

뇌병변 환자의 배뇨장애에서 Solifenacin의 효능 및 안전성 — 다기관 전향적 연구 —

충남대학교 의학전문대학원 재활의학교실, ¹가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실, ²건양대학교 의과대학 재활의학교실, ³대전선병원 재활의학과

복수경 · 임준호 · 조강희 · 최은석¹ · 김상수¹ · 이영진² · 박노경³

Efficacy and Safety of Solifenacin Succinate for Urinary Difficulty in Brain Lesion —Multicenter Prospective Study—

Soo-Kyung Bok, M.D., Jun Ho Lim, M.D., Kang Hee Cho, M.D., Eun Seok Choi, M.D.¹, Sang Soo Kim, M.D.¹, Young Jin Lee, M.D.² and Noh Kyung Park, M.D.³

Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Chungnam National University, ¹Department of Rehabilitation Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, ²Department of Rehabilitation Medicine, Konyang University College of Medicine, ³Department of Rehabilitation Medicine, Sun General Hospital

Objective: We studied the efficacy and safety of solifenacin for urinary difficulty in brain lesion from multicenter prospective study.

Method: Eighty patients with brain lesion who visited from 5 multicenter department of rehabilitation medicine from May 2009 to June 2010 were included. Patients were treated with solifenacin 5 mg to 10 mg for 12 weeks. The outcome measure was mean change in daily micturation frequency, daily frequency of incontinence, urgency episodes, and nocturia episodes from baseline to week 12. Patient's attitude to drug was assessed using the BSW Questionnaire (Benefit, Satisfaction and Willingness to Continue Questions).

Results: Sixty-one of 80 were evaluated for effect. All voiding parameters showed significant improvement after 12 weeks of treatment ($p < 0.05$). There was no significant difference in efficacy of solifenacin between ischemic and hemorrhagic stroke. A twenty-two patients experienced 27 adverse events (AE). The most frequent AE were dry mouth (12.5%) and constipation (6.3%). Treatment related adverse events with solifenacin were mainly mild in severity, and only led to discontinuation in 6.3% of patients.

Conclusion: Solifenacin succinate improve urinary difficulty symptoms with acceptable efficacy and safety in patient with brain lesion. (Brain & NeuroRehabilitation 2012; 5: 75-81)

Key Words: brain injuries, solifenacin succinat, urinary dysfunction

서 론

뇌졸중 후 발생하는 배뇨 장애는 환자의 재활치료를 지연시키고 삶의 질을 저하시킨다.¹ 뇌졸중 환자에서는 다양한 배뇨 이상이 나타날 수 있으며, 그 중 요실금

(urinary incontinence)은 사망 및 중등도 이상의 장애에 대한 강력한 예측 인자로 알려져 왔다.²⁻⁵ Brittain 등⁶은 뇌졸중 후 실금의 유병률이 입원 시에는 39~60%, 퇴원 시에는 25~28%, 퇴원 후 수개월이 지난 만성기에는 12%에서 19% 정도라고 보고하였고, Chua 등⁷은 외상성 뇌손상 환자의 경우 입원 당시 62%에서 배뇨장애가 발생하고, 재활치료 후에도 약 36%에서 배뇨장애를 호소한다고 하였다. 이러한 배뇨장애의 양상은 주로 빈뇨, 야간뇨, 절박뇨 등의 과민성 증상의 형태로 나타나며, 대부분 배뇨근 과반사에 의해 발생한다고 알려져 있다.⁸

과민성방광 증상은 대개 원인 불명이며 일차적 치료법은 행동치료와 약물요법이다. 그러나 행동치료의 경우 경미한 증상에는 단독으로 사용되지만 대부분의 경우 약물

접수일: 2012년 2월 22일, 1차 심사일: 2012년 3월 21일,
2차 심사일: 2012년 6월 13일, 3차 심사일: 2012년 7월 11일,
4차 심사일: 2012년 7월 17일, 게재승인일: 2012년 7월 18일
교신저자: 임준호, 대전시 중구 문화로 282

☎ 301-721, 충남대학교병원 재활의학과

Tel: 042-280-7811, Fax: 042-256-6056

E-mail: ljh2434@cnuh.co.kr

본 연구는 한국아스텔라스제약(Astellas Pharma, Inc.)의 연구비 지원하에 수행되었음.

치료와 동반되어야 효과를 볼 수 있으며, 주된 약물치료는 항무스카린 약물이다.⁹ 항무스카린 약물은 주로 무스카린 수용체에 작용하여 불수의적 방광수축을 억제하고 최대 방광용량을 증가시킨다. 그 중 solifenacin succinate (Vesicare[®])는 경쟁적 무스카린 차단제로 oxybutynin, tolterodine, trospium 등의 다른 항무스카린약물에 비해 구갈 등의 부작용이 적으며, 빈뇨와 절박뇨를 포함한 과민성방광 증상의 호전에 효과적으로 알려져 있다.¹⁰⁻¹²

그동안 과민성방광의 치료에 대한 solifenacin의 효능 및 안전성에 대하여 많은 연구가 시행되어 있다. 하지만, 뇌졸중 환자에서 발생하는 배뇨 장애의 가장 흔한 형태인 비억제성 방광수축을 수반한 배뇨근 과활동성 상태에 대한 효능 연구는 아직 미약한 실정이다. 이에 저자들은 본 다기관 임상연구를 통해 solifenacin을 뇌졸중 및 기타 뇌병변 배뇨장애 환자에게 투여하고 이를 통해 solifenacin의 효능(efficacy)과 안전성(safety)을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

2009년 5월부터 2010년 6월까지 대전, 충청 지역의 5개 대학병원 재활의학과를 방문한 외래 환자 중 뇌병변 환자로서 MMSE 24점 이상 혹은 배뇨일지 작성을 도와 줄 수 있는 보호자가 있는 환자로 3일간의 배뇨일지를 작성한 결과, 1일 평균 8회 이상의 빈뇨(24-hr frequency)를 보이거나 1회 이상의 절박뇨, 요실금 또는 야간뇨가 있는 환자 80명을 대상으로 하였다. 과민성방광 증상에 대한 약물복용력이 있는 환자, 심한 폐색증상, 방광초음파검사 시행 결과 잔뇨량이 200 ml를 초과하는 경우, 만성 또는 간헐성 요로감염, 방광결석, 만성간질성 방광염 환자, 이전에 골반방사선 치료를 받았거나 과거나 현재 골반에 악성질환을 수반하는 환자, 녹내장 및 뇨저류 또는 위저류와 같은 항콜린약제의 금기사항을 지닌 환자, 가임기 여성으로 임상시험 개시 전, 후 신뢰할 수 있는 피임을 사용하지 않았고 전체 임상시험 기간 동안에 신뢰할 수 있는 피임을 시행하는데 동의하지 않는 환자 중 어느 하나라도 해당하는 환자는 연구에서 제외하였다.

이 연구는 건양대학교병원 임상연구 심의 위원회의 심사를 통과하였으며(승인번호09-07) 피험자의 모집은 지원자 모집 공고 및 담당 의사의 권고로 참여 의사를 밝힌 환자를 대상으로 환자 서면 동의 설명문의 내용을 환자에게 담당 의사가 직접 설명하고 시험도중 야기될 수 있는 문제, 위험성 및 방법에 대한 상세한 설명을 마친 후에 환자가 최종 동의하는 경우에 한하여 환자의 자필 동의서를

받고 임상시험을 하였다.

2) 연구방법

대상 환자에서 solifenacin 투여 전 병력청취와 요검사를 시행하고 3일간의 배뇨일지를 작성하여 임상시험 선정기준에 적합한 대상자를 선정하였다. 이후 12주간 solifenacin을 투여 하였으며 투여 후 4주마다 3일간의 배뇨일지를 작성하여 내원하여, 증상의 변화를 기록하고, 연구자는 환자의 요구, 증상의 변화 및 부작용 유무에 따라 용량을 5 mg에서 10 mg까지 조절하도록 하였다.

투여 전 후의 효능을 비교하기 위하여 1차 유효성 평가 변수로 기준선에서 12주까지의 일일 평균배뇨횟수의 변화와 2차 유효성 평가변수로 기준선에서 12주까지의 일일 평균 요절박, 요실금, 야뇨 횟수의 변화를 보았다. 약물 투여 종료 후 환자의 약물치료에 대한 반응 및 만족도를 파악하기 위하여 BSW (Benefit, Satisfaction and Willingness to Continue Questions) 설문지를 사용하였다. BSW 설문지는 이익(benefit), 만족도(satisfaction), 치료에 대한 지속 여부(willingness to continue)의 세 가지 항목으로 구성된 설문으로 치료 결과에 대한 환자의 인식 평가에 유용하다고 알려져 있다.¹³

위험성은 부작용의 정도에 따라 세 단계로 나누어 평가하였다. 경증은 배뇨증상은 있지만 일상생활에 지장이 없을 때, 중등증은 배뇨증상으로 인하여 일상생활에 영향을 미치지만 그 정도가 경한 때, 중증은 배뇨증상으로 인하여 일상생활을 할 수 없을 때로 정의하였다.

모든 자료의 통계 분석은 SPSS for Windows (version 19.0)를 사용하여 시행하였으며, 통계학적 유의수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정하였다. Solifenacin 투여 전, 4주 후, 8주 후와 12주 후의 각 평가 항목을 반복측정 분산분석(Repeated Measure ANOVA)을 이용하여 분석하였고, 그에 대한 사후분석을 Bonferroni 검정을 사용하여 시행하였다. 또한, 이상반응에 대하여 성별, 연령, 과거병력, 합병증, 신장장애, 과거약물 투여력, 병용약제에 따른 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

결 과

대상환자의 연령은 59.86 ± 13.03 세로, 남성이 44명, 여성이 36명이었다. 뇌병변 환자 80명 중 65명이 뇌졸중 환자였으며 그 중 뇌경색 환자가 36명, 뇌출혈 환자가 29명이었다. 외상성 뇌손상 환자는 11명, 저산소성 뇌손상을 포함한 기타 뇌병변 환자가 4명이었다(Table 1).

1) 유효성 평가

유효성에 대한 평가는 전체 80명을 대상으로 분석하였다. 중간 탈락은 총 19명이었으며, 그 원인은 각각 외래

Table 1. Demographic and Clinical Features at Baseline

Category	Number	%
Age (years)		
< 50	15	18.75
50 ~ 59	28	35.0
60 ~ 69	16	20.0
> 70	21	26.25
Gender		
Male	44	55
Female	36	45
Etiology		
Stroke		
Infarct	36	45
Hemorrhage	29	36.25
TBI	11	13.75
etc.	4	5
Premedication drugs		
Antihypertension	49	61.25
ACEI	2	2.5
ARB	16	20
Beta blocker	2	2.5
CCB	22	27.5
Diuretics	7	8.75
Anticholinergics	0	0
Anticoagulants	2	2.5
Antiplatelet agents	33	41.25
Anticonvulsants	11	13.75
Antidepressants	8	10
SSRI	5	6.25
TCA	3	3.75
Hypnotics	3	3.75

TBI: Traumatic brain injury, ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, CCB: Calcium channel blocker, SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors, TCA: Tricyclic antidepressant.

추적 관찰이 되지 않은 경우가 9명, 환자가 임의로 약 복용을 중단한 경우가 5명, 약물 부작용으로 인한 연구 중지가 5명이었다.

일일 평균 배뇨 횟수의 변화는 solifenacin 투여 전 9.51 ± 1.78 회에서 투약 4주 후 8.12 ± 2.16 , 8주 후 7.54 ± 1.64 , 12주 후 6.93 ± 1.46 로 점차 감소되는 추세를 보였으며, 그 변화는 통계학적으로 유의하였다($F = 58.611$, $p < 0.001$) (Table 2, Fig. 1).

또한 2차 유효성 평가변수인 일일 평균 요절박 횟수, 요실금 횟수, 야뇨 횟수의 변화도 모두 점차 감소되는 추세를 보였으며, 모두 유의하였다($F = 33.9$, $p < 0.001$, $F = 26.1$, $p < 0.001$, $F = 77.7$, $p < 0.001$) (Table 2, Fig. 1).

뇌병변 환자 중 뇌경색 환자군 27명과 뇌출혈 환자군 24명에 대한 solifenacin의 효능을 분석한 결과 두 군 모두에서 일일 평균 배뇨 횟수, 요절박 횟수, 요실금 횟수, 야뇨 횟수는 유의하게 감소하였으며, 두 군 사이의 차이는 없었다(Fig. 2).

삼개월 동안의 약물투여 종료 후 측정한 BSW 설문 결과는 환자의 88.5%에서 이익(benefit)을 보았다고 인지하였으며, 86.9%에서 만족한다고 답하였다. 또한 91.8%에서 추후 투약을 지속하기를 원하였다(Table 3).

2) 안전성 평가

대상환자 80명 중 22명(27.5%)으로부터 총 27건(33.8%)의 이상반응이 보고되었다. 발현된 이상반응의 종류는 구갈과 변비가 각각 14건(17.5%)과 6건(7.5%)으로 가장 흔하였고, 그 밖에 오심(1건), 현기증(1건), 두근거림(2건)이 있었으며, 시야 흐림 증상, 요폐 증상 및 잔뇨감 등은 보고되지 않았다(Table 4). 발현된 이상반응 중 21건(77.8%)이 경증이었으며, 중등증은 5건(18.5%), 중증은 1건(3.7%)이었다. 구갈이 발생한 14건은 10 mg 투여군(39명)에서 10건(25.6%), 5 mg 투여군(41명)에서 4건(9.8%)이었다. 경증 이상반응의 경우 증상이 소실되거나 그 정도가 경미하여 투약을 지속하였다. 이상반응과 관련하여 soli-

Table 2. Changes of Urination after Solifenacin

Clinical findings	Baseline	4 Week	8 Week	12 Week	F	p value
Micturation frequency	9.51 ± 1.78	$8.12 \pm 2.16^*$	$7.54 \pm 1.64^*$	$6.93 \pm 1.46^{*,\dagger,\ddagger}$	58.6	<0.001
Urgency episodes	2.94 ± 2.96	$1.93 \pm 2.20^*$	$1.49 \pm 2.27^{*,\dagger}$	$0.97 \pm 1.66^{*,\dagger,\ddagger}$	33.9	<0.001
Incontinence frequency	0.69 ± 0.92	$0.37 \pm 0.64^*$	$0.18 \pm 0.45^{*,\dagger}$	$0.13 \pm 0.35^{*,\dagger}$	26.1	<0.001
Nocturia episodes	2.92 ± 1.20	$2.12 \pm 1.04^*$	$1.65 \pm 0.95^{*,\dagger}$	$1.33 \pm 0.84^{*,\dagger,\ddagger}$	77.7	<0.001

Values are mean \pm standard deviation. * $p < 0.01$ for the comparison of the value at the follow up time with the baseline value by post Hoc test of Bonferroni F. $^\dagger p < 0.01$ for the comparison of the value at the follow up time with the week 4 value by post Hoc test of Bonferroni F. $^\ddagger p < 0.01$ for the comparison of the value at the follow up time with the week 8 value by post Hoc test of Bonferroni F.

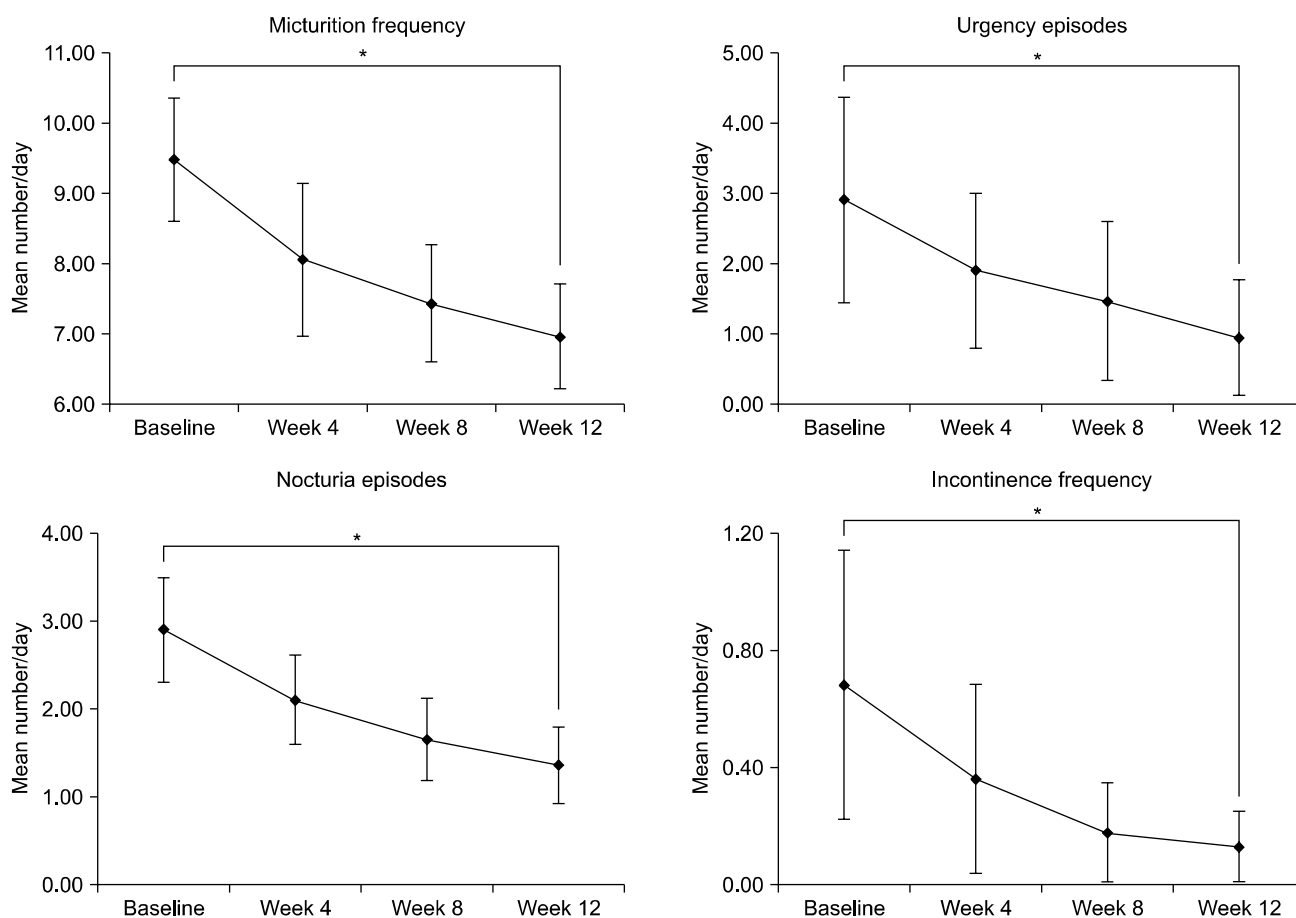


Fig. 1. Changes of of urination after solifenacin (* $p < 0.001$).

fenacin 투여를 중단한 5명(18.5%)이 모두 “중등도 또는 중증” 부작용을 호소한 사람이었고, 4명은 “구갈”, 1명은 “변비” 때문에 중단하였다. 이들은 투여 4주 후 내원 시 약물 순응도 70% 미만으로 환자가 더 이상의 투여를 원치 않아 중단하였으며, 연구종료 시까지 발현된 이상반응이 소실되지 않았던 경우는 없었다. Solifenacin 투여와의 인과관계 평가에서 ‘명확히 관련있음’으로 평가된 이상반응은 3건(11.1%), ‘관련있다고 생각’으로 평가된 이상반응은 14건(51.9%), ‘관련가능성 있음’으로 평가된 이상반응은 6건(22.2%), ‘불명’ 1건(3.7%)으로 총 24건의 이상반응이 solifenacin 투여와의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 평가되었다. 연구기간 중 발현된 이상반응 중 심장마비, 뇌경색 등의 중대한 이상반응은 발견되지 않았다. 이상반응 발현에 영향을 줄 수 있는 요인을 판정하기 위하여 성별, 연령, 과거병력, 합병증, 신장애, 과거약물 투여력, 병용약제에 따른 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다.

고 찰

본 연구를 통해 저자들은 뇌병변 환자에서 병발된 배뇨장애의 치료 약물 중 하나인 solifenacin의 유효성과 안정성을 평가하고자 하였다. 그동안 과민성 방광 증상에 대한 solifenacin의 유효성과 안정성에 대한 연구는 많이 수행되었다. Chapple 등¹⁰은 서방형 tolterodine에 비해 solifenacin이 요실금 횟수를 감소시키는데 효과적이라고 보고하였고, Cardozo 등¹⁴은 다른 항무스카린제에 비하여 solifenacin이 절박뇨를 비롯한 모든 과민성 방광 증상의 호전에 효과적이라고 보고하였다. 국내에서 시행된 Choo 등¹⁵의 연구에서도 solifenacin 투여로 과민성 방광 증상이 유의하게 호전됨을 확인하였다. 또한 뇌졸중후 병변 부위와 유병기간에 따른 배뇨형태의 변화에 대한 많은 연구가 있었지만³⁻⁸ 비억제성 방광수축을 수반한 배뇨근 과활동성 상태의 치료에 대한 연구는 현재까지 보고되지 않았다.

본 연구에서 뇌병변 환자에서 발생한 배뇨장애에서 solifenacin을 12주간 투여한 결과 투여 후 4주 후부터 빈

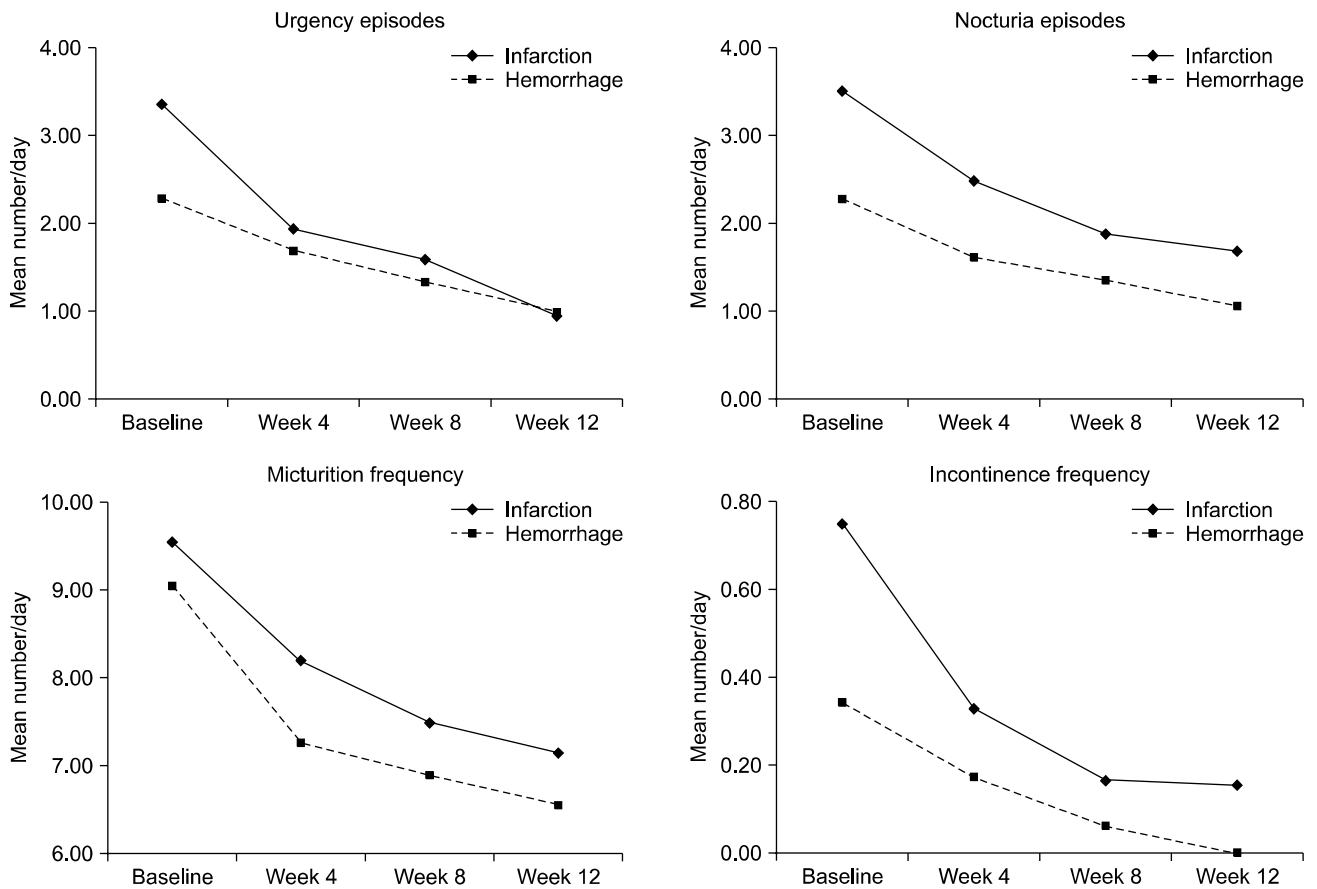


Fig. 2. Comparison of changes of urination according to stroke subtype.

Table 3. Results of BSW Questionnaire

Subscales	Number (%)
Patient perception of treatment benefit	No benefit 7 (11.5) Little benefit 13 (21.3) Much benefit 41 (67.2)
Patient satisfaction with treatment	Dissatisfied 8 (13.1) Satisfied 53 (86.9)
Patient willingness to continue with treatment	Unwilling 5 (8.2) Willing 56 (91.8)

BSW: benefit, satisfaction, willingness to continue.

Table 4. Incidence Rates of Adverse Events after Solifenacin

Adverse event	Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)
Dry mouth	10 (12.5)	3 (3.8)	1 (1.3)
Constipation	5 (6.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
Blurred vision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitation	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinnitus	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seizure	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inguinal hernia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

뇨, 요실금, 절박뇨, 야뇨 등의 과민성 방광 증상이 모두 유의하게 호전되었으며, 12주까지 지속되었다.

뇌병변 환자에서 발생하는 배뇨장애는 대부분 배뇨근 과반사에 의해 발생한다고 알려져 있다.⁸ 배뇨근 수축을 조절하는 대뇌 및 척수 신경의 변화는 국소적 배뇨근 수축을 유발한다.¹⁶ 배뇨근은 노화, 신경질환, 방광출구폐색, 허혈 등의 원인에 의해 탈신경화 및 세포간 결합의 변화가 발생한다.¹⁷ 탈신경화는 아세틸콜린에 대한 배뇨근의 초

민감성을 일으켜 자율적 수축의 원인이 된다. 또한 세포간 결합의 증가는 배뇨근의 자율적 수축을 주위 배뇨근으로 전달하여 넓은 부위의 배뇨근의 수축이 발생한다. 국소적 배뇨근의 수축은 아세틸콜린이 M3 무스카린 수용체에 작용하여 발생하므로 항무스카린제는 이를 효과적으로 차단하여 배뇨근의 수축을 억제할 수 있다. 따라서 뇌병변 환자에서 발생한 비억제성 방광수축을 수반한 배뇨근 과활동성 상태에서도 항무스카린제를 효과적으로 사용할

수 있고, 본 연구 결과 뇌병변의 종류와 상관 없이 solifenacin의 효능은 유의하게 나타났으며, 이는 solifenacin의 효과가 중추신경계보다는 방광 배뇨근에 국소적으로 작용했기 때문으로 생각된다.

Haab 등¹¹에 의하면 1,802명의 환자들을 대상으로 40주 동안 공개시험 연장 추적 연구를 시행한 결과 부작용으로 구갈(21%), 변비(10%), 시야 흐림 증상(7%) 등이 발생하며 부작용으로 인해 약물을 복용 중단한 경우는 4.7%라고 보고하였다. 본 연구에서 나타난 부작용은 구갈(17.5%)과 변비(7.5%)가 대부분이었으며 시야 흐림 증상은 관찰되지 않았다. 구갈의 경우 10 mg 투여군에서 25.6%, 5 mg 투여군에서 9.8%이었으며, 이는 10 mg 투여군에서 19.5%, 5 mg 투여군에서 7.6%를 보인 Choo 등¹⁵의 연구에 비하여 다소 높은 결과를 보였다.

본 연구 시행 기간 동안 투약 후 4주와 8주에 내원시 연구자는 환자의 요구, 증상의 변화 및 부작용 유무에 따라 용량을 5 mg에서 10 mg까지 조절하였다. 증량을 원한 환자는 49.2% (32명)으로 이는 Chapple 등¹⁰(50%)과 Cardozo 등¹⁴(46.5%)의 연구와 비슷한 수준이었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 추적관찰 중 환자의 탈락률이 타 연구에 비해 높으며, 둘째, 요류 동태 검사 및 요로 조영술 등의 검사 없이 연구를 진행하였고, 셋째, 뇌질환이란 임상 상태에 따른 다자약물 복용 상태로 비노기계에 영향을 미치는 약물들에 대한 배제가 철저히 이루어지기 힘든 상황이라는 점에 대한 고려가 필요하다. 그리고 마지막으로 대조군 없이 연구를 진행한 것이다.

따라서 추후 뇌병변 배뇨 장애 환자에서 투약의 효능 및 안정성을 보기 위한 연구의 진행 시에는 연구 대상자의 수를 늘려 대조군과 비교를 하고 여러 검사를 통해 배뇨장애의 비노기계 원인을 확실히 배제하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결론

뇌병변 배뇨장애 환자에서 solifenacin의 사용은 빈뇨, 야간뇨, 절박뇨, 요실금 등의 과민성 증상의 호전에 효과적이며, 환자의 만족도도 높았고, 뇌경색 환자군과 뇌출혈 환자군 사이에도 군간의 차이 없이 유의하게 증상의 호전을 보였다. 따라서 뇌병변 환자에서 발생하는 비억제성 방광수축을 수반한 배뇨근 과활동성 상태의 완화를 위해 solifenacin이 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

- 1) Marinkovic S, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol.* 2001;165:359-370
- 2) Gladman JR, Harwood DM, Barer DH. Predicting the outcome of acute stroke. prospective evaluation of five multivariate models and comparison with simple methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:347-351
- 3) Nakayama H, Jorgensen HS, Pedersen PM, Raaschou HO, Olsen TS. Prevalence and risk factors of incontinence after stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1997;28:5862
- 4) Patel M, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Natural history and effects on 2-year outcomes of urinary incontinence after stroke. *Stroke.* 2001;32:122-127
- 5) Taub NA, Wolfe CD, Richardson E, Burney PG. Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-month follow-up of a population-based cohort in southeast England. *Stroke.* 1994;25:352-357
- 6) Brittain KR, Perry SI, Peet SM, Shaw C, Dallosso H, Assassa RP, Williams K, Jagger C, Potter JF, Castleden CM. Prevalence and impact of urinary symptoms among community dwelling stroke survivors. *Stroke.* 2000;31:886-891
- 7) Chua K, Chuo A, Kong KH. Urinary incontinence after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2003;17:469-478
- 8) Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanish T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci.* 1996;137:47-56
- 9) Han JY, Choo MS. Drug treatment for lower urinary tract symptoms. *J Korean Med Assoc.* 2011;54:637-645
- 10) Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Tooze-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005;48:464-470
- 11) Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol.* 2005;47:376-384
- 12) Michel MC, de la Rosette JJMCH. Role of muscarinic receptor antagonists in urgency and nocturia. *BJU Int.* 2005;96:37-42
- 13) Pleil AM, Coyne KS, Reese PR, Jumadilova Z, Rovner ES, Kelleher CJ. The validation of patient-rated global assessments of treatment benefit, satisfaction, and willingness to continue-The BSW. *Value Health.* 2005;8:S25-S34
- 14) Cardozo L, Hessdorfer E, Milani R, Arano P, Dewilde L, Slack M, Drogendijk T, Wright M, Bolodeoku J. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int.* 2008;102:1120-1127
- 15) Choo MS, Lee JZ, Lee JB, Jung HC, Lee KS, Kim JC, Seo JT, Paick JS, Kim HJ, Na YG, Lee JG. Efficacy and safety of solifenacin succinate in Korean patients with overactive bladder: a randomised, prospective, double-blind, multicentre

- study. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1675-1683
- 16) de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology.* 1997;50:36-52
- 17) Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol.* 1987;60:332-336