

# 야간뇨를 가지고 있는 여성 과민성 방광 환자에서 Amitriptyline의 효과

## The Utility of Amitriptyline in Female Overactive Bladder Patients with Nocturia

Jea Whan Lee, Dong Youp Han, Hee Jong Jeong, Joung Sik Rim

From the Department of Urology, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

**Purpose:** Anticholinergics suppress the muscarinic receptors in the bladder smooth muscle and, increase the level of urine storage. Their side effects include dry mouth, dry eyes, constipation, drowsiness, and tachycardia. These adverse effects limit the dosing and often decrease patient compliance. This study examined the effect of amitriptyline as one of the first-line treatments for overactive bladder patients with nocturia.

**Materials and Methods:** Between June 2005 and June 2006, a prospective randomized study was carried out on 45 female patients with an overactive bladder. The mean age was 57.6 years and the patients were treated with doxazosin (Group I), doxazosin with tolterodine (Group II), doxazosin with amitriptyline (Group III). All 45 (Group I: 15, Group II: 15, Group III: 15) were followed up for 4 weeks. The treatment efficacy was measured using the 3 days of voiding diaries.

**Results:** The actual number diurnal voids showed considerable improvement after treatment ( $p < 0.05$ ). However, there was no difference in treatment results between Groups II and III ( $p > 0.05$ ). The actual number of nightly voids improved after treatment ( $p < 0.05$ ), but there was no change in Group I. There was no difference between Groups II and III ( $p > 0.05$ ). There was no difference in the total voiding volume, functional bladder capacity, nocturnal bladder capacity index, nocturia index between pre-treatment and post-treatment in each group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** There are some enhanced effects with the actual number of diurnal voids and the actual number nightly voids in patients treated with doxazosin with amitriptyline. Therefore, amitriptyline is helpful as a first-line treatment in female overactive bladder patients with nocturia. (Korean J Urol 2008;49:733-738)

**Key Words:** Nocturia, Tricyclic antidepressant, Overactive bladder

대한비뇨기과학회지  
제 49 권 제 8 호 2008

원광대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이재환 · 한동엽 · 정희종 · 임정식

접수일자 : 2007년 11월 12일  
채택일자 : 2008년 6월 12일

교신저자: 정희종  
원광대학교병원 비뇨기과  
전북 익산시 신웅동 344-2  
☎ 570-711  
TEL: 063-859-1332  
FAX: 063-842-1455  
E-mail: uro94c@wonkwang.ac.kr

본 연구는 2006년 원광대학교 교비연구비 지원으로 이루어진 것임.

### 서 론

과민성방광 (overactive bladder)은 요절박, 빈뇨, 야간뇨, 절박성요실금 등의 하부요로계의 이상을 시사하는 증상을 토대로 정의된다. 2001년 국제요실금학회 (International Continence Society; ICS)에 의하면 과민성방광은 절박성요실금의 유무에 관계없이 요절박이 있으며 보통 빈뇨와 야간뇨가 있는 경우라고 하였다.<sup>1</sup> 특히 중년 여성에서 매우 흔한

하부요로 질환으로 보고자마다 유병률의 차이는 많으나 43%까지 높은 유병률을 보고한 문헌도 있다.<sup>2-4</sup>

야간뇨의 발생은 야간의 소변량이 증가하거나 야간의 방광용적이 줄어들음으로 인해 기인한다. 과민성방광의 치료로는 행동 치료, 약물 치료, 신경조절 치료 (neuromodulation), 방광의 수압팽창술, 방광확대성형술 등이 있으며 이중 빠른 치료효과를 기대할 수 있고, 비침습적인 약물 치료가 1차 치료로 propantheline, imipramine, flavoxate, bromocriptine, emepronium bromide, baclophen, indomethacin, flur-

biprofen, oxybutynin chloride, tolterodine 등이 많이 사용되고 있으나 저자들에 따라 치료율과 부작용들의 차이가 많이 있고 이들 간의 비교가 미흡한 실정이다.

현재 항콜린제의 복용이 과민성방광의 가장 효과적인 약물요법으로 이용되고 있으나 구갈 변비 등의 부작용의 빈발로 인해 처방이 제한되고 있다. 저자들은 과민성방광 여성에서 발생한 야간뇨에서 삼환계 항우울제의 일종인 amitriptyline을 이용하여 야간뇨의 치료에 대한 새로운 대안이 되는지 알아보려고 하였다.

### 대상 및 방법

2005년 6월 1일부터 2006년 6월 30일까지 빈뇨, 야간뇨를 주소로 내원한 18세 이상의 여성 환자를 대상으로 전향적인 방법으로 연구를 시행하였다. 대상 환자 중에서 신경학적 손상에 따른 배뇨근과반사 (detrusor hyperreflexia), 요로 감염, 임상적으로 중한 복압성요실금, 방광출구폐색, 요속 검사에서 최대요속이 10ml/sec 이하이거나 잔뇨가 총 배뇨량의 15% 이상인 환자, 간질성 방광염 (interstitial cystitis)이나 녹내장 (glaucoma) 혹은 거대결장 (megacolon) 등의 환자와 이전에 방광훈련이나 항콜린성 (anticholinergic) 약물치료를 받았던 경력이 있는 환자들은 대상에서 제외하였다.

치료 시작 전에 모든 환자에게 자세한 문진과 신체검사, 요속검사 및 잔뇨를 시행하였고, 3일 간의 배뇨일지를 작성하게 하였으며, 4주 후 방문하여 배뇨일지와 치료의 반응과 부작용 등을 확인하였다. 배뇨일지에는 배뇨시간, 배뇨량, 하루동안 총 배뇨량, 취침시간 및 기상시간을 표기하게 하였고, 3일치를 작성하게 하였으며 아침에 잠에서 깬 후 1시간 이내에 배뇨한 것을 야간배뇨량에 포함시켰으나 야간배뇨횟수에는 포함시키지 않았다.

전체 45명 (평균 연령: 57.6세)을 3군으로 나누어 환자의 약물치료 반응을 비교하였다. I군은 doxazosin만 복용한 환자 군, II군은 doxazosin과 tolterodine을 복용한 환자 군, III군은 doxazosin과 amitriptyline을 복용한 환자 군으로 나누어 3일 동안의 배뇨일지를 작성하게 해서 각 군에서의 배뇨형태의 변화를 비교하였다. Doxazosin만 복용한 환자 군을 실험군으로 한 이유는 확인되지 않은 부분적인 하부요로 폐색 환자에서 발생할 수도 있는 과민성 방광을 개선시키기 위해 사용하였다. 각 군에서 하루 동안의 총 배뇨량, 하루 동안 배뇨횟수 (주간 및 야간 배뇨횟수), 기능적 방광용적 (functional bladder capacity), 야간방광용적 (nocturnal bladder capacity), 야간배뇨량 (nocturnal urinary volume) 및 주간 배뇨량 (diurnal urinary volume) 등을 서로 비교하였으며 이 때 기능적 방광용적은 하루 중에 최대 배뇨할 때 배뇨량으

**Table 1.** Definitions in the classification and etiology of nocturia

Nocturnal urine volume (NUV)	Nightly voided volume plus first morning voided volume
Functional bladder capacity (FBC)	Largest single recorded voided volume from 24-h diary
Nocturnal index (Ni)	NUV/FBC
Actual number nightly voids (ANV)	Recorded from diary
Predicted number nightly voids (PNV)	Ni-1
Nocturnal bladder capacity index (NBCi)	ANV-PNV
Nocturnal polyuria index (NPI)	NUV/24-h total voided volume

로 야간방광용적은 야간에 최대 배뇨한 배뇨량으로 정의하였다 (Table 1). 배뇨량과 배뇨횟수는 3일간의 평균치를 구하였다. 배뇨횟수가 소수점으로 나올 때는 소수점 이하는 버리고 다음의 정수로 계산하였다.

이에 저자들은 각 군에서의 하루 총 배뇨량, 주간 및 야간 배뇨량, 주간 및 야간배뇨횟수, 기능적 및 야간방광용적 등을 통계적 분석으로 SPSS for Windows (version 13.0)를 이용하였다. 각 군별로 Wilcoxon signed rank 검정법을 이용하여 분석하였으며 세 군 사이의 비교는 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 또한 치료 후의 야간뇨의 횟수에 대한 두 군 사이의 비교는 Mann Whitney U 검정을 이용하여 p값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

### 결 과

세 군에서 환자의 연령, 체중, 증상기간, 출산횟수 그리고 치료 전 요속검사와 잔뇨검사, 증상의 정도 등 대상 환자들의 구성에서는 통계학적인 유의성은 없었다 (Table 2).

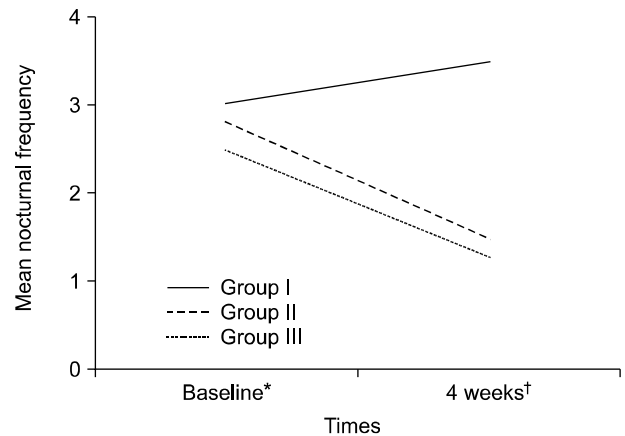
치료 4주 후에 시행한 검사를 통해 치료에 대한 성적을 평가하였다. 총 대상 환자 45명 중 2명에서의 약간의 낮 시간 동안의 수면, 구갈의 부작용을 언급하였으나 모든 검사를 마쳤다. 주간배뇨횟수는 I군 (Table 3)에서 치료 전 하루 평균 8.67회에서 치료 후 7.93회로, II군 (Table 3)에서는 8.73회에서 7.47회로, III군 (Table 3)에서는 8.33회에서 6.86회로 유의한 호전을 보였으며 ( $p < 0.05$ ), II군과 III군에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p > 0.05$ ). 야간뇨 횟수는 I군에서는 치료 전 하루 평균 3.00회에서 치료 후 3.47회로, II군에서는 2.80회에서 1.47회로, III군에서는 2.47회에서 1.27회로 I군을 제외한 II군 III군은 치료 전에 비해 유의한 호전을 보였으며 ( $p < 0.05$ ), II군과 III군을 서로 비교하였을 때 치료 결과는 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1).

**Table 2.** Characteristics and symptoms of patients before treatment

			p-value
Group I	No. of patients	15	
	Age (years)	56.40±10.21	>0.05
	Body weight (kg)	56.3±4.97	>0.05
	Duration of symptom (years)	1.11±0.53	>0.05
	No. of delivery	2.47±0.64	>0.05
	Maximum flow rate (ml/sec)	20.56±2.34	>0.05
	Residual urine (ml)	28.60±9.29	>0.05
	IPSS	13.53±5.68	>0.05
Group II	No. of patients	15	
	Age (years)	57.60±12.02	>0.05
	Body weight (kg)	57.87±3.11	>0.05
	Duration of symptom (years)	1.01±0.41	>0.05
	No. of delivery	2.87±1.06	>0.05
	Maximum flow rate (ml/sec)	20.59±2.45	>0.05
	Residual urine (ml)	27.0±8.12	>0.05
	IPSS	14.07±6.09	>0.05
Group III	No. of patients	15	
	Age (years)	58.67±12.09	>0.05
	Body weight (kg)	58.80±3.65	>0.05
	Duration of symptom (years)	1.15±0.40	>0.05
	No. of delivery	2.6±0.63	>0.05
	Maximum flow rate (ml/sec)	21.7±2.69	>0.05
	Residual urine (ml)	22.33±10.31	>0.05
	IPSS	13.67±5.77	>0.05

by Kruskal-Wallis test, IPSS: International Prostate Symptom Score

I군, II군, III군에서 하루 동안의 총배뇨량, 기능적방광용적 (functional bladder capacity), 야간방광용적지수 (nocturnal bladder capacity index), 야간빈뇨지수 (nocturnal index)는 치료 전과 치료 후를 비교하였을 때 통계학적으로 차이를 보이지 않았다 ( $p > 0.05$ ).



**Fig. 1.** Comparison of the nocturnal frequency between each group. Note the significant improvement in groups II and III ( $p=0.005$ ,  $p=0.002$ ) and the similarity between groups II and III ( $p=0.101$ ). \*:  $p=0.669$ , †:  $p=0.001$ , by Kruskal-Wallis test.

**Table 3.** Comparison of the urine volume and voiding frequency between the pre- and post-treatment in each groups

		Baseline	4 weeks	p-value*
Group I	Total voiding volume (ml)	1,687±485.4	1,669±297.6	0.910
	Day time frequency	8.66±2.29	7.93±2.02	0.185
	Nocturnal frequency	3.00±1.25	3.46±1.50	0.289
	Functional bladder capacity (ml)	283.3±87.1	295.3±66.6	0.503
	Nocturnal bladder capacity index	1.22±1.10	0.92±0.87	0.570
	Nocturia index	2.71±0.80	2.51±0.61	0.061
Group II	Total voiding volume (ml)	1,632±498.8	1,651±492.1	0.887
	Day time frequency	8.73±3.06	7.47±2.61	0.004
	Nocturnal frequency	2.80±1.47	1.47±1.50	0.005
	Functional bladder capacity (ml)	252.0±73.4	292.0±65.3	0.084
	Nocturnal bladder capacity index	1.22±1.16	0.94±0.88	0.570
	Nocturia index	2.58±0.71	2.34±0.47	0.069
Group III	Total voiding volume (ml)	1,715±513.7	1,704.6±488.4	0.955
	Day time frequency	8.33±2.74	6.86±1.99	0.003
	Nocturnal frequency	2.47±1.41	1.27±1.53	0.002
	Functional bladder capacity (ml)	265.3±97.8	295.3±66.6	0.082
	Nocturnal bladder capacity index	1.07±0.96	0.75±0.73	0.281
	Nocturia index	2.39±0.75	2.33±0.68	0.053

\*: by Wilcoxon signed rank test

## 고찰

과민성방광의 발생기전에 대해서는 많은 연구와 이해가 이루어졌지만 현재까지도 대뇌, 척수, 방광근의 복잡한 상호작용과 기전에 대해서는 아직도 이해가 안 된 부분이 많다.<sup>5-7</sup> 따라서 과민성방광의 치료에 있어서도 매우 다양한 치료방법들이 시도되고 있으며 일차적인 치료는 행동 치료와 약물 치료로 나누어지나 통상적으로 두 가지 방법이 병용되며, 이러한 치료로 약 70% 이상의 치료 효과가 보고되고 있다.<sup>8</sup> 이들을 크게 다시 나누어서 약물치료와 비수술적 치료인 방광훈련 (bladder training), 골반근육운동 (pelvic floor muscle exercise), 생체피드백 (biofeedback), 전기자극 (electric stimulation) 치료법들과 덜 침습적인 척수신경조절법 (neuromodulation of the sacral nerves), 방광 내 약물주입법 (bladder instillations with antimuscarinics), 방광 확장술 (bladder distension) 등과 더욱 침습적인 방광 확대술 (bladder augmentation) 등의 수술적인 방법들이 시도되고 있다. 그러나 일차 치료로 이렇게 효과를 보이는 환자들에서, 언제까지 치료를 지속해야 하며, 치료를 종료하였을 때에 치료 효과가 얼마나 지속되는지에 대해서는 현재까지 보고된 연구 결과가 없다. 마찬가지로 어떤 환자들에서 약물 치료를 종료하였을 때에 증상의 재발이 더 예견되는지에 대해서도 보고된 바가 없어, 대부분 자신만의 경험에 의해 약물 처방을 지속하며 경과 관찰하여 종료를 고려하는 것이다.

방광훈련의 치료기전은 아직 명확하지는 않으나 잘못된 잦은 배뇨 습관이나 이로 인해 낮아진 방광의 순응도를 지속적이고 점진적인 배뇨간격과 배뇨량의 증가로 정상적인 간격의 배뇨습관을 인지할 수 있도록 재교육하고 또한 방광의 용적 및 순응도를 높여서 과민성방광의 치료가 가능하게 한다.<sup>9-12</sup>

방광훈련법은 1966년 Jeffcoate와 Francis<sup>13</sup>가 처음 발표하였으며 Pengelly와 Booth<sup>14</sup>는 25명의 과민성방광 환자에게 전향적인 연구로 76%의 치료율을 보고하며 방광훈련이 효과적인 치료법이라고 주장하였으며 치료 전에 환자들에게 과민성방광의 발생과 치료의 목표와 방법에 대한 자세한 설명이 중요하다고 하였다. 또한 항콜린성 약물의 투여가 불안정방광의 개선에 도움이 되며 특히 야간뇨가 있는 환자에게 도움이 된다고 하였다. 그러나 최근 과민성방광에 대한 많은 신경학적, 약리학적인 이해와 함께 효과적인 약물들이 개발되고 있다.

방광의 배뇨근의 수축은 주로 무수카린성 수용체 (muscarinic receptor)에 의하여 이루어지며 방광에는 5종류의 아형 (subtype) 중 M2, M3가 약 3:1의 비율로 분포하고 있다.<sup>6</sup>

과민성방광의 약물적 치료는 propantheline, imipramine, flavoxate, bromocriptine, emepronium bromide, baclophen, indomethacin, flurbiprofen, oxybutynin chloride 등 많은 약제가 치료에 사용되었으나 Diokno와 Lapides<sup>15</sup>가 30명의 환자를 대상으로 oxybutynin을 투여한 결과 21명 (69%)에서 치료되었고 17명 (57%)에서 부작용이 발생했음을 보고했으며 이 중 5명 (17%)은 심한 부작용으로 투약을 중단해야 했다. 많은 다른 문헌들에서도 oxybutynin의 높은 치료율이 보고되면서 최근까지 가장 널리 쓰인 약제이나 높은 부작용이 해결해야 될 문제점으로 남아 있었다. 최근 침샘에 비해 방광의 작용이 상대적으로 많은 항무스카린제인 tolterodine이 개발되어 oxybutynin과 비슷한 치료율과 낮은 부작용으로 좋은 결과들이 보고되고 있으며 현재는 과민성방광의 약물치료에 있어서 가장 널리 사용되고 있다. Appell<sup>16</sup>은 tolterodine 1mg, 2mg을 하루에 2회씩, 위약과 oxybutynin 5mg을 하루에 3회씩 12주간 투여하여 결과를 비교한 결과 위약 군보다 tolterodine과 oxybutynin 군에서 유의하게 치료율이 높았으며 부작용과 부작용으로 인하여 치료의 중단율은 oxybutynin 군에서 위약 군과 tolterodine 군보다 유의하게 높았다고 보고하였다. 이는 이하선 (parotid gland)에서 tolterodine이 oxybutynin보다 8배 정도 결합력이 약하기 때문에 항무스카린제의 가장 흔한 부작용인 구갈이 덜 발생한다고 하였다.<sup>17</sup>

많은 임상 의사들이 imipramine hydrochloride와 같은 삼환계 항우울제의 사용이 방광 수축과 방광 출구 저항을 증가시킴으로 인해서 유용하다는 것에 관심을 가져왔다.<sup>18</sup>

삼환계 항우울제 약물 중 가장 일반적으로 사용되는 약물은 imipramine이며, 중추신경과 말초신경에서 노에피네프린과 세로토닌인 신경전달물질의 재흡수를 억제하여 작용한다. 첫 번째, 교감신경의 불안완화 효과를 가진 5-HT와 노아드레날린 작용의 시냅스 앞부분을 억제하며, 두 번째, 항콜린제 효과로 인한 직접적인 교감신경을 자극하여 기능을 수행한다.<sup>19</sup> 이 작용이 하부요로에 어떻게 작용하는지에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 이러한 삼환계 항우울제는 항콜린제 작용과 함께 무스카린제의 효과를 가지고 있다. 이것은 방광의 출구 저항을 증가시킨다. 이러한 항콜린제 효과와 함께 방광의 출구 저항이 증가되어 결국은 요의 저장능을 증가시킨다.<sup>20</sup> 이것은 과민성방광과 복잡성요실금의 치료에 사용되고 있다. 야간 요실금은 이 약에 의해 야기되는 수면 효과 때문에 개선되기도 한다. 용량은 하루에 3번씩 10-50mg을 복용한다. Mixed incontinence를 가진 환자에서는 하루에 150mg imipramine을 권장하였다.<sup>21</sup>

가장 중요한 부작용으로 cardiac toxicity를 가지고 있어, 치료 전에 심전도를 시행해야 한다. Conduction 이상이 있는 경우에 의사는 이 약의 사용을 하지 말아야 한다. 다른 부작

용으로 점막의 건조, 수면 장애, 개인 성격의 변화, 전신쇠약, 피로, 난폭함, 식욕의 변화 등을 호소하기도 한다.

Duloxetine은 5-HT3와 노에피네프린 재흡수의 억제를 통해 작용한다. 뉴런에 포함되어 있는 미골 뇌간에 존재하는 5-hydroxytryptamine의 raphe nucleus는 dorsal horn과 천골에 있는 자율 신경과 괄약근 운동 핵으로 투사를 보낸다. 교감 과 부교감 자율 핵으로부터 중요한 세로토닌 정보를 받으며, 이는 내장의 교감 신경을 촉진시키고, 부교감 배뇨 기능을 억제시킴으로 인해 점차적으로 소변의 저장 능력을 증가시킨다.<sup>22,23</sup> 5-hydroxytryptamine 수용체의 다양한 아류형 중에서 2, 3에서 교감신경과 체성 반사를 촉진시켜서 출구 저항성을 증가시킨다. 반면에 2C 또는 3 수용체는 배뇨 반사를 억제하기도 한다.<sup>24</sup> Raphe nucleus에서 5-hydroxytryptamine-1A 자율 수용체는 raphe neuron의 억제 작용을 하는 것처럼 보인다.<sup>25</sup> 그래서, 5-hydroxytryptamine 수용체의 특징적인 아류형 과민성방광 또는 복합성요실금과 같은 하부요로 질환에 대한 새로운 치료방법으로 제공되고 있다. 예를 들어, 선택적인 세로토닌과 노에피네프린 재흡수 억제인 duloxetine은 긴장성과 복합성요실금에 대한 FDA의 인증을 받고 있으며, 가장 효과적인 것으로 생각한다.<sup>22,23</sup> 이러한 새로운 물질의 임상 실험에서 정상적인 방광에는 거의 효과가 없는 것처럼 보인다. 동물 실험에서 duloxetine은 정상적인 배뇨상태를 방해하지 않으며 sphincter tone과 bladder capacity를 증가시켜 주었다. 그러나 화학적으로 과민성 방광의 동물 연구에서는 duloxetine이 5HT2 수용체와  $\alpha$ 1-아드레날린 작용에 의해 방광의 과민성을 감소시키는 것으로 나타났다.<sup>22</sup> Duloxetine에서 우울증과 lower urinary tract 질환에 대한 연구가 시행되고 있다.

이와 같이 최근 과민성방광의 치료에 있어서 약물 치료가 빠른 효과를 나타내기 때문에 대중적으로 이용되고 있으며, 본 교실에서 시행한 결과로는 앞에서 언급한 삼환계 항우울제가 이전 항콜린제의 부작용이 적은 것으로 관찰되어 앞으로 항콜린제의 부작용으로 약물 순응도의 감소가 있다는 점과 부작용으로 인해 약물 치료 중단 후 증상의 재발이 높다는 면에서 다양한 약물 치료 방법 중에서 하나로 고려해 볼 수 있다.

## 결 론

과민성방광 환자의 일차적인 치료 방법으로서 방광훈련, 항무스카린성 약제인 tolterodine의 치료가 사용되고 있다. 최근 과민성방광의 치료에 있어서 항무스카린성 약제들의 부작용과 이를 통해 약물 순응성의 감소를 보이고 있다. 그래서, 본 교실에서 시행한 결과로는 앞에서 언급한 삼환계

항우울제가 이전 항콜린제의 부작용이 적은 것으로 관찰되어 앞으로 항콜린제의 부작용으로 약물 순응도의 감소가 있다는 점과 부작용으로 인해 약물 치료 중단 후 증상의 재발이 높다는 면에서 다양한 약물 치료 방법 중에서 하나로 고려해 볼 수 있다.

## REFERENCES

- Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 2003;62(5 Suppl 2):20-7
- Bent AE. Etiology and management of detrusor instability and mixed incontinence. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:853-68
- Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000;6(11 Suppl):S565-73
- Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology* 1997;50(6A Suppl):31-5
- Blok BF, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *BJU Int* 1999;83(Suppl 2):1-6
- Igawa Y. Discussion: functional role of M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, and M<sub>3</sub> muscarinic receptors in overactive bladder. *Urology* 2000;55 (5A Suppl):47-9
- Fitzpatrick JM. Facts and future lines of research in lower urinary tract symptoms in men and women: an overview of the role of  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenoreceptor antagonists. *BJU Int* 2000;85 (Suppl 2):1-5
- Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004;350:786-99
- Frewen WK. The management of urgency and frequency of micturition. *Br J Urol* 1980;52:367-9
- Elder DD, Stephenson TP. An assessment of the Frewen regime in the treatment of detrusor dysfunction in females. *Br J Urol* 1980;52:467-71
- Bo K, Berghmans LC. Nonpharmacologic treatments for overactive bladder-pelvic floor exercises. *Urology* 2000;55(5A Suppl):7-11
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1995-2000
- Jeffcoate TN, Francis WJ. Urgency incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:604-18
- Pengelly AW, Booth CM. A prospective trial of bladder training as treatment for detrusor instability. *Br J Urol* 1980; 52:463-6
- Diokno AC, Lapides J. Oxybutynin: a new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 1972;108:307-9
- Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997;50(6A Suppl):90-6

17. Nilvebrant L, Hallen B, Larsson G. Tolterodine: a new bladder selective, muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997;60:1129-36
  18. Maggi CA, Borsini F, Lecci A, Giuliani S, Meli P, Gragnani L, et al. Effect of acute or chronic administration of imipramine on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:278-85
  19. Gulliford G, Bidmead J. Management of incontinence. *Pharm J* 2001;267:230-2
  20. Wein AJ. Pharmacologic options for the overactive bladder. *Urology* 1998;51(2A Suppl):43-7
  21. Nygaard IE, Heit M. Stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104:607-20
  22. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1014-24
  23. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000;40:161-7
  24. Downie JW. Pharmacological manipulation of central micturition circuitry. *Curr Opin CPNS Invest Drugs* 1999;1:231-4
  25. Kakizaki H, Yoshiyama M, Koyanagi T, De Groat WC. Effects of WAY100635, a selective 5-HT<sub>1A</sub>-receptor antagonist on the micturition-reflex pathway in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1407-13
-