups.

Conclusion: Diltiazem plus tolterodine treatment is associated with a significant improvement in reducing the symptoms of overactive bladder and could be used as a reasonable treatment option in older patients.

Keywords: Tolterodine, diltiazem, overactive bladder, prostatectomy

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(131): 128-135 (Persian).

بررسی مقایسه ای تاثیر افزودن دیتیازم به تولترودین در درمان مثانه بیش فعال بعد از پروستاتکتومی

بهرام صمد زاده^۱

رحمان نجفلوئی^۲

حمیدرضا عمرانی^۳

منصور رضایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: بیش فعالی مثانه از مشکلات شایع ارولوژی است و بسیاری از بیماران پس از انجام پروستاتکتومی از علائم بیش فعالی مثانه رنج می‌برند. این مطالعه با هدف بررسی اثر دیتیازم به عنوان بلوک کننده کانال کلسیم بر درمان بیش فعالی مثانه انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی از اسفند ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۳ بر روی ۸۰ بیمار انجام شد. بیماران مرد بالای ۶۵ سال که در بخش ارولوژی بیمارستان امام رضا کرمانشاه پروستاتکتومی شده بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند به طور تصادفی در دو گروه ۴۰ نفره که یک گروه ۶۰ میلی گرم دیتیازم دو بار در روز به علاوه ۲ میلی گرم در روز تولترودین دریافت کردند و گروه ۴۰ نفره دیگر ۲ میلی گرم تولترودین دو بار در روز به علاوه پلاسبو دریافت نمودند. گروه‌ها به مدت یک ماه دارو دریافت نمودند.

یافته‌ها: میزان کاهش نمره کلی IPSS: International prostate symptom score در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$). در این مطالعه وضعیت بهبود بیش تری در تکرر ادرار روزانه در گروه تولترودین به علاوه دیتیازم به نسبت گروه تولترودین به علاوه پلاسبو وجود داشت که این تفاوت معنی دار بود ($p < 0.05$). دو گروه از نظر عارضه خشکی دهان تفاوت معنی داری نداشتند.

استنتاج: با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت که افزودن دیتیازم به تولترودین در کاهش علائم بیش فعالی مثانه موثر بوده و تجویز آن‌ها در بیماران مسن منطقی به نظر می‌رسد.

واژه های کلیدی: تولترودین، دیتیازم، پروستاتکتومی، بیش فعالی مثانه

مقدمه

بیش فعال (Bladder Outlet Obstruction) (BOO) (علایم: فوریت ادرار و تکرر ادرار در روز و شب که می‌تواند همراه با بی‌اختیاری فوریتی باشد) تشکیل می‌دهد (۱). به

علت بیش از ۵۰ درصد موارد بی‌اختیاری ادرار در مردان مسن (بالای ۶۵ سال) و ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد بی‌اختیاری ادرار در زنان میانسال (۳۰ تا ۴۰ سال) را مثانه

E-mail: drmajaflo@yahoo.com

مؤلف مسئول: رحمان نجفلوئی - کرمانشاه، بیمارستان امام رضا، بخش ارولوژی

۱. دانشیار، گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. دستیار، گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴. دانشیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۷/۱

دنبال افزایش سن و با افزایش درجه انسداد خروجی مثانه Overactive Bladder (OAB) همراهی انسداد خروجی مثانه و کاهش آستانه تحریک پذیری دترسور افزایش^۱ می‌یابد (۱). علائم تحریکی (فوریت و تکرر ادرار) در یک سوم بیماران پس از انجام TURP^۲ باقی می‌ماند (۱). حدود ۳۰ درصد مردانی که برای بزرگی خوش خیم پروستات (BPH)^۳ درمان می‌شوند همزمان هیپرتانسیون نیز دارند (۱). افزایش تحریک‌پذیری عضله دترسور مثانه موجب ایجاد علائم فوریت و تکرر ادرار در روز و شب می‌شود که می‌تواند همراه با بی‌اختیاری ادراری باشد. این علائم را مثانه بیش‌فعال گویند که در بررسی سیستمتری به صورت افزایش تحریک‌پذیری عضله دترسور مشاهده می‌شود (۶،۱). پس از انجام پروستاتکتومی وجود علائم تحریکی مثانه سبب بیش‌ترین نارضایتی بیماران شده و رضایت‌مندی از زندگی را کاهش می‌دهد. بر طرف کردن این علائم ناخوشایند از مشکلات پیچیده ارولوژی به شمار می‌رود. امروزه روش‌های گوناگونی برای درمان بیش‌فعالی مثانه به کار می‌روند. کاهش حساسیت فیبرهای عصبی مثانه با استفاده از کپسین یا استفاده از بوتاکس، بازکننده‌های کانال پتاسیم، آگونیست‌های بتا آدرنژیک، شل‌کننده‌های عضلات و بلوک‌کننده‌های اعصاب آوران نیز در درمان مثانه بیش‌فعال کاربرد دارند (۶،۴،۳،۱). با این وجود، درمان اصلی دارویی هنوز آنتی‌کولینرژیک‌ها هستند. دو نوع رسپتور اساسی در مثانه رسپتورهای کانال کلسیم و رسپتورهای موسکاربینی هستند (۱). آنتی‌موسکاربینی‌ها بر روی گیرنده‌های M1 و M2 اثر کرده و از سد خونی - مغزی عبور کرده و اثر سوء خود را اعمال می‌کنند (۱). درمان اساسی مثانه بیش‌فعال بر پایه درمان دارویی است (۴،۱). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که علائم تحریکی مثانه (تکرر و فوریت ادرار) علت عمده کاهش رضایت‌مندی بیماران از زندگی بوده است. با این وجود، مطالعات

کافی و وسیع در این مورد انجام نشده است و انجام مطالعات بیش‌تر بر روی فیزیولوژی مثانه و اثر داروهای مختلف بر آن ضروری است. با توجه به عبور داروهای آنتی‌کولینرژیک از سد خونی - مغزی و عوارض ناشی از آن‌ها، به ویژه در افراد مسن، استفاده از سایر داروهای موثر ضروری و منطقی به نظر می‌رسد. هم‌چنین از آنجایی که ۳۰ درصد سالمندان دچار هیپرتانسیون هستند به نظر می‌رسد که داروهای بلوک‌کننده کانال کلسیم داروهای مناسبی برای مثانه بیش‌فعال به‌خصوص در افراد سالمند باشند (۲،۱). در صورت موثر بودن این داروها در درمان مثانه بیش‌فعال می‌توان علاوه بر بیماران مسن در افراد دچار مثانه نورونژیک و سیستیت بینابینی نیز آن‌ها را به کار برد (۲،۱).

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور است. با فرض میانگین نمره‌دهی بین‌المللی برای علائم پروستات^۴ قبل عمل در گروه اول برابر $21/6 \pm 5/5$ (مطالعه ۴) و گروه دوم برابر $15/1 \pm 6/8$ (مطالعه ۱۱) و با اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۰٪ درصد حداقل حجم نمونه در هر گروه ۲۰ و در مجموع ۴۰ بیمار محاسبه شد. برای تحلیل نتایج بر حسب متغیر زمینه‌ای سن، این عدد دو برابر شد یعنی مجموعاً ۸۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که در طی یکسال انتخاب و بررسی شدند. بیماران کاندید پروستاتکتومی (با تشخیص بزرگی پروستات) بستری در بخش ارولوژی قبل از عمل معاینه و فشارخون آن‌ها با فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری شد. هم‌چنین IPSS که سیستم نمره‌دهی بین‌المللی برای علائم بزرگی پروستات می‌باشد تعیین گردید (۱). چهار هفته پس از عمل پروستاتکتومی بیماران با مراجعه به بخش ارولوژی مورد معاینه قرار گرفته و IPSS پس از عمل تعیین شد. بیماران با علائم مثانه بیش‌فعال (با هر میزان IPSS) که راضی

4. International prostate symptom score (IPSS)

1. Detrusor Overactivity (DO)
2. Transurethral Resection of the Prostate
3. Benign Prostatic Hyperplasia

در هر بار معاینه علائم تپش قلب، خشکی دهان و احساس گیجی (confusion) بررسی می‌شد. حداقل و حداکثر دوز درمانی تولترودین به ترتیب ۰/۰۱ و ۰/۰۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر ۱۲ ساعت بود. در صورت بروز عوارض دارویی بر اثر مصرف تولترودین، دوز دارو کاهش می‌یافت و اگر بیمار علی‌رغم کاهش دوز توان ادامه مصرف دارو را نداشت از مطالعه خارج می‌شد. دوز حداقل و حداکثر دیتلیازم به ترتیب ۳۰ و ۳۶۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. در صورتی که بیمار داروی ضد فشارخون دیگری به جز دیتلیازم مصرف می‌کرد با متخصص نفرولوژی جهت تغییر دارو به دیتلیازم مشاوره می‌شد. عوارض دیتلیازم شامل بیوست، فلاشینگ، ادم پره تیسیال، سرگیجه، افت فشار خون، کاهش قدرت انقباضی قلب و برادی کاردی می‌باشد که در صورت بروز هر کدام از عوارض فوق بیمار از مطالعه خارج می‌شد. بسته‌های مشابه حاوی هر یک از دو داروی دیتلیازم و پلاسبو به طور راندوم توسط پرستار بخش در اختیار بیماران قرار گرفت و داروی تولترودین هم برای هر گروه نسخه گردید. فرد مسئول انجام مطالعه و بیماران از داروی درون بسته‌ها اطلاع نداشتند. هم‌چنین فرد مسئول انجام مطالعه از چگونگی تحویل دارو به بیماران مطلع نبود. پیگیری بیماران برای استفاده از داروها به صورت تلفنی انجام شد. هیچ یک از بیماران منعی برای ادامه مداخله نداشتند. با تماس‌های تلفنی و پیگیری سعی می‌شد تا بیماران داروها را براساس دستور استفاده کرده و از مطالعه خارج نشوند. هم‌چنین در صورت گزارش عوارض جانبی توصیه‌های لازم ارائه می‌شد و چنانچه بیماری حاضر به ادامه همکاری نبود مورد دیگری جایگزین می‌گردید.

در این مطالعه برای بیماران واجد معیارهای ورود از جدول IPSS استفاده شد که قبل از عمل، پیش از تجویز دارو و پس از تجویز دارو جهت بیمار ثبت گردید. برای بررسی وضعیت بهبود هر یک از متغیرهای مورد نظر در IPSS، حداقل یک نمره کاهش در درجه

به شرکت در مطالعه بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه کنترل تولترودین به علاوه پلاسبو و گروه هدف تولترودین به علاوه دیتلیازم به مدت یک ماه دریافت کردند و سپس IPSS چک شد. بیمارانی که نارسایی قلبی، سابقه ترومای مغزی و نخاعی، سابقه گلوکوم، سابقه دیابت (آزمایش قند خون راندوم به صورت روتین برای بیماران مسن در بخش چک می‌شد)، برادیکاردی، سابقه رادیوتراپی به مثانه، سابقه سکته مغزی و پارکینسون، پاتولوژی سرطان پروستات بعد از عمل، کشت خون مثبت قبل از شروع دارو، سابقه ب‌ت‌ژ تراپی، فشارخون سیستولیک زیر ۱۲۰ میلی‌متر جیوه و یا بیمارانی که نیاز به داروهای دیگر به جز سایر داروهای آنتی‌هایپرتانسیو داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. معیارهای ورود به مطالعه نیز شامل موارد ذیل بود:

- مردان بالای ۶۵ سال
- وجود علائم انسدادی و تحریکی ادراری قبل از عمل
- عدم وجود علائم انسدادی و بی اختیاری ادراری
- توان بعد از عمل (تنها علائم تحریکی داشته باشند)

رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه:

- مراجعه به درمانگاه ارولوژی بیمارستان امام رضا
- (ع) بعد از عمل پروستاتکتومی
- عدم وجود سابقه مشکلات قلبی، دیابت (قند خون راندوم بیش‌تر از ۲۰۰ همراه با علام پرنوشی و پرادراری)، سکته مغزی، پارکینسون، پاتولوژی سرطان پروستات بعد از عمل پروستاتکتومی، کشت خون مثبت قبل از شروع دارو، مشکلات نورولوژیک، مصرف دیورتیک، ترومای طناب نخاعی و بیماری‌های چشمی و رادیوتراپی به لگن
- عدم سابقه مصرف داروهای دیگر به جز داروهای آنتی‌هایپرتانسیو
- وجود سابقه فشارخون تحت درمان توسط متخصص نفرولوژی

بیش فعال، تجویز دوز کم آمیلودپین به علاوه ترازوسین درمانی مطمئن و موثر می‌باشد (۶). مطالعه ما بیماران با درجات بیش تری از علائم انسدادی و تحریکی را مد نظر داشته و موارد اصلاح نشده مثانه بیش فعال را که بعد از عمل آزاردهنده می‌باشد مورد ارزیابی قرار داده است. فاصله زمانی لازم برای بهبودی پس از عمل رعایت شده و بیماران فقط با علائم تحریکی و بدون هر گونه علائم انسدادی تحت مداخله قرار گرفتند. در مطالعه حیدری پور تاثیر دپلتیازم در رفع علائم برابر با تولترودین بود (۱۷) ولی در مطالعه ما تاثیر هم‌افزایی ترکیبی این دو دارو در کاهش تکرر ادرار از درمان استاندارد بیش تر بود. و این که در مطالعه ما به گروه کنترل درمان استاندارد ارایه شده بود. در تمامی مطالعات انجام شده مقایسه افزودن داروهای مسدودکننده کانال کلسیم، بازکننده‌های کانال پتاسیم، بتا آگونیست‌ها، بلوک کننده‌های عصب آوران و ضد افسردگی‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که شواهد کافی مبنی بر بهتر بودن یا بدتر بودن این داروها نسبت به آنتی کولینرژیک‌ها وجود ندارد و باید مطالعات بیش تری انجام گیرد (۴). با مقایسه مطالعه انجام شده در انگلستان با مطالعه حاضر می‌توان دریافت که در آن مطالعه درمان استاندارد برای بیماران انجام نشده است. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در کشور چین (۲۰۰۹) اثر آمیلودپین و ترازوسین در درمان مردان مبتلا به هیپرتانسیون با علائم تحریکی و انسدادی سیستم ادراری تحتانی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۳۵۵ بیمار مبتلا به مرحله ۱ و ۲ هیپرتانسیون دارای علائم LUTS (براساس $IPSS \geq 10$) به طور تصادفی ۲ میلی گرم ترازوسین (۱۱۷ نفر) و ۵ میلی گرم آمیلودپین (۱۹۹ نفر) یا ۵ میلی گرم آمیلودپین به علاوه ۲ میلی گرم ترازوسین (۱۱۹ نفر) یک بار در روز دریافت داشتند و پس از ۴ هفته بیماران بررسی شدند. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که در درمان هیپرتانسیون و علائم LUTS، به خصوص علائم مثانه

که مطالعه حاضر یک مطالعه بالینی و کاربردی است و می‌توان از نتایج آن در درمان بیماران استفاده کرد. هم‌چنین تاثیر روش درمانی ما بر بیماری‌های همراه شایع افراد مسن (نظیر هیپرتانسیون) مورد ارزیابی قرار گرفته و بی خطر بودن آن نشان داده شده است.

جدول شماره ۳: مقایسه توزیع فراوانی وضعیت عارضه جانبی خشکی دهان در دو گروه مورد مطالعه

ویژگی	گروه		سطح معنی داری
	تولترودین + دپلتیازم تعداد (درصد)	تولترودین + پلاسبو تعداد (درصد)	
خشکی دهان دارد	۱۹ (۴۷/۵)	۱۸ (۴۵)	۰/۹
ندارد	۲۱ (۵۲/۵)	۲۲ (۵۵)	

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در انگلستان انجام شد اثر داروها آنتی کولینرژیک با داروهای مسدودکننده کانال کلسیم، بازکننده‌های کانال پتاسیم، بتا آگونیست‌ها، بلوک کننده‌های عصب آوران و ضد افسردگی‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که شواهد کافی مبنی بر بهتر بودن یا بدتر بودن این داروها نسبت به آنتی کولینرژیک‌ها وجود ندارد و باید مطالعات بیش تری انجام گیرد (۴). با مقایسه مطالعه انجام شده در انگلستان با مطالعه حاضر می‌توان دریافت که در آن مطالعه درمان استاندارد برای بیماران انجام نشده است. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در کشور چین (۲۰۰۹) اثر آمیلودپین و ترازوسین در درمان مردان مبتلا به هیپرتانسیون با علائم تحریکی و انسدادی سیستم ادراری تحتانی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۳۵۵ بیمار مبتلا به مرحله ۱ و ۲ هیپرتانسیون دارای علائم LUTS (براساس $IPSS \geq 10$) به طور تصادفی ۲ میلی گرم ترازوسین (۱۱۷ نفر) و ۵ میلی گرم آمیلودپین (۱۹۹ نفر) یا ۵ میلی گرم آمیلودپین به علاوه ۲ میلی گرم ترازوسین (۱۱۹ نفر) یک بار در روز دریافت داشتند و پس از ۴ هفته بیماران بررسی شدند. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که در درمان هیپرتانسیون و علائم LUTS، به خصوص علائم مثانه

باقی مانده ادرااری و وضعیت کیفیت زندگی بیماران نیز مد نظر قرار گیرند. توصیه می شود مطالعات بیش تری با حجم نمونه بیش تر در این زمینه انجام شود. به نظر می رسد که دوزهای بالاتر دیلتیازم تاثیر بیش تری در بهبود علائم بیماران با مثانه بیش فعال داشته باشند. هم چنین تصور می شود که فواصل بیش تر ارزیابی بیماران (در فواصل ۳ و ۶ ماه) شاید بتواند تاثیر بیش تر دارو را برای علائم مثانه بیش فعال نشان دهد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت که دیلتیازم و تولترودین در کاهش علائم بیش فعالی مثانه موثر بوده و تجویز آن ها در بیماران مسن منطقی به نظر می رسد.

عوارض جانبی در مورد آن ها وجود نداشت. بر خلاف مطالعات مورد اشاره، در این مطالعه مسائل اخلاقی مربوط به پژوهش رعایت شده و هر دو گروه تحت درمان استاندارد (آنتی کولینرژیک) قرار گرفتند. در این مطالعه بهبودی بیش تری در تکرار ادراار روزانه در گروه تولترودین و دیلتیازم در مقایسه با گروه تولترودین و پلاسبو مشاهده شد که از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/042$). بهبود تکرار ادراار روزانه در این مطالعه ممکن است ناشی از بهبود انقباض های مهار نشده مثانه و یا سایر مکانیسم های موثر در این زمینه باشد. پیشنهاد می شود که در مطالعات آینده اثر درمان مورد ارزیابی بیش تری قرار گرفته و علاوه بر IPSS، مطالعات یورودینامیک،

References

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Craig Peters. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
2. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011.
3. Vaidyanathan BR, Sankaranarayan A, Indudhara R. Effect of intravesical instillation of varying doses of verapamil (20mg, 40mg, 80mg) upon urinary bladder function in chronic traumatic paraplegics with overactive detrusor function. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28(8): 350-354.
4. Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(3).
5. Liu Hp, Chen GL, Liu P, Xu Xp. Amlodipine alone or combined with terazosin improves lower urinary tract disorder in rat models of benign prostatic hyperplasia or detrusor instability: focus on detrusor overactivity. *BJU Int* 2009; 104(11): 1752-1757.
6. Liu H, Liu P, Mao G, Chen G, Wang B, Qin X, et al. Efficacy of combined amlodipine/terazosin therapy in male hypertensive patients with Lower urinary tract Symptoms: A randomised, double-blind Clinical Trial. *Urology* 2008; 74(1): 130-136
7. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Vella M. Management of overactive bladder syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83(981): 481-486.
8. Anderson KE, Chappelle C, Wein A. The basis for drug treatment of the overactive bladder. *World J Urol* 2001; 19(5): 294-298.
9. Gulur DM, Drake MJ. Management of overactive bladder. *Nat Rev Urol* 2010; 7(10): 572-582.
10. Badawi JK, Langbein S. Selective beta-adrenoceptor agonists, calcium antagonists and potassium channel openers as a possible medical treatment of the overactive bladder and urge incontinence. *Pharmazie* 2006; 61(3): 175-178.
11. Tsujimura A, Takao T, Uchida K, Yamamoto K, Fukuhara S, Nakayama J, et al. Clinical

- efficacy of tolterodine for patients with overactive bladder after insufficient efficacy by monotherapy with alpha1-adrenoceptor Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi 2009; 100(7): 686-692.
12. Corcos J, Schick E. Textbook of the Neurogenic Bladder Adults and Children. 1th ed. London: Martin Duntiz; 2004.
 13. Saks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary incontinence, voiding dysfunction and overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009; 36(3): 493-507
 14. Chapple ChR, Macdiarmid SA, Patel A. *Urodynamics Made Easy*. 3th ed. Philadelphia Elsevier Health Sciences 2009.
 15. Badawi JK, Li H, Langbein S, Kwon ST, Kamp S, Bross S. Inhibitory effect of L- and T-type calcium antagonist contractions of human detrusor muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62(5): 347-354.
 16. Navneet K, Pradeep S, Akhil G, Anupama T. Accuracy of Individual Descriptors and Grading of Nodal Involvement by Axillary Ultrasound in Patients of Breast Cancer. *International Journal of Breast Cancer*. 2013; Article ID 930596.
 17. Samadzadeh B, Rezaei M, Heidaripoor A. A comparative study of tolterodine and diltiazem effects on OAB after prostatectomy. Theses Resident of Urology, Kermanshah University of Medical Sciences. 2012 (Persian).

Archive of SID