

Nietrzymanie moczu – leczenie

Urinary incontinence – treatment

Roland Dadej¹, Agata Jędrzejczak-Dadej²

¹ Indywidualna Praktyka Lekarska – Roland Dadej, Os. Rzeczypospolitej 6, Poznań

² Apteka Przy Grobli, ul. Garbary 52, Poznań

Streszczenie

W artykule omówiono sposoby leczenia nietrzymania moczu. Metodą z wyboru w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu jest leczenie operacyjne. W przypadku nadreaktywności pęcherza i nietrzymania moczu z parcia stosuje się leczenie farmakologiczne. Wobec objawów mieszanej postaci nietrzymania moczu łączy się obie metody. Leczenie behawioralne odgrywa ogromną rolę w leczeniu zarówno wysiłkowego nietrzymania moczu, jak i objawów nadreaktywności pęcherza moczowego oraz nietrzymania moczu z parcia. Ułatwia prowadzenie terapii, przygotowuje chorego do zabiegu a także pozwala na obniżenie dawek stosowanych leków. Przedstawiono możliwości leczenia farmakologicznego i operacyjnego różnych postaci nietrzymania moczu. Najistotniejszym pozostaje fakt, iż mimo uciążliwości terapii, istnieją możliwości poprawy jakości życia chorych i zmniejszenia dolegliwości w każdej z form nietrzymania moczu. *Geriatrics 2009; 3: 103-111.*

Słowa kluczowe: układ moczowy, pęcherz, nadreaktywność, nietrzymanie moczu, leczenie

Summary

Modalities of the urinary incontinence treatments were discussed. The method of choice in stress incontinent patients is an operative treatment. Overactive and over-reactive bladder should be treated with pharmacotherapy. In patient with mixed incontinence two-way treatment should be used. Behavioral therapy is crucial in all cases. It helps in the treatment, prepares patients to the operative procedures and reduces doses in pharmacotherapy. The possibilities and options of the pharmacological and operative treatment were presented. The most important factor is that besides of therapy arduousness, there are possibilities of quality of life improvement, and reduction of complaints in any case of urinary incontinence. *Geriatrics 2009; 3: 103-111.*

Keywords: urinary tracts, urinary bladder, overactive bladder, OAB, urinary incontinence, treatment

Nietrzymanie moczu można leczyć zachowawczo lub chirurgicznie. Metodą z wyboru w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu jest leczenie chirurgiczne, zaś w przypadku nadreaktywności pęcherza – terapia farmakologiczna. W przypadku mieszanej postaci nietrzymania moczu stosuje się oba wyżej wymienione sposoby leczenia.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu

1. Leczenie zachowawcze

W przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego można i należy wprowadzić leczenie zachowawcze, które nie tylko poprawia wyniki operacji, ale również uczy odpowiednich nawyków postępowania, znacząco polepszając odległe wyniki leczenia.

- Zmniejszenie ilości przyjmowanych płynów z reguły zmniejsza dolegliwości – chore powszechnie przyjmują niewielkie ilości płynów – warto jednak ocenić objętość płynów za pomocą dziennika mikcji i w razie konieczności skorygować ilość lub czas spożywania napojów. Ograniczenie ilości spożywanych płynów jest zatem wskazane tylko wyjątkowo, zaś czas ich przyjmowania może mieć kluczowe znaczenie.
- Zmniejszenie masy ciała – powoduje obniżenie ciśnienia śródbrzusznego – obniża ryzyko nietrzymania moczu, dodatkowo – ułatwia postępowanie operacyjne.
- Ćwiczenia dna miednicy – korzystniej, jeśli prowadzone są pod kontrolą doświadczonego fizyoterapeuty. Trudno wytłumaczyć chorej jak ćwiczenia powinny przebiegać, które i w jaki sposób grupy mięśni wymagają wzmocnienia. Jako terapię wspomagającą stosować można różnego rodzaju wkładki dopochwowe lub elektryczną stymulację określonych grup mięśni lub receptorów. Tego rodzaju terapię warto prowadzić przez co najmniej 6-12 tygodni, a chora powinna ćwiczyć przy każdej stosownej okazji – wielokrotnie w ciągu dnia.
- Biofeedback i trening pęcherza – aparat mierzy napięcie EMG dna miednicy i ciśnienie śródpecherzowe, chory uczy się rozpoznawać doznania z dolnych dróg moczowych obserwując obiektywne zmiany (EMG – wspomaga proces uczenia i treningu napięcia lub relaksacji odpowiednich mięśni, pomiar ciśnień zaś jest szczególnie istotny u chorych z zaburzeniami czucia pęcherzowego i niestabilności wypieracza), trening z kolei polega na wyuczeniu odpowiednich zachowań – nieprzetrzymawanie moczu w pęcherzu i opróżnianie go w regularnych odstępach czasu lub przeciwnie – próby zwiększenia jego pojemności.

Leczenie zachowawcze przynosi efekt u 30-50% pacjentów (całkowite wyleczenie tylko w niewielkim odsetku chorych – poniżej 25%). Musi być stosowane regularnie – wiele zależy tu od chorej – w jakim stopniu realizuje wprowadzony program. Ponadto ćwiczenia mogą być stosowane w każdym wieku przez kobiety jako forma profilaktyki występowania WNM.

2. Farmakoterapia

Wykazano niewielką skuteczność leczenia farmakologicznego w przypadku wysiłkowego nietrzymania

moczu. Na czynniki anatomiczne farmakoterapia nie ma wpływu. Jedynym punktem uchwytu może być zwiększenie ciśnienia zamknięcia cewki moczowej. Wzrost ciśnienia można wywołać podwyższając napięcie mięśniówki gładkiej cewki moczowej i szyi pęcherza, lub poprzecznie prążkowanej – cewki i dna miednicy.

- a. Leki alfa-adrenomimetyczne – do najczęściej stosowanych należą: efedryna i norefedryna. Niestety działania uboczne leku często przeważają nad korzyścią z jego stosowania. Dopóki nie zostanie wynaleziony lek wybiórczy, dopóty rola tej grupy leków będzie ograniczona. Stosować można też lek stymulujący wybiórczo receptory alfa układu współczulnego – chlorowodorek midodryny – Gutron (2,5 mg). U ostrożnie dobranej grupy chorych (z uwagi na silne działanie leku na układ sercowo-naczyniowy, oraz nie do końca potwierdzoną skuteczność w monoterapii), substancję można stosować na żądanie w sytuacjach, o których wiadomo, że powodują moczenie.
- b. Imipramina – hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach nerwowych. Może to nasilać działanie noradrenaliny w mięśniówce cewki, zaś na poziomie rdzenia kręgowego (jądro Onufa) może powodować wzrost napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych dna miednicy i zwieracza cewki moczowej. Stosowana w dawce 10-50mg na dobę.
- c. Beta-adrenolityki – hamując pobudzenie receptorów beta – oddają przewagę receptorom alfa, w badaniach wielośrodkowych nie potwierdzono jednak ich skuteczności.
- d. Klenbuterol – beta2-adrenomimetyk – mimo iż wydaje się to fizjologicznie paradoksalne, lek spowodował poprawę kontynencji w badaniach. Możliwe, że substancja ta posiada nieokreślony dotąd mechanizm działania.
- e. Duloksetyna – inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny zwiększa przewodnictwo nerwowe do zewnętrznego zwieracza cewki moczowej i powiększa pojemność pęcherza moczowego wpływając na ośrodkowy układ nerwowy. Wydaje się być najdoskonalszym z dotychczas opracowanych leków. Mimo rejestracji już od 2004 i obecności na rynkach Unii, nadal jeszcze niedostępny w otwartym rynku aptecznym w Polsce. Zalecana dawka preparatu

Yentreve wynosi 40 mg dwa razy na dobę. U niektórych chorych korzystniejsze może być rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg dwa razy na dobę, a po dwóch tygodniach zwiększenie dawki do 40 mg dwa razy na dobę w celu ograniczenia nudności i zawrotów głowy. Preparat Yentreve przebadano łącznie na 2 850 kobietach z WNM. Cztery główne badania z udziałem 1 913 kobiet trwały 12 tygodni i porównywano w nich preparat Yentreve (głównie w dawce 40 mg dwa razy na dobę) z placebo (leczenie obojętne). Głównymi kryteriami oceny skuteczności była częstość epizodów nietrzymania moczu (IEF – liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia) odnotowywana przez pacjentki w dzienniczkach oraz swoisty dla nietrzymania moczu wynik kwestionariusza jakości życia (I-QOL). We wszystkich czterech badaniach wśród kobiet leczonych preparatem Yentreve występowało mniej epizodów nietrzymania moczu po 12 tygodniach (około czterech lub pięciu epizodów nietrzymania moczu mniej na tydzień w porównaniu z liczbą przed badaniem). IEF zmniejszyła się o 52% w grupie preparatu Yentreve w porównaniu ze spadkiem o 33% w grupie placebo. Wyniki kwestionariusza I-QOL także były korzystniejsze w grupie preparatu Yentreve w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Preparat Yentreve był skuteczniejszy od placebo tylko wśród chorych, u których zmierzona przed badaniem częstość wysiłkowego nietrzymania moczu wynosiła ponad 14 epizodów nietrzymania moczu na tydzień (umiarkowane lub ciężkie WNM). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi preparatu Yentreve (zaobserwowanym u ok. 10% badanych) są nudności, suchość w ustach i zmęczenie. Preparatu Yentreve nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na duloksetynę lub inne składniki preparatu, osobom z chorobami wątroby lub z ciężkimi chorobami nerek, jak również kobietom w ciąży lub karmiącym piersią. Preparatu Yentreve nie należy także podawać równocześnie z lekami o działaniu inhibitorów monoaminooksydazy, z fluwoksaminą, z ciprofloksacyną. Leczenia preparatem Yentreve nie należy rozpoczynać u pacjentów z niekontrolowanym wysokim ciśnieniem krwi ze względu na ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

3. Leczenie operacyjne

Skuteczność najlepszych metod sięga 100% krótko po zabiegu, jednak z upływem czasu zdarzają się nawroty choroby. Szansa na całkowite wyleczenie po 5 latach wynosi 85%. Wybór metody zależy głównie od patogenezы schorzenia:

- nadmierna ruchomość szyi pęcherza i/lub cewki moczowej,
- niedomoga zwieraczowa.

W pierwszym przypadku zabieg polega na odtworzeniu prawidłowych warunków anatomicznych – stabilizacja i wysokie, załonowe umiejscowienie okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej i szyi pęcherza.

Operacje te podzielić można na trzy grupy:

1. Z dostępu nadłonowego (Burch, Marshall – Marchetti-Krantz)

Zabiegi mają na celu umocowanie tkanek okołocewkowych do spojenia łonowego (M-M-K) lub sklepienia pochwy i przegrody pęcherzowo – pochwowej do więzadeł Coopera (Burch). Dają one ponad 90% wczesnych wyleczeń i około 80-85% wyleczeń po 5 latach. Duża skuteczność zabiegu sposobem Burcha skłoniła do prób przeprowadzenia operacji laparoskopowo. Niewielka inwazyjność procedury, dobry efekt terapeutyczny i kosmetyczny sprawił, iż w wielu ośrodkach zabieg ten uznawany jest za złoty standard w leczeniu WNM.

2. Iglowe podwieszenie pęcherza (Stamey, Gittes, Raz)

Zabiegi wykonywane za pomocą długich igieł przeprowadzanych przez powłoki oraz ściany pochwy, polegają na umocowaniu szyi pęcherza do ściany brzucha (powięzie i mięśnie) – zapoczątkowały minimalnie inwazyjną chirurgię w leczeniu WNM. Niestety ich skuteczność nie jest wysoka (6-33% wyleczeń po 2-10 latach).

3. Wzmocnienie przedniej ściany pochwy (Kelly)

Operacje wzmacniające przednią ścianę pochwy (plikacje, plastyki przednie), ze względu na niską skuteczność, obecnie nie są stosowane w leczeniu WNM. Znajdują zastosowanie w ginekologii celem naprawy tzw. defektu środkowego, co dodatkowo może poprawić stan kontynencji, ale nie jest głównym celem zabiegu.

Wszelkie próby nadmiernego umocowania tkanek mogą zakłócić prawidłową mikcję. Celem zabiegu jest jedynie zapobieżenie opadaniu szyi pęcherza poniżej normalnego poziomu, nie zaś uniesienie jej ponad zwykle anatomiczne położenie.

W przypadku osłabienia zwieracza stosuje się:

1. Operacje pętlowe (*slings*) – zabieg prowadzi do wytworzenia podparcia szyi pęcherza i cewki. Pod szyją pęcherza przeprowadza się wąski – ok. 1cm pasek z materiału naturalnego lub syntetycznego (własna powięź, powięź pobrana ze zwłok lub obcogatunkowa, fragment mięśnia, ściana pochwy; taśmy i siatki z tworzyw sztucznych). Dostęp operacyjny do cewki moczowej uzyskać można od strony pochwy lub załonowo. Skuteczność procedur oceniana jest na 80-95%. Zabiegi te mają swą rolę również w leczeniu obniżenia szyi pęcherza i nadmiernej jej ruchomości. W ostatnich latach wprowadzono do stosowania pętle z tworzyw sztucznych. (TVT – *tension free vaginal tape*, IVS – *intravaginal sling*). Na drodze przezpochwowej, pod środkowy odcinek cewki wprowadza się niewchłaniającą siatkę syntetyczną wyprowadzając ją za pomocą specjalnie ukształtowanych przewodnic na ślepo, poza spojeniem łonowym, ponad powłoki. Taśmę pozostawia się bez nadmiernego napięcia – tak, aby nie spowodować sztucznie nadmiernej przeszkody w odcinku podpęcherzowym. Zabieg przeprowadzić można w znieczuleniu miejscowym. Wczesne powikłania to możliwość uszkodzenia ściany pęcherza (leczone pozostawieniem cewnika na 3-4 dni i antybiotykoterapią pooperacyjną) lub krwawienie ze spłotów żylnych okołopęcherzowych (wymaga niekiedy przeprowadzenia zabiegu otwartego). Powikłania późne to możliwość erozji ściany cewki moczowej i pęcherza. Opisywano też wystąpienie niestabilności pęcherza moczowego. Opracowane są także taśmy do przeprowadzenia przez otwory zasłonowe (TOT – *trans obturator tape*) – szansa uszkodzenia pęcherza jest znikoma, jednakże nadal istnieje ryzyko uszkodzenia nerwów i naczyń. W publikacjach wykazano mniejsze ryzyko powikłań niż w przypadku taśm prowadzonych załonowo. Podczas zabiegu nie ma konieczności cysto skopowej weryfikacji stanu ścian pęcherza. Każdorazowo przed planowanym zabiegiem operacyjnym chorą należy uprzedzić, iż dojść może do hiperkontynencji i utrudnień w oddawaniu moczu. W takim wypadku konieczne może się okazać samodzielne cewnikowanie pęcherza (CIC – *clean intermittent catheterisation*).
2. Wstrzyknięcia i implanty okołocewkowe – mają

za zadanie uszczelnić szyję pęcherza i bliższy odcinek cewki. Często wymagają powtarzanych wstrzyknięć. Żadna z dostępnych substancji nie jest idealna. Stosuje się kolagen, własny tłuszcz, teflon, mikroimplanty silikonowe lub węglowe. Wprowadzano też balony o stałej i regulowanej objętości (UroVive, ACT). Nie stanowią one jednak „złotego standardu” – wymagają dalszych badań klinicznych.

3. Wszczepienie sztucznego zwieracza cewki moczowej – procedura o bardzo wysokiej skuteczności, niestety rozległa, niosąca ryzyko poważnych powikłań i kosztowna. Operacja wymaga dokładnego odsłonięcia szyi pęcherza i cewki moczowej. Na okolicę tą zakłada się mankiet hydrauliczny mechanicznie uciskający cewkę lub szyję pęcherza. Mankiet połączony jest cienkim przewodem ze zbiornikiem umieszczonym w okolicy załonowej i pompką w wardze sromowej większej. Aby opróżnić mankiet chora uciska pompkę, przemieszczając płyn do zbiornika. Po mikcji musi mankiet ponownie przy użyciu pompki wypełnić. Z natury rzeczy instrument mechaniczny, jakim jest sztuczny zwieracz, wymagać może wymiany (kolejny poważny zabieg) – żywotność protezy oceniana jest na 8-10 lat. Może także dojść do powstania odleżyny w okolicy wszczepienia implantu.

Pęcherz nadreaktywny

Niestabilność wypieracza i hyperrefleksja wypieracza powodują nietrzymanie moczu z parcia, lub na drodze odruchowej. „*Leczenie jest wysoce problematyczne i prawdopodobnie prawdziwym jest stwierdzenie, że nie można go uleczyć, można je jedynie leczyć*” (Paul Abrams – światowy ekspert w zakresie neurourologii i urodynamiki, 1998).

1. Leczenie zachowawcze

Leczenie zachowawcze to główny sposób leczenia. Wszystkie procedury terapeutyczne opisane w leczeniu zachowawczym WNM mają tu pełne zastosowanie. Dla przypomnienia

- porady dotyczące przyjmowania płynów (czas i ilość – istotne jest powolne wypełnianie pęcherza, gwałtowny napływ moczu stymuluje niekontrolowane skurcze)
- trening pęcherza (regularne oddawanie moczu

- z rosnącymi interwałami czasowymi, przy zastosowaniu dziennika mikcji dla kontroli postępów leczenia)
- ćwiczenia dna miednicy, elektrostymulacja (tu: zarówno odpowiednich grup mięśniowych dla nauki i ich wzmocnienia, jak i zakończeń nerwu sromowego – odruchowe hamowanie aktywności skurczowej pęcherza moczowego) oraz biofeedback
- hipnoza, akupunktura, przezskórna stymulacja nerwów – były stosowane przynosząc dobre efekty, jednakże nie znalazły szerokiego zastosowania.

2. Farmakoterapia

W leczeniu stosowanych jest wiele grup leków. Nie wszystkie przeszły jednak pełne procedury badawcze i nie wszystkie mają potwierdzoną skuteczność kliniczną. Opisano leki, dla których istnieją wiarygodne dane i które zalecane są w leczeniu nadreaktywności wypieracza. Kontrolę nad pęcherzem usiłuje się uzyskać stosując:

Leki cholinolityczne – dobrowolne i mimowolne skurcze pęcherza powstają w wyniku stymulacji receptorów muskarynowych przez acetylocholinę. Leki cholinolityczne hamują zatem oba typy skurczów. Po zastosowaniu cholinolityków zwiększa się czynnościowa pojemność pęcherza, łagodzone lub znoszone są skurcze, nie poprawia się zaś kontrola na samym skurczem. Ta grupa leków najczęściej stosowana jest w terapii nietrzymania moczu z parcia, jednakże nie działają one wybiórczo na układ moczowy. Działania uboczne pojawiające się po uzyskaniu terapeutycznego stężenia leku znacznie ograniczają zastosowanie. Dawkę leku warto dobrać indywidualnie porównując nasilenie dolegliwości i działań niepożądanych.

- a. Tolterodyna – silny i kompetycyjny antagonist receptorów muskarynowych – zarówno w postaci o przedłużonym jak i szybkim uwalnianiu jest lekiem o dobrze udokumentowanej skuteczności, zaś profil działań niepożądanych wydaje się akceptowalny – (*Detrusitol*, *Uro-Flow*) w dawce 2x2 mg.

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na tolterodynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zatrzymaniem moczu, jaskrą z wąskim kątem przesączania niepoddającą się leczeniu, miastenią, ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, toksycznym rozszerzeniem okrężnicy. Należy

zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów z przeszkodą podpęcherzową znacznego stopnia, stwarzającą ryzyko zatrzymania moczu, zaburzeniami ograniczającymi drożność przewodu pokarmowego, (np. zwężeniem odźwiernika), zaburzeniami czynności nerek i wątroby, neuropatia układu nerwowego autonomicznego, przepukliną rozworu przełykowego, czynnikami ryzyka mogącymi ograniczyć perystaltykę jelit, u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym: zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokalemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, bradykardią, istotnymi, zaistniałymi wcześniej chorobami serca (takimi jak kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca), równoczesnym podawaniem leków, które wydłużają odstęp QT, w tym leków przeciwaritmicznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol). Jednoczesne stosowanie innych leków o właściwościach antagonistów receptorów muskarynowych może powodować nasilenie działań leczniczych i działań niepożądanych tolterodyny. Podobnie, działanie terapeutyczne tego leku może ulec osłabieniu w przypadku jednoczesnego podawania agonistów cholinergicznego receptora muskarynowego. Nie zaleca się stosowania leku przez kobiety ciężarne. Należy unikać stosowania tolterodyny u kobiet karmiących piersią. Środek może powodować zaburzenia akomodacji i wydłużać czas reakcji, dlatego może mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Ze względu na swoje działanie farmakologiczne tolterodyna może powodować łagodne lub umiarkowane działania charakterystyczne dla antagonistów receptora muskarynowego, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność i suchość spojówek. W ostatnim czasie wprowadzono na rynek pochodną i następcę tolterodyny – fezoterodynę (*Toviaz*). Preparat dostępny jest pod postacią tabletek 4 mg i 8 mg o przedłużonym uwalnianiu. Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Pełny efekt terapeutyczny u chorych obserwowany był po dwóch do ośmiu tygodni. W zależności od odpowiedzi w indywidualnym przypadku, dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę. Wskazania i przeciwwskazania są podobne jak

dla tolterodyny, zaś działania niepożądane mniej częste. W dwóch głównych badaniach klinicznych (grupa badana 1964 osoby) skuteczność działania preparatu (4 mg lub 8 mg na dobę) porównano z placebo. W jednym badaniu porównano fezoterodynę z tolterodyną. Główną miarą skuteczności była zmiana częstotliwości oddawania moczu na dobę, przed i po 12 tygodniach przyjmowania leku. Toviaz okazał się skuteczniejszy od placebo i równie skuteczny jak tolterodyna w zmniejszeniu częstości mikcji i epizodów parć naglących (spadek częstości mikcji o 1,74-1,86 dla 4 mg fezoterodyny, 1,94 dla 8 mg fezoterodyny, w porównaniu do 1,69 dla tolterodyny i 1,02 w grupie placebo).

- b. Chlorek trospium – dobrze udokumentowane badania wykazują skuteczność i dobrą tolerancję leku. Stosowany w dawce 2x20 mg
- c. Darifenacyna – selektywny antagonist receptorów muskarynowych M3 – (*Emselex*) 7,5 mg. Zalecana dawka początkowa to 7,5 mg jeden raz na dobę. Dawka leku może zostać zwiększona do 15 mg.

Emselex przebadano w czterech głównych badaniach klinicznych na ogólnej liczbie 2078 kobiet i mężczyzn z objawami nadreaktywnego pęcherza moczowego. Darifenacynę stosowano w różnych dawkach (od 3,75 mg do 30 mg dziennie), a jej działanie porównywano z placebo oraz z tolterodyną. Najważniejszym czynnikiem oceny leczenia była ilość epizodów nietrzymania moczu na tydzień. Po analizie zbiorczej wyników czterech badań, lek okazał się bardziej skuteczny w redukcji ilości epizodów nietrzymania moczu w porównaniu z placebo. Pacjenci, którzy otrzymywali środek w dawce 7,5 mg lub 15 mg, mieli odpowiednio o 10,6 (68%) i 12,5 (77%) epizodów nietrzymania moczu na tydzień mniej niż pacjenci otrzymujący placebo, którzy mieli o 7 i 7,5 (54 i 58%) epizodów na tydzień mniej. Najczęstsze działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 osoby na 10) dotyczą uczucia suchości w jamie ustnej i zapaść. Rzadziej występują bóle głowy, niestrawność, nudności, zespół suchego oka.

Preparat nie powinien być stosowany u osób nadwrażliwych na darifenacynę lub na którykolwiek ze składników leku, oraz u pacjentów z: zatrzymaniem moczu, zaleganiem pokarmu w żołądku, niekontrolowaną jaskrą z wąskim kątem przesączania, miastenią, poważnym zaburzeniem czyn-

ności wątroby, zaawansowanym wrzodziejącym zapaleniem jelit, toksycznym rozszerzeniem okrężnicy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, takie jak: cyklosporyna, werapamil, inhibitory proteazy lub ketokonazol i itrakonazol. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że preparat Emselex wykazuje poziom skuteczności podobny do skuteczności innych leków antycholinergicznymi używanych w leczeniu nadreaktywnego pęcherza moczowego.

- d. Solifenacyna – długodziałający antagonist receptorów muskarynowych – (*Vesicare*) w dawce 5 i 10 mg, kompetycyjny, wybiórczy antagonist receptora muskarynowego, podtypu M3. Dawkowanie to 5 mg na dobę, w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 10 mg. Maksymalne działanie preparatu występuje najwcześniej po 4 tygodniach stosowania. Przeciwwskazania to nadwrażliwość na solifenacynę lub pozostałe składniki preparatu, zatrzymanie moczu, ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, miastenia, jaskra z wąskim kątem przesączania, ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby. Grupa chorych, u których należy zachować ostrożność – odpowiada czynnikom ryzyka dla tolterodyny. Działania niepożądane są podobne dla całej grupy leków antycholinergicznymi, jednakże selektywność leku znacznie je zmniejsza. Badania kliniczne potwierdziły, wysoką skuteczność terapeutyczną preparatu przy jednoczesnym zminimalizowaniu skutków ubocznych. Na szczególną uwagę, zasługuje fakt, że u około 60% pacjentów, leczonych solifenacyną przez 12 miesięcy uzyskano całkowite ustąpienie nietrzymania moczu. Wykazano, iż długoterminowa terapia podnosi znacząco jakość życia chorych i satysfakcję z leczenia.

Leki o działaniu mieszanym

Dowiedziano, iż część leków stosowanych w leczeniu nadreaktywności pęcherza ma więcej niż jeden mechanizm działania. Wszystkie cechują się aktywnością cholinolityczną oraz słabszym bezpośrednim działaniem na mięśniówkę pęcherza.

- a. Oksybutynina – cholinolityk, lek bezpośrednio działający na wypieracz – powodując relaksację oraz substancja o działaniu miejscowo znieczulającym (istotne w podawaniu dopęcherzowym). Skuteczność oksybutyniny w leczeniu nadreaktyw-

ności wywieracza jest dobrze udokumentowana. Jest ona, wraz z tolterodyną, lekiem pierwszego rzutu (Ditropan, Driptane). Stosowana w dawce 3x5 mg. Chore lepiej tolerują lek w niższych dawkach, ale podawany częściej, np. wg schematu 6x1/2 tabl. (maksymalnie 20 mg na dobę, u chorych w podeszłym wieku 10 mg). Lek powodować może suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia, przyspieszenie czynności serca, światłowstręt.

Opracowane są zarówno żele jak i plastry (Kentera) do stosowania transdermalnego. Pozwalają na stabilniejsze uwalnianie preparatu, tym samym minimalizując działania niepożądane.

- b. Propiweryna – skuteczna przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych, wymaga dalszych badań farmakokinetycznych.

Analogi wazopresyny

- a. Desmopresyna – stosowana w leczeniu poliurii i moczenia nocnego u dzieci. Wykazano jej skuteczność u chorych z nykturią i częstomoczem – istnieje jednak ryzyko zatrzymania wody w ustroju i hiponatremii szczególnie u starszych osób.

Neurotoksyny - kapsaicyna, resiniferatoksyna, toksyna botulinowa

- a. Kapsaicyna – piekący składnik ostrej papryki – podawany dopęcherzowo. Toksyna wywiera dwufazowy efekt na nerwy czuciowe pęcherza – po wstępnym pobudzeniu dochodzi do długotrwałego zablokowania ich aktywności. Efekt terapii może utrzymywać się od 2 – 7 miesięcy. Do działań niepożądanych należy uczucie pieczenia i dyskomfortu w podbrzuszu i cewki moczowej podczas wprowadzania środka.
- b. Resiniferatoksyna – jest 1000-krotnie silniejsza od kapsaicyny, aktualnie w fazie badań.
- c. Toksyna botulinowa poraża miejscowo włókna nerwowe odpowiedzialne za powstawanie skurczu – w trakcie badań.

3. Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne stosuje się wtedy, gdy zawiodły inne sposoby. Nowoczesne metody obejmują powiększenie objętości pęcherza za pomocą plastyki jelitowej, lub częściowego usunięcia mięśniówki pęcherza moczowego. Pierwszy zabieg polega na usu-

pełnieniu ściany pęcherza fragmentem wyizolowanym z przewodu pokarmowego (np. jelito kręte, esica) Niesie to za sobą szereg konsekwencji – dojść może do zaburzeń wchłaniania, zaburzeń funkcji motorycznej przewodu pokarmowego, zaburzeń wodno – elektrolitowych. Fragment jelita produkuje śluz, który zalegać może w pęcherzu, często też dochodzi do zakażeń układu moczowego. W przypadku włączenia fragmentu jelita grubego – istnieje duże ryzyko przemiany nowotworowej.

Drugi z kolei zabieg prowadzi do usunięcia mięśniówki z górnej powierzchni pęcherza moczowego – bez naruszenia ciągłości śluzówki. Zapobiega to niekontrolowanym skurczom pęcherza. Obydwie procedury prowadzą do znacznego osłabienia zdolności do prawidłowej mikcji. Istnieje duże ryzyko, iż chora po zabiegu musiałaby się cewnikować (CIC). Ostatecznością jest nadpęcherzowe odprowadzenie moczu. Moczowody wszczepia się do wyizolowanego fragmentu jelita cienkiego, który to fragment w formie stomii wyprowadza się poprzez powłoki brzuszne (wstawka jelitowa sposobem Bricker).

Estrogeny a nietrzymanie moczu

Osobnego omówienia wymaga stosowanie terapii hormonalnej w przypadku nietrzymania moczu. Tkanka łączna i mięśnie dna miednicy wrażliwe są na żeńskie hormony płciowe. Elementy dolnego piętra układu moczowego także wrażliwe są na estrogeny. Sama tylko cewka moczowa posiada cztery warstwy czynnościowe uczestniczące w procesie trzymania moczu – nabłonek, naczynia, tkanka łączna, mięśnie – i wszystkie one wykazują wrażliwość na estrogeny. Estrogeny poprawiają wskaźnik dojrzewania nabłonka płaskiego cewki moczowej, podwyższają ciśnienie zamknięcia cewki i poprawiają transmisję ciśnienia śródbrzusznego do proksymalnego odcinka cewki (zwiększając kontynencję). Podwyższeniu może ulec również próg czucia pęcherzowego. W badaniach wykazano skuteczność podawanego dopochwowo estriolu i estradiolu w małych dawkach w ograniczeniu parć naglących, nietrzymania moczu z parć, wysiłkowego nietrzymania moczu oraz nykturii u kobiet po menopauzie – wymaga to jednak potwierdzenia klinicznego (brak grupy placebo w testach).

W WNM rola estrogenów jest kontrowersyjna. Z pomocą obiektywnych środków nie udało się potwierdzić korzystnego działania leków, jednakże

odnotowano subiektywną poprawę. Stwierdzono również, iż stosowanie estrogenów w monoterapii nie jest skuteczne, jednakże korzystne może być ich łączenie z innymi formami terapii (np. z ćwiczeniami dna miednicy).

W przypadku nietrzymania moczu z parą nagłych również potwierdzono subiektywne i obiektywne zmniejszenie nasilenia dolegliwości, jednakże w porównaniu z placebo wyniki nie różniły się istotnie.

Zatem, mimo iż estrogeny mają duży fizjologiczny wpływ na żeńskie dolne drogi moczowe, ich stosowanie w monoterapii nietrzymania moczu nie daje dobrych wyników.

U kobiet po menopauzie istnieje wiele przyczyn zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych, z których tylko część tłumaczyć można wypadnięciem funkcji hormonalnych.

Miejscowa terapia estrogenami korzystna jest jednak w przygotowaniu chorej do przezpochwowego zabiegu operacyjnego – powoduje lepsze ukrwienie i odżywienie tkanek i lepszą ich regenerację po zabiegu.

Podsumowanie

Kobiety zdecydowanie bardziej narażone są na wystąpienie jednej z form nietrzymania moczu. Równocześnie może występować wiele czynników etiologicznych.

Najistotniejsze jest zatem postawienie prawidłowego rozpoznania, bo tylko ono warunkuje prawidłowe leczenie. Nieocenioną rolę w procesie diagnostycznym pełni badanie urodynamiczne, które - mimo iż często uciążliwe dla chorych - jest niezbędne dla prawidłowej oceny stanu pęcherza moczowego.

Dużą rolę w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia odgrywa dziennik mikcji, narzędzie rzadko wykorzystywane w codziennej praktyce, a łatwe do wprowadzenia.

Ważne jest też uświadomienie choremu, iż za leczenie odpowiada także on sam, a farmakoterapia jest skuteczniejsza, jeśli zalecenia odnośnie stylu życia, ćwiczeń, etc., będą skrupulatnie i regularnie wypełniane. Motywacja do ćwiczeń i przestrzegania zaleceń znacznie ułatwia leczenie.

Zasób leków jest dość pokaźny, mimo to leczenie nie jest pozbawione problemów. Należy liczyć się z częstymi działaniami niepożądanymi farmakoterapii. Wiele najnowszych badań klinicznych wykazuje, iż chorzy niechętnie stosują farmakoterapię antymuskarynową przewlekle.

Obecne powszechne dążenie do poprawy stanu zdrowia, ogólna promocja zachowań prozdrowotnych kładąca nacisk na ćwiczenia fizyczne wraz z wprowadzeniem szerokiej akcji informacyjnej – powinna przynieść efekty w profilaktyce nietrzymania moczu. Wiedząc na ile ważna jest świadomość schorzenia i znajomość możliwości terapeutycznych oraz znając skalę niedoszacowania problemu, wydaje się, iż to w tym kierunku powinniśmy dążyć, aby pomóc większej liczbie chorych z nietrzymaniem moczu.

Adres do korespondencji:

Roland Dadej

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska

Os. Rzeczypospolitej 6

61-397 Poznań

Tel.: 0501516005

E-mail: rolandd@onet.eu

Piśmiennictwo

1. Sobański A, Pozowski J, Poręba R, Piwowarczyk M, Pasierbek A. Analysis of obstetrical and gynaecological history of women with urinary stress incontinence, *Wiad Lek* 2004; 57(Suppl 1): 305-8.
4. Rechberger T, Huzior L. Burch's operation with laparoscopic modifications as an alternative method of surgical treatment for stress urinary incontinence in women, *Ginekol Pol* 1997; 68: 213-9.
5. Christofi N, Hextall A. Which procedure for incontinence? *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 23-7.
6. Oskay UY, Beji NK, Yalcin O. A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over., *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:72-8.
7. Song YJ, Xu L. Prevalence and related factors of urinary incontinence in postmenopausal women. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004; 26: 442-5.

8. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 103:254-60.
9. Włodarczyk B, Szyłło K, Kamer-Bartoszińska A, Lewy J. TVT tape usage in the treatment of stress urinary incontinence. *Ginekol Pol* 2003; 74:1421-6.
10. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62(Suppl 1): 45-51.
11. Miller YD, Brown WJ, Russell A, Chiarelli P. Urinary incontinence across the lifespan. *Neurourol Urodyn* 2003; 22:550-7.
12. Andersson K-E, et al. Farmakoterapia Nietrzymania Mocz. Komitet 9. Drugie Międzynarodowe Konsultacje nt. Nietrzymania Mocz; Paryż 1-3 lipca 2001.
13. Abrams P. Urinary incontinence and neuropathic bladder. Lecture 1998 EBU Course
14. Abrams P, Blaivas JG, Fowler CJ, Fourcroy JL, Macdiarmid SA, Siegel SW, Van Kerrebroeck P. The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence. *BJU Int* 2003; 91:355-9.
15. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002; 109 :339-44.
16. www.ntm.pl
17. EAU Annual Congress Abstracts. Stockholm, Sweden, 2009.
18. AUA Annual Meeting Abstracts. Chicago, IL, USA, 2009.