



نسل جدید داروهای موثر در درمان بیماری بی‌اختیاری ادراری

دکتر مالک زارع

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

بی‌اختیاری ادرار در زنان و مردان شایع است. بی‌اختیاری ادرار در جوامع مختلف شیوعی بین ۲۵ تا ۴۵ درصد را دارا است و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد. طبق آمار ۲۹ درصد از زنان و ۱۰ درصد از مردان دارای ۶۰ سال و بالاتر که در مراکز نگهداری سالمندان زندگی می‌کنند، به بی‌اختیاری ادرار مبتلا هستند.

هم‌چنین با توجه به افزایش آگاهی در رابطه با این بیماری و نیز تغییر پراکنش جمعیتی در جوامع به نظر می‌رسد که میزان تشخیص بی‌اختیاری ادرار و در کنار آن افراد نیازمند درمان در آینده افزایش یابد.

بی‌اختیاری ادراری به دلیل هرگونه نقص در عملکرد مثانه و مجاری ادراری اتفاق می‌افتد که می‌تواند منجر به اختلال در ذخیره و تخلیه ادرار شود. نیاز به تخلیه اضطراری ادرار، تکرر ادرار، خروج غیرارادی ادرار در طول روز و شب و حتی زمان خواب از علایم این بیماری است. اگر چه این اختلال نسبت به برخی بیماری‌ها مانند آسم شیوع کمتری دارد، نسبت به بیماری‌هایی نظیر دیابت و آلزایمر دارای شیوع بیشتری می‌باشد و علل متعددی ممکن است منجر به ایجاد

■ آسیب‌شناسی بی‌اختیاری ادراری اضطرابی

این بیماری یکی از معمول‌ترین اختلالات مجاری ادراری است که بیشتر در افراد مسن اتفاق می‌افتد. در این بیماری عضله دترسور در جدار مثانه دچار افزایش فعالیت می‌گردد، به طوری که این عضله در زمانی که مثانه در حال پر شدن است، به‌طور نامتناسبی منقبض می‌شود و باعث ایجاد یک حالت دفع اورژانسی و هم‌چنین خروج غیرارادی ادرار در فرد می‌شود. گیرنده‌های کولینرژیک M_2 با تراکم بیشتر و گیرنده‌های M_3 با تراکم کمتر در عضله صاف دیواره مثانه یافت می‌شوند. گیرنده M_3 در انسان هم مسؤوّل انقباض عضله مثانه جهت تخلیه طبیعی ادرار و هم مسؤوّل انقباض غیر ارادی عضله مثانه و ایجاد مشکلات مربوط به بی‌اختیاری ادراری است. افزایش فعالیت این گیرنده‌ها می‌تواند منجر به خروج غیرارادی حجم زیادی از ادرار حتی در شب و هنگام خواب گردد که می‌تواند باعث اختلال در خواب فرد شود. بنابراین، اساس درمان آنتی‌کولینرژیک بی‌اختیاری اضطرابی براساس مسدودسازی گیرنده‌های M_3 است. گیرنده‌های β_3 از سیستم سمپاتیک با تراکم کمتر از گیرنده‌های موسکارینی نیز در جدار مثانه وجود دارند. تحریک این گیرنده‌ها باعث شل شدن مثانه می‌گردد. اگر چه این گیرنده‌ها در پاتولوژی این نوع بی‌اختیاری ادراری نقشی ندارند، تحریک آن‌ها می‌تواند در بهبود علائم این بیماری

بی‌اختیاری ادرار اثرات عمیقی بر سلامت و کیفیت زندگی افراد دارد. این وضعیت هم‌چنین اثرات و اهمیت اقتصادی عظیمی بر نظام خدمات سلامت دارد، به طوری که در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۲۰، درمان بیماری بی‌اختیاری ادراری اضطرابی (Urge urinary incontinence) و تبعات ناشی از آن، ۸۳ میلیارد دلار هزینه در بر داشته است. در مطالعات متعددی بی‌اختیاری ادرار با کاهش سلامت روانی، سلامت فیزیکی، کیفیت زندگی و عملکرد افراد در نقش‌های متفاوت از جمله عملکردهای اجتماعی آن‌ها همراه بوده است. علاوه بر این، عدم درمان این اختلال می‌تواند منجر به اختلالات خواب، افسردگی، عفونت‌های مجاری ادرار و پوستی گردد. بسته به نوع و محل اختلال، این بیماری به انواع مختلفی تقسیم می‌شود. تشخیص دقیق نوع بی‌اختیاری در انتخاب دقیق دارو می‌تواند بسیار سودمند باشد. بی‌اختیاری ادراری اضطرابی، بی‌اختیاری ادراری ناشی از فشار (Stress urinary incontinence) بی‌اختیاری ادراری مختلط (Mixed urinary incontinence) و غیره نمونه‌هایی از این اختلال هستند. با توجه به میزان شیوع و اهمیت بی‌اختیاری ادراری اضطرابی، به‌خصوص در افراد مسن، قصد آن می‌باشد که در این مقاله، راجع به این اختلال و داروهای (قدیمی و جدیدتر) موثر در درمان آن بحث گردد.

ادرار، ۱۲ تا ۳۲ درصد تکرر ادرار و همچنین بهبود کیفیت زندگی بیماران همراه بوده است. داروهای آنتی‌کولینرژیک، گیرنده‌های موسکارینی موجود در عضلات صاف مثانه را مهار می‌کنند که در نتیجه، جلوی انقباض عضله دترسور را می‌گیرند.

این داروها همچنین به سایر گیرنده‌های موسکارینی موجود در بدن شامل گیرنده‌های حاضر در سسیستم عصبی مرکزی، مجرای گوارش، غدد بزاقی و چشم‌ها نیز متصل می‌شوند که ممکن است منجر به عوارض جانبی آزاردهنده‌ای نظیر خشکی دهان، یبوست، گیجی و تاری دید شوند که می‌تواند یکی از علل قطع این داروها باشد. ممنوعیت اصلی استفاده از داروهای آنتی‌کولینرژیک، گلوکوم با زاویه بسته می‌باشد. همچنین نگرانی‌هایی در مطالعات پیشین در رابطه با نقصان عملکرد شناختی افراد سالخورده (به علت سن بالا، بیماری‌های همراه و افزایش نفوذپذیری سد خونی- مغزی) با استفاده از داروهای آنتی‌کولینرژیک ابراز شده است. علاوه بر این موارد، تحقیقات اخیر سولاتی را در رابطه با تماس طولانی‌مدت با داروهای آنتی‌کولینرژیک و دمانس مطرح می‌کنند.

قطع دارو به علت عوارض جانبی (خشکی دهان و یبوست) در بیماران استفاده‌کننده از داروهای آنتی‌کولینرژیک رایج می‌باشد، به صورتی که کمتر از ۵۰ درصد از بیماران داروی خود را به مدت ۶ ماه ادامه داده و کمتر از ۳۶ درصد آنان بیش از یک سال از

نقش موثری را ایفا نماید. برخی از داروها مانند مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز، مدرها و الکل عوامل دیگری هستند که به هر دلیلی مصرف شوند یا باعث بدتر شدن علائم بیماری بی‌اختیاری ادراری می‌شوند یا خود مستقلاً ممکن است که سبب بروز علائم این بیماری در برخی افراد شوند.

دارو درمانی بیماری

داروهای آنتی‌کولینرژیک (آنتی‌موسکارینی) و آگونیست‌های گیرنده‌های β_3 - آدرنرژیک به‌عنوان خط اول دارو درمانی در بیماری بی‌اختیاری ادراری مطرح هستند.

۱. داروهای آنتی‌کولینرژیک

داروهای آنتی‌کولینرژیک (آنتی‌موسکارینی) در بسیاری از نقاط به‌عنوان خط اول دارو درمانی بی‌اختیاری ادرار مورد استفاده هستند. در حالی که هیچ دارویی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای درمان بی‌اختیاری ادراری ناشی از فشار تایید نشده است، شش داروی آنتی‌کولینرژیک داریفناسیس (Darifenacin)، فسوترویدین (Fesoterodine)، اکسی‌بوتینین (Oxybutynin)، سولیفناسین (Solifenacin)، تولترویدین (Tolterodine) و تروسپیوم (Trospium) برای درمان بی‌اختیاری ادرار ناشی از Urge incontinence توسط این سازمان (FDA) تایید شده است. درمان با این داروها در کارآزمایی‌های بالینی تحت نظارت FDA با کاهش ۵۳ تا ۸۰ درصد اپیزودهای بی‌اختیاری

داروها استفاده می‌کنند. استفاده از داروهایی که تنها یک بار در روز نیاز به استفاده دارند، ممکن است تبعیت بیماران از درمان را بهبود بخشد. مطالعات اخیر استفاده از داروهای آنتی‌کولینرژیک آهسته‌رهش را در مقابل داروهای سریع‌رهش به علت کاهش عوارض جانبی پیشنهاد می‌کنند. نتایج یک مطالعه مروری سیستماتیک متشکل از ۸۶ کارآزمایی بالینی که به مقایسه داروهای آنتی‌کولینرژیک موجود پرداخته است، بیانگر برتری فرمولاسیون‌های آهسته‌رهش نسبت به فرمولاسیون‌های سریع‌رهش از لحاظ کاهش عوارض جانبی بوده است. آنتی‌کولینرژیک‌ها خوشبختانه با اشکال دارویی مختلف و فرمولاسیون‌های متفاوت در دسترس هستند. این داروها به دو گروه داروهای نسل اول و دوم تقسیم می‌شوند که در داروهای نسل دوم با حفظ اثربخشی، عوارض جانبی آن‌ها کاهش و طول اثر آن‌ها افزایش یافته است. در ادامه، به‌طور خلاصه راجع به این داروها توضیحاتی ارائه خواهد شد.

عوارض در خیلی از موارد مانع از ادامه مصرف دارو توسط بیمار می‌گردد. استفاده چند دوز از این دارو در روز می‌تواند برای افرادی که دارای مشکل شناختی هستند، مشکل‌ساز شود، به‌خصوص بیمارانی که همزمان داروهای دیگری را نیز مصرف می‌نمایند. برای بهبود تحمل‌پذیری این دارو، بهتر است که استفاده از این دارو از مقادیر مصرف کم شروع شود، به‌طوری که در یک بازه زمانی دو تا سه ماهه به مقدار مصرف مورد نظر برسد. برای بیمارانی که نمی‌توانند اشکال سریع‌رهش را تحمل کنند، فرمولاسیون‌های آهسته‌رهش می‌توانند گزینه مناسبی باشند. این اشکال دارویی مقداری مشخص از دارو را طی ۲۴ ساعت آزاد می‌کنند و عبور اول کبدی کمتری دارند. اشکال ترنس‌درمال و ژل‌های موضعی این دارو نیز در دسترس هستند که به‌طور قابل توجهی باعث افزایش تحمل‌پذیری به این دارو شده است. ژل موضعی این دارو در مقایسه با شکل خوراکی به‌طور معنی‌داری کمتر باعث خشکی دهان می‌گردد و مشکل نقصان شناختی نیز در افراد پیر گزارش نشده است.

۱-۱- داروهای آنتی‌کولینرژیک نسل اول

اکسی‌بوتینین قدیمی‌ترین داروی آنتی‌کولینرژیک در درمان بی‌اختیاری ادراری است. این دارو در کنار عوارض معمول آنتی‌کولینرژیک‌ها مانند خشکی دهان، یبوست، تاری دید و سرگیجه دارای اثرات شدید آنتی‌کولینرژیک غیر اورولوژیکی مانند کاهش فشار خون وضعیتی، افزایش وزن و آرام‌بخشی نیز می‌باشد. این

تولترودین داروی دیگری از نسل اول آنتی‌کولینرژیک‌ها است که از لحاظ اثربخشی مشابه با اکسی‌بوتینین است اما تحمل‌پذیری بهتری دارد. این دارو توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP3A4, CYP2D6) متابولیزه می‌گردد. استفاده همزمان این دارو با مهار کننده‌های این آنزیم‌ها باید با احتیاط انجام شود. فلوکستین به‌طور همزمان هر دو

سیتوکروم در متابولیسم آن نقش زیادی ندارند و طول عمر این دارو نیز تقریباً ۲۰ ساعت است که می‌تواند از نقاط قوت این دارو نسبت به داروهای نسل اول باشد. این دارو دفع کلیوی دارد و نقص در عملکرد کلیه (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) باعث افزایش غلظت خونی آن می‌شود. بنابراین، استفاده از این دارو در این شرایط توصیه نمی‌شود. این دارو در مقایسه با اکسی‌بوتینین خشکی دهان کمتری را ایجاد می‌کند. اثر بخشی و ایمنی این دارو در بیماری بی‌اختیاری ادراری به‌ویژه در افراد مسنی که مجبور هستند به‌طور همزمان داروهای دیگری را نیز مصرف کنند، به اثبات رسیده است.

سولیفناسین داروی دیگری از این نسل است که عوارض جانبی (خشکی دهان) بسیار کمتری نسبت به اکسی‌بوتینین ایجاد می‌کند (۳۵ درصد نسبت به ۸۳ درصد). این دارو به خوبی جذب می‌شود و غذا نیز در جذب آن تأثیر چندانی ندارد. نیمه عمر این دارو به‌طور متوسط تا ۵۰ ساعت می‌رسد که امکان استفاده روزانه از این دارو را فراهم می‌کند. حذف اولیه این دارو از طریق آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP3A4) انجام می‌شود. بنابراین، استفاده همزمان این دارو با مهارکننده‌های این آنزیم می‌تواند منجر به افزایش غلظت پلاسمایی این دارو شود که افزایش عوارض جانبی را به دنبال خواهد داشت. غذا در جذب این دارو تأثیری ندارد. در بیمارانی که نقص در عملکرد کلیه (کلیرانس

ایزواگزیم را مهار می‌کند. بنابراین، می‌تواند به‌طور قابل توجهی باعث افزایش غلظت تولترودین گردد. مصرف این دارو در افراد با مشکلات جدی کلیوی و کبدی ممنوع است. نکته قابل توجه در استفاده از این دارو است که حدود ۸ هفته طول می‌کشد تا این دارو به اوج اثر خودش برسد.

فسوتروودین فومارات داروی دیگری از این گروه است که در واقع، یک پیش دارو می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که این دارو اثر بخشی بیشتری نسبت به تولترودین سریع رهش در بهبود علائم بیماری دارد، با این وجود، خشکی دهان و یبوست بیشتری را نسبت به تولترودین باعث می‌شود که یکی از عوامل قطع دارو توسط بیماران بوده است.

۱-۲- داروهای آنتی‌کولینرژیک نسل دوم

تروسپیوم کلراید، سولیفناسین سوکسینات و داریفناسین، داروهای آنتی‌کولینرژیک نسل دوم هستند که در درمان بیماری بی‌اختیاری ادراری کاربرد دارند. این داروها با اثر بخشی برابر یا در برخی موارد بیشتر، نیمه عمر طولانی‌تر، عوارض جانبی کمتری را نسبت به داروهای نسل اول ایجاد می‌نمایند.

تروسپیوم از لحاظ ساختاری یک آمونیوم نوع چهارم است که جذب خوراکی بسیار پایین دارد (کمتر از ۱۰ درصد) و غذا به شدت باعث کاهش فراهمی زیستی آن می‌گردد (بیشتر از ۷۰ درصد). بنابراین، بهتر است که با معده خالی مصرف شود. آنزیم‌های

می‌دهد که متخصصان اورولوژی داروهای آنتی‌کولینرژیک نسل دوم را بر نسل اول در درمان بی‌اختیاری ادرار ترجیح داده‌اند و بیشتر آن‌ها داروی سولیفناسین را برای این بیماری تجویز کرده‌اند.

۲. آگونیست‌های گیرنده β_3 آدرنرژیک

میرابگرون (Mirabegron) دارویی است که در سال ۲۰۱۲ توانست تایید FDA را جهت درمان بی‌اختیاری ادراری و تکرر ادرار کسب نماید. این دارو از طریق تحریک گیرنده‌های β_3 آدرنرژیک با شل کردن عضله مثانه باعث افزایش ظرفیت مثانه در فاز ادرارگیری می‌گردد. میرابگرون مانند عوامل آنتی‌کولینرژیک قادر است به‌طور موثری اپیزودهای بی‌اختیاری ادرار و تکرر ادرار را تا یک بار در روز کاهش دهد. اثربخشی این دارو با اثربخشی داروی تولترودین آهسته رهش قابل قیاس است. این دارو به ۴ تا ۸ هفته مصرف نیاز دارد تا به حداکثر اثر خود برسد. داروهای دیگری از این گروه مانند سولابگرون (Solabegron) و ریتابگرون (Ritobegron) نیز در دست بررسی هستند که تاکنون برای درمان بی‌اختیاری ادراری تایید نشده‌اند. میرابگرون را می‌توان با یا بدون غذا مصرف نمود. این دارو حجم توزیع بالایی دارد، نیمه عمر دفعی آن حدود ۵۰ ساعت است و آنزیم‌های سیتوکروم P450 نقش محدودی در حذف آن دارند. مصرف روزانه این دارو را باید از مقادیر مصرف پایین (۲۵ میلی‌گرم در

کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) دارند، مقدار مصرف این دارو باید متناسب شود. استفاده از این دارو در افرادی که مشکل شدید کبدی دارند، ممنوع است. استفاده طولانی‌مدت از این دارو با مقدار مصرف بالا ممکن است که باعث افزایش فاصله QT در قلب گردد.

داریفناسین دارویی دیگر از آنتی‌بیوتیک‌های نسل دوم است که باعث بهبود علائم بی‌اختیاری ادراری اضطرابی می‌گردد و کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد. ایزوآنزیم‌های 3A4 و 2D6 از آنزیم‌های سیتوکروم P450 در متابولیسم این دارو نقش دارند. اگر چه نیمه عمر این دارو کمتر از سولیفناسین است، اشکال آهسته رهش این دارو را می‌توان به شکل روزی یک بار استفاده نمود.

در مطالعه‌ای گذشته‌نگر که اخیراً با هدف بررسی میزان استفاده از داروهای آنتی‌کولینرژیک نسل دوم در بیماری بی‌اختیاری ادرار و مقایسه آن با داروهای نسل اول در بیمارستان شهیدی تجریش تهران انجام گرفته، نتایج زیر به‌دست آمده است. میزان تجویز داروهای آنتی‌کولینرژیک نسل دوم نسبت به داروهای نسل اول نزدیک دو برابر گزارش شده است. در این مطالعه، میزان عوارض جانبی داروهای آنتی‌کولینرژیک مورد استفاده در درمان بی‌اختیاری ادرار مورد بررسی قرار گرفته که اکسی‌بوتینین دارایی بیشترین میزان عوارض در غالب پارامترهای مورد ارزیابی بوده است. این مطالعه نشان

باعث ایجاد عوارض جانبی جدی مانند کاهش فشار خون وضعیتی، انتقال غیرطبیعی ایمپالس‌های قلبی، سرگیجه و غیره می‌گردند. این داروها در حال حاضر، در صورتی برای درمان بی‌اختیاری ادراری استفاده می‌شوند که فرد همزمان علاوه بر این اختلال بیماری‌های دیگری مانند افسردگی، درد نوروپاتیک و غیره را هم داشته باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به این که داروهایی که در درمان بی‌اختیاری ادراری اضطرابی مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارای عوارض جانبی بالایی هستند و بیشتر افرادی که این داروها را دریافت می‌نمایند، افرادی سالخورده هستند و در اغلب مواقع می‌تواند باعث قطع مصرف این داروها گردد. خوشبختانه، اخیراً داروهای جدیدتر با عوارض جانبی کمتر، نیمه عمر طولانی‌تر و اشکال متنوع‌تر در دسترس قرار گرفته‌اند که تا اندازه زیادی می‌تواند این معضل را حل کند. از این رو، توجه بیشتر به داروهای نسل جدید در درمان این بیماری قویاً توصیه می‌گردد.

روز) شروع کرد که در صورت نیاز می‌توان آن را ظرف ۸ هفته تا دو برابر افزایش داد. مصرف میرابگرون در افراد با مشکلات کلیوی و کبدی شدید و هم‌چنین بیماران با فشار خون خیلی بالا ممنوع است. عوارض جانبی معمول این دارو شامل فشار خون، التهاب حلق و بینی، سردرد و عفونت مجاری ادراری است. بیمارانی که این دارو را مصرف می‌نمایند، باید از لحاظ فشار خون و هم‌چنین احتباس ادرار، به‌خصوص افرادی که هم‌زمان داروهای آنتی‌کولینرژیک را نیز مصرف می‌نمایند، مورد پایش قرار گیرند. به‌طور خلاصه، این دارو ضمن اثربخشی قابل‌قیاس با داروهای آنتی‌کولینرژیک در درمان بیماری بی‌اختیاری ادراری، بیوسست، خشکی دهان، تاری دید و سرگیجه بسیار کمتری را نسبت به آن‌ها ایجاد می‌نماید.

۳. داروهای قدیمی‌تر

ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای مانند دزپیرامین، نورتریپتیلن، ایمپیرامین و دوکسپاین اثر بخشی بیشتری را نسبت به اکسی‌بوتینین سریع رهش ایجاد نمی‌کنند، در حالی که

منابع

1. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 10e New York: McGraw-Hill Education; 2021: 255-258.
2. Busby-Whitehead JM, Johnson TM. Urinary incontinence. Clin Geriatr Med 1998; 14: 258-296.
3. Yanni FY, Nichol MB, Andrew PY, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program. Value Health 2005; 8 (4): 495-505.
4. McGrother C, Resnick M, Yalla S, Kirschner-Hermanns R, Broseta E, MuÈller C. Epidemiology

- and etiology of urinary incontinence in the elderly. *World J Eurol* 1998; 16: 53.
5. Hampel C. Hohenfellner M. Abrams P. Andersen J. Guidelines on incontinence. *Europ Assoc Urol Paris 2006 Annual Meeting*; 1999.
 6. Department of Health L. Good practice in continence services; 2000.
 7. Thüroff JW. Abrams P. Andersson K-E. Artibani W. Chapple CR. Drake MJ. EAU guidelines on urinary incontinence. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2011; 35 (7): 373-388.
 8. Lukacz ES. Santiago-Lastra Y. Albo ME. Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *J Am Med Assoc* 2017; 318 (16): 1592-1604.
 9. Kay GG. Abou-Donia MB. Messer Jr WS. Murphy DG. Tsao JW. Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *Geriatrics Soc* 2005; 53 (12): 2195-2201.
 10. Blennow K. Wallin A. Fredman P. Karlsson I. Gottfries C. Svennerholm L. Blood-brain barrier disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990; 81 (4): 323-326.
 11. De Ridder D. Antimuscarinics and cognitive function. *Euro urol* 2006; 50 (2): 211-212.
 12. Risacher SL. McDonald BC. Tallman EF. West JD. Farlow MR. Unverzagt FW. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *J Am Med Assoc neurol* 2016; 73 (6): 721-732.
 13. Brostrøm S. Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. *Europ J Clin Pharmacol* 2009; 65 (3): 309-314.
 14. D'Souza AO. Smith MJ. Miller L-A. Doyle J. Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Managed Care Pharmacy* 2008; 14 (3): 291-301.
 15. Milsom I. Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric* 2019; 22 (3): 217-222.
 16. Ekelund P. Grimby A. Milsom I. Urinary incontinence. Social and financial costs high. *Br Med J* 1993; 306 (6888): 1344.
 17. Irwin DE. Kopp ZS. Agatep B. Milsom I. Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *Br J U Int* 2011; 108 (7): 1132-1138.
 18. Altman D. Cartwright R. Lapitan MC. Milsom I. Nelson R. Sjöström S. Epidemiol Urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal incontinence (AI). *Incontinence: 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016: International Continence Society*; 2017 :1-141.
 19. HU T. SUBAK L. WAGNER T. Economics of Urinary & Faecal Incontinence, and Prolapse.