

Tomasz Rechberger, Ewa Rechberger

II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Jak leczyć nieдержание mocz

Wstęp

Zgodnie z ostatnią definicją *International Continence Society* (ICS) oraz *International Urogynecological Association* (IUGA) z 2010 r. nieдержание mocz (NM) definiowane jest jako epizod niekontrolowanej utraty mocz [1]. Według obowiązującej terminologii nieдержание mocz należy do zaburzeń fazy gromadzenia mocz, razem z częstomoczem dziennym, nokturią oraz parciami nagłącymi. Złożona etiopatogeneza NM skłania do traktowania go jedynie jako objawu, a nie jednorodnej jednostki chorobowej [2]. Nieдержание mocz jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób u kobiet. Cierpi na nie, w zależności od badanej grupy oraz zastosowanych kryteriów diagnostycznych, nawet do 60% populacji. Interesujące dane dotyczące występowania tego problemu w skali globalnej przynosi praca Minassiana i wsp. powstała na podstawie metaanalizy danych ponad 230 tys. pacjentów, pochodzących z 35 badań (10 z USA, 8 z Azji, 13 z Europy, 1 z Afryki i 3 z Australii) [3]. W 21 doniesieniach analizowano występowanie NM jedynie u kobiet, a w 14 u obu płci. Częstość występowania NM wyniosła średnio 27,6% wśród kobiet oraz 10,5% wśród mężczyzn, co pozwala na jego jednoznaczne uznanie za chorobę społeczną, ponieważ dotyka ponad 5% populacji, i to niezależnie od różnic etnicznych i kulturowych.

Jak wykazano w tej publikacji, częstość występowania NM u kobiet jest największa (33% badanej populacji) w 5. dekadzie życia, a więc w okresie wczesnej menopauzy, zmniejsza się pomiędzy 55. a 64. rokiem i ponownie wzrasta do wartości 34% w 8. dekadzie życia. Jak wynika z danych z 14 analizowanych badań, dominującym typem NM u kobiet była postać wysiłkowa (50%), następnie mieszana (32%) i nagłaca (14%). Wydaje się jednak, że rzeczywiste rozpowszechnienie choroby jest większe, ponieważ wiele kobiet ukrywa objawy, traktując je jako wstydliwe i stygmatyzujące lub jako jeden z nieuniknionych skutków procesu starzenia, co obliuguje lekarzy, zwłaszcza pierwszego kontaktu, do aktywnej diagnostyki tego schorzenia. Dodatkowo brak świadomości, że NM można skutecznie leczyć, sprawia, że chorzy często nie zgłaszają tego problemu lekarzowi. Prawie 40% kobiet zwleka ok. 5 lat, zanim zwróci się po pomoc lekarską, a trzeba pamiętać, że niekontrolowane ucieczki mocz powodują istotne pogorszenie jakości życia. Dyskomfort, wstyd, wrażenie utraty godności i obniżenie poczucia własnej wartości to najczęstsze reakcje psychiczne na pojawienie się niekontrolowanych ucieczek mocz. Dolegliwość ta utrudnia sprawne funkcjonowanie w społeczeństwie, zmusza do zmiany stylu życia, ograniczenia kontaktów towa-

rzyskich i aktywności społecznej [4, 5]. Ze względu na nasilenie się dolegliwości czasami konieczna jest nawet zmiana wykonywanego zawodu.

Kontrola nad mikcją

Pęcherz moczowy i jego prawidłowe funkcjonowanie w zakresie gromadzenia moczu i kontrolowanego opróżniania znajduje się pod stałą kontrolą układu nerwowego autonomicznego oraz somatycznego. Kiedy pęcherz zaczyna wypełniać się moczem, następuje aktywacja receptorów wrażliwych na rozciąganie, które z kolei poprzez włókna aferentne przebiegające w nerwach miednicznych przekazują sygnały informujące o rozciąganiu ściany pęcherza do rdzenia kręgowego. Aktywność ta przekazywana jest do jąder układu współczulnego w rdzeniu kręgowym, które z kolei aktywują włókna eferentne przebiegające w nerwach podbrzusznym. Włókna te w zakończeniach wydzielają noradrenalinę, która stymuluje receptory β -adrenergiczne mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, co powoduje ich relaksację, oraz receptory α -adrenergiczne znajdujące się w zwieraczu zewnętrznym cewki moczowej, co z kolei powoduje wzrost ciśnienia zamykającego cewkę moczową. Ponadto każdy wzrost ciśnienia w obrębie jamy brzusznej (kichanie, kaszel, podnoszenie ciężarów, zmiana pozycji ciała czy śmiech) oraz wzrastające wypełnienie pęcherza moczowego powodują wzrost aktywności w obrębie jądra Onufa. Jądro Onufa przekazuje swoją aktywność poprzez włókna eferentne przebiegające w nerwach sromowych, a neuroprzekaznik acetylocholina wydzielana na ich zakończeniach stymuluje receptory nikotynowe zwieracza cewki, zwiększając jego napięcie podstawowe. Relaksacja wypieracza w połączeniu ze skurczem zwieracza promuje fazę gromadzenia moczu, która jest fazą dominującą pod względem czasowym – pęcherz gromadzi mocz przez 99% czasu, a jego opróżnianie to ok. 1% czasu. W momencie kiedy pęcherz jest wypełniony moczem, sygnały przekazywane są

przez nerwy miedniczne do istoty przywodociągowej szarej (*periaqueductal grey* – PAG) oraz ośrodka mikcji w moście (*pontine micturition center* – PMC). PMC z kolei aktywuje układ przywspółczulny, którego włókna eferentne przebiegają w obrębie nerwów miednicznych, wydzielając acetylocholinę, która poprzez receptory muskarynowe powoduje skurcz mięśnia wypieracza pęcherza. Jednocześnie PMC hamuje stymulację współczulną, co powoduje relaksację cewki moczowej. Dodatkowo następuje zależne od woli rozluźnienie mięśni dna miednicy, co umożliwia w pełni kontrolowaną mikcję. Jeżeli wyżej wymienione mechanizmy zawodzą, dochodzi do niekontrolowanych ucieczek moczu, niezależnych od woli. Z przedstawionego mechanizmu kontrolującego gromadzenie i wydalanie moczu jednoznacznie wynika, że kluczową rolę w tym procesie odgrywa prawidłowe funkcjonowanie autonomicznego i somatycznego układu nerwowego.

Diagnostyka nietrzymania moczu

Wstępna diagnostyka NM jest złożona i w początkowej fazie obejmuje:

- wywiad, najlepiej ukierunkowany na objawy NM (kwestionariusz), ale w fazie wstępnej wystarczy przeprowadzić analizę odpowiedzi na kluczowe pytania dotyczące okoliczności, w jakich najczęściej dochodzi do niekontrolowanego wycieku moczu (prosimy pacjentkę o zaznaczenie wszystkich okoliczności). W zależności od wyboru pacjentki ustala się, z jakim rodzajem NM mamy do czynienia (tab. 1). Wówczas można bezpiecznie rozpocząć leczenie wstępne. Należy jednak pamiętać, że wszystkie pacjentki z krwimoczem powinny być od razu skierowane do leczenia specjalistycznego, ponieważ obecność krwinek w moczu może być manifestacją schorzenia nowotworowego dróg moczowych;
- badanie fizykalne z badaniem ginekologicznym i oceną statyki narządu rodnego i stopnia

Tabela 1. Ustalenie typu nietrzymania moczu na podstawie kwestionariusza

Wybór pacjentki	Typ kliniczny nietrzymania moczu
najczęściej podczas wykonywania czynności fizycznych (kaszel, śmiech, dźwiganie itp.)	tylko wysiłkowe lub przeważające wysiłkowe
najczęściej podczas odczuwania parcia i potrzeby opróżnienia pęcherza	tylko nagłące lub przeważające nagłące
przy braku czynności fizycznych lub przy braku odczuwania parcia	inna przyczyna lub przeważająca inna przyczyna
równie często podczas wykonywania czynności fizycznych jak podczas odczuwania parcia	mieszane

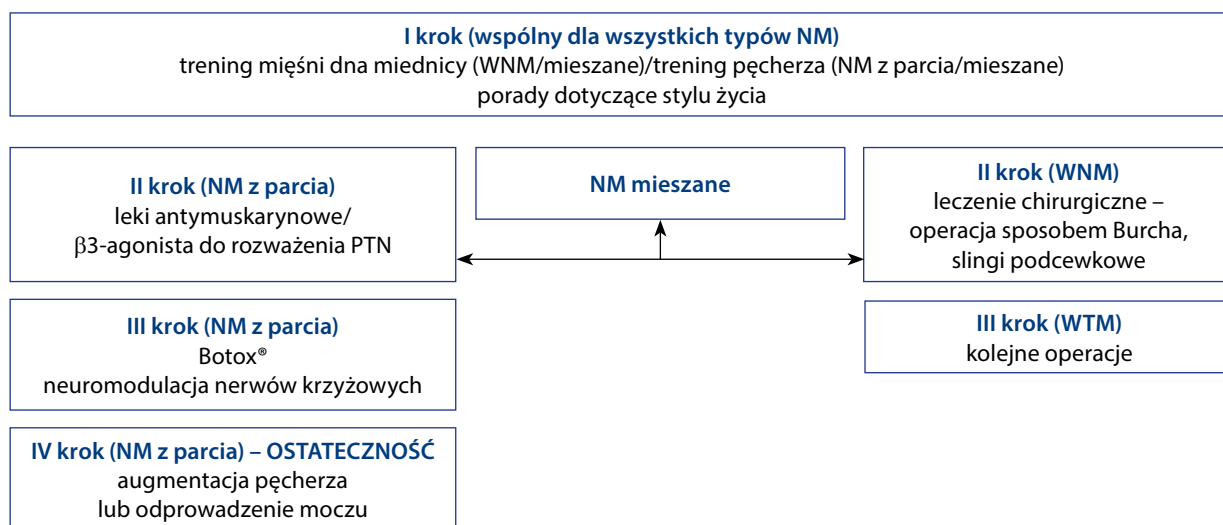
estrogenizacji pochwy, który należy ocenić jak najprościej – przez zmierzenie pH pochwy (zakres prawidłowy 3,8–4,2);

- test kaszlowy wykonywany w pozycji litotomijnej lub stojącej przy wypełnieniu pęcherza moczowego w zakresie 200–250 ml (nie należy kwalifikować pacjentek do leczenia operacyjnego bez potwierdzonego obiektywnie wycieku moczu podczas próby kaszlowej) – test dodatni jest czynnikiem predykcyjnym wysiłkowego nietrzymania moczu (OR = 3,1; 95% CI: 1,7–5,5);
- badanie odruchu opuszkowo-jamistego (wykluczenie przyczyn neurologicznych NM) – podczas dotknięcia patyczkiem okolicy odbytu powinniśmy zaobserwować odruchowy skurcz zwieracza;
- ocenę zalegania moczu po mikcji w badaniu ultrasonograficznym, najlepiej bezpośrednio po oddaniu moczu i nie później niż po upływie 10 minut. Prawidłowe zaleganie moczu po mikcji nie powinno wynosić więcej niż 50–80 ml;
- analizę i ewentualnie posiew moczu (badanie ogólne, testy paskowe, posiew w sytuacji, gdy analiza ogólna jest nieprawidłowa). Jest to niezwykle ważne badanie, ponieważ zakażenie dolnych dróg moczowych daje bardzo podobne objawy jak pęcherz nadaktywny (*overactive bladder* – OAB);
- ocenę 24-godzinnej dzienniczki mikcji – dzienniczek mikcji jest rekomendowany przez ICI jako obiektywne narzędzie oceniające częstość mikcji i ucieczek moczu w określonym czasie. Nie jest diagnostyczny, ale umożliwia odróżnienie normy od patologii. Idealny czas

przeprowadzenia obserwacji nie jest jednoznacznie ustalony, ale uważa się, że dzienniczek 3-dniowy daje najbardziej wiarygodne informacje.

Leczenie zachowawcze nietrzymania moczu u kobiet

Według zaleceń wszystkich gremiów międzynarodowych zajmujących się problematyką NM u kobiet (ICI, ICS, IUGA, EUGA), a także zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego zawsze powinniśmy rozpoczynać leczenie od modyfikacji stylu życia (ograniczenie kofeiny, napojów gazowanych, alkoholu oraz próby redukcji masy ciała u pacjentek z nadwagą) i ćwiczeń wzmacniających mięśnie dna miednicy (*pelvic floor muscle training* – PFMT), a dopiero później wprowadzać kolejne opcje terapeutyczne (ryc. 1) [6]. Ten sposób postępowania zachowawczego – wspólny dla niemal wszystkich postaci klinicznych NM u kobiet – ma stopień rekomendacji IA, ale oczywiście podlega pewnym ograniczeniom wynikającym z osobowości konkretnej pacjentki [7]. Poprawność wykonywanych ćwiczeń powinna być weryfikowana obiektywnym badaniem, ponieważ z doświadczeń klinicznych jednoznacznie wynika, że mniej niż 20% pacjentek jest w stanie wykonywać prawidłowo ćwiczenia jedynie po ustnym przeszkoleniu. Z własnych doświadczeń klinicznych możemy powiedzieć, że ćwiczenia te mogą pomóc kobietom, które w trakcie badania ginekologicznego (oczywiście po uprzednim poinformowaniu o celowości przeprowadzenia takiego testu) są w stanie bez wykonywania jakiegokolwiek ruchu przywodzącego udami



Rycina 1. Schemat terapii różnych postaci klinicznych nietrzymania moczu u kobiet, na podstawie [6]

NM – nietrzymanie moczu, WNM – wysiłkowe nietrzymanie moczu, PTNS (*posterior tibial nerve stimulation*) – elektrostymulacja tylnego nerwu piszczelowego

zaciśnąć mięśnie pochwy na palcu badającego. Siła tego zaciśnięcia w fazie wstępnej ćwiczeń nie ma większego znaczenia, chodzi jedynie o sprawdzenie, czy pacjentka rozumie ideę wykonywania ćwiczeń. Kolejną kwestią, co do której powinniśmy szczególnie umotywić pacjentkę, jest systematyczne wykonywanie ćwiczeń, ponieważ zauważalne efekty pojawiają się zwykle dopiero po upływie 4–6 tygodni, a w tym czasie rozczarowana brakiem efektu kobieta może zaprzestać ćwiczeń. Stosowanie PFMT można zalecać także jako terapię uzupełniającą (IB) pacjentkom z objawami OAB, u których stosujemy preparaty cholinolityczne i/lub β 3-mimetyki (tab. 2).

Efektywność stymulacji elektrycznej w leczeniu różnych form NM u kobiet nie jest jednoznacznie potwierdzona, ale może to być metoda wspomagająca początkowy okres ćwiczeń mięśni dna miednicy u pacjentek mających trudności z identyfikacją mięśni, które należy uruchomić w celu poprawnego wykonywania ćwiczeń. Wykorzystanie stożków dopochwowych o różnych rozmiarach i różnej masie posiada stopień referencyjności IA, a jest to metoda niezwykle prosta w stosowaniu i wyjątkowo łatwa do zaaprobowania przez pacjentki, które same mogą kontrolować sposób wykonywania ćwiczeń. Z kolei pessary dopochwowe mogą być postępowaniem z wyboru w sytuacji, gdy istnieją bezwzględne przeciwwskazania internistyczne do przeprowadzenia korekcji chirurgicznej.

Podsumowując, możemy stwierdzić, że metody zachowawcze, mimo że skuteczne i zalecane przez opiniotwórcze gremia, nie są zbyt popularne za-

równo wśród lekarzy, jak i pacjentek w Polsce, chociaż coraz większa grupa fizjoterapeutów zajmuje się tym problemem. Mamy nadzieję, że niniejszy artykuł przyczyni się do zwiększenia zainteresowania tymi metodami leczenia NM, które bez jakiegokolwiek ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych mogą poprawić funkcjonowanie dolnych dróg moczowych.

Leczenie operacyjne wysiłkowego NM oraz mieszanego NM z przewagą komponentu wysiłkowego

W ciągu ostatnich dwudziestu kilku lat nastąpiła prawdziwa rewolucja technologiczna w leczeniu wysiłkowej postaci NM u kobiet. Podstawą teoretyczną stosowania syntetycznych i ksenogenicznych slingów podcewkowych była sformułowana przez Petrosa i Ulmstena „teoria integralna” wyjaśniająca mechanizmy warunkujące prawidłową mikcję na podstawie struktur anatomicznych miednicy mniejszej [8]. Pomimo istnienia różnych opcji terapeutycznych (różne rodzaje materiałów protezujących oraz narzędzia chirurgiczne) minimalna inwazyjność i wysoka skuteczność nowoczesnych technik chirurgicznych powodują, że aktualnie w zdecydowanej większości przypadków są to techniki z wyboru w leczeniu wysiłkowego NM u kobiet (szczególnie cięższych klinicznie postaci, w których metody leczenia zachowawczego są mało skuteczne lub zupełnie nieskuteczne). Przez wiele lat kolposuspensja sposobem Burcha pozostawała złotym standardem w chirurgicznym leczeniu wy-

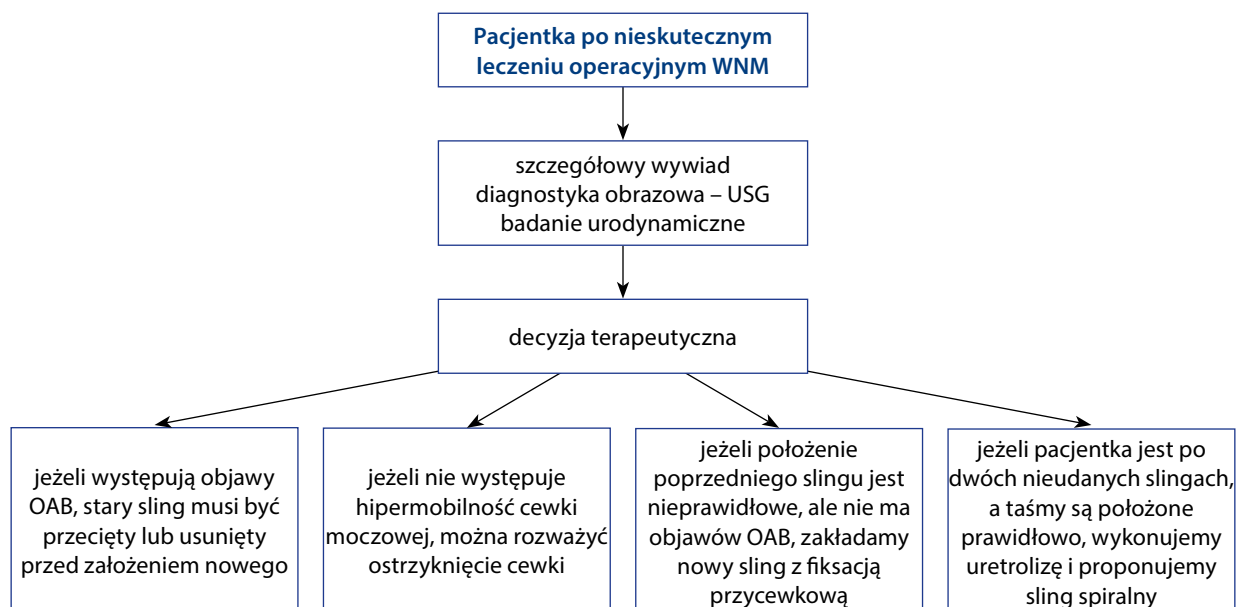
Tabela 2. Leki stosowane w terapii pęcherza nadaktywnego posiadające stopień zaleceń IA

Substancja	Poziom wiarygodności danych	Stopień zalecenia	Przykładowe nazwy handlowe preparatów dostępnych w Polsce
leki cholinolityczne			
tolterodyna	I	A	Uroflow tabl. 1 i 2 mg, Detrusitol tabl. 2 mg (Defur tabl. 1 i 2 mg)
tropium	I	A	w Polsce lek niedostępny
solifenacyna	I	A	Vesicare tabl. 5 i 10 mg
daryfenacyna	I	A	Emsalex tabl. 7,5 i 15 mg
oksybutynina	I	A	Driptane tabl. 5 mg, Ditropan tabl. 5 mg
fezoterodyna	I	A	Toviaz tabl. 4 i 8 mg
leki β 3-mimetyczne			
mirabegron	I	A	Betmiga 50 mg
wibegron			w Polsce jeszcze niedostępny
analogi wazopresyny			
desmopresyna	I	A	Noqturina tabl. 25 i 50 μ g

siłkowego NM [9]. Była to i jest metoda o ustalonej wysokiej, sięgającej prawie 90% skuteczności, także w modyfikacji laparoskopowej, ale dość trudna technicznie i charakteryzująca się długą krzywą uczenia. Wprowadzenie przez Petrosa i Ulmstena techniki slingu załonowego z zastosowaniem syntetycznej taśmy polipropylenowej stanowiło prawdziwą rewolucję w leczeniu chirurgicznym wysiłkowego NM u kobiet [10]. Niezwykła prostota zabiegu, krótka krzywa uczenia i przede wszystkim praktycznie brak technicznych możliwości modyfikacji techniki oryginalnej powodowały, że niezależnie od ośrodka wyniki były porównywalne (odsetek wyleczeń rzędu 85–90% w zależności od analizowanych grup pacjentek) i satysfakcjonujące zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy operujących. Kolejnym krokiem milowym, pozwalającym na dalszą redukcję powikłań okołozabiegowych, było zastosowanie techniki wprowadzania taśmy polipropylenowej pod środkowy odcinek cewki moczowej przez otwory zasłonięte w 2002 r. [11]. Brytyjskie statystyki szpitalne z lat 2000–2017 wskazują, że slingi podcewkowe stanowiły 80,6% wszystkich interwencji chirurgicznych z powodu tego wskazania [12]. Z kolei z danych Brytyjskiego Towarzystwa Uroginekologicznego (*British Society of Urogynaecology* – BSUG) wynika, że np. w 2013 r.

94,6% wszystkich procedur chirurgicznych w leczeniu NM stanowiły slingi podcewkowe [13]. Analiza dotycząca zabiegów przeprowadzanych z powodu wysiłkowego nietrzymania moczu w Polsce w ciągu ostatnich 10 lat również jednoznacznie wskazuje, że dominującymi operacjami są slingi podcewkowe [14]. Aktualnie technika przezzasłonowa dominuje na świecie pod względem ilości przeprowadzanych zabiegów, jakkolwiek niektóre dane naukowe sugerują, że u pacjentek z cewką niskociśnieniową (*intrinsic sphincter deficiency* – ISD) skuteczniejsza jest technika załonowa [15–17]. W przeprowadzonych w naszej klinice badaniach randomizowanych obie metody wykazywały podobną skuteczność kliniczną, niezależnie od ciśnienia zamykającego cewkę moczową [18]. Preferowany w naszym ośrodku algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku niepowodzenia leczenia operacyjnego lub nawrotu dolegliwości przedstawiono na rycinie 2 [19].

Kończąc te krótkie rozważania na temat leczenia chirurgicznego NM, chcielibyśmy podkreślić, że zagadnienia natury prawnej związane z używaniem materiałów syntetycznych w chirurgii rekonstrukcyjnej dna miednicy podnoszone w kolejnych ostrzeżeniach publikowanych przez FDA [20] nie przeniosły się na aktualne zalecenia ICS i IUGA.



Nawrotowe nietrzymanie moczu powinno być leczone w ośrodkach referencyjnych.

Zainfekowany materiał polipropylenowy lub materiał pokrywany silikonem powinien zostać usunięty w całości przed kolejną implantacją taśmy – najlepiej niejednocześnie.

Przestrzeganie zasad aseptyki, szczególnie przy wykorzystaniu materiałów syntetycznych, jest sprawą niezwyklej wagi, ponieważ infekcja w ranie pooperacyjnej może zniweczyć efekt każdej operacji, nawet najlepiej wykonanej pod względem technicznym.

Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentek z nawrotowym nietrzymaniem moczu WNM – wysiłkowe nietrzymanie moczu, OAB (*overactive bladder*) – pęcherz nadaktywny

Towarzystwa te zalecają syntetyczne slingi podcewkowe jako złoty standard postępowania wynikający z bardzo dobrze udokumentowanych prac klinicznych dotyczących zarówno efektywności, jak i bezpieczeństwa takiego leczenia [21].

Leczenie farmakologiczne naglącego NM

Nagłące NM, wynikające z niezależnego od woli niekontrolowanego skurczu mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, to szczególny typ nietrzymania moczu, który bezpiecznie można leczyć ambulatoryjnie po przeprowadzeniu omówionej wcześniej wstępnej diagnostyki. Warunkiem niezbędnym do rozpoznania naglącego NM jest brak cech zakażenia układu moczowego oraz innych ewidentnych nieprawidłowości w obrębie dolnych dróg moczowych (np. kamica pęcherza moczowego, rak pęcherza moczowego, ciało obce, choroby układu nerwowego mogące wpływać na czynność dolnych dróg moczowych czy wreszcie nasilone zaburzenia statyki dna miednicy) [1]. Chcielibyśmy jednak podkreślić, że nagłące NM, będące częścią złożonego zespołu objawów określanych jako OAB, na które składają się parcia nagłące (definiowane jako nagła, silna potrzeba oddania moczu, która jest trudna lub wręcz niemożliwa do opanowania), zwiększona częstość mikcji, nokturia oraz NM będące oczywistą konsekwencją parcia naglącego, powinno być leczone farmakologicznie. Patofizjologia tego zespołu nie jest do końca wyjaśniona, ale wydaje się, że nawracające stany zapalne pęcherza moczowego, zmiany w obrębie urotelium, mięśnia wypieracza oraz zmiany neurodegeneracyjne w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywają najistotniejszą rolę w etiopatogenezie tego schorzenia [22–25].

Jak już wspomiano, praktycznie wszystkie wytyczne dotyczące terapii OAB podkreślają bardzo istotną rolę leczenia zachowawczego, w tym normalizacji ilości przyjmowanych płynów, treningu pęcherza moczowego, oceny schorzeń współistniejących i przyjmowanych w związku z nimi leków, a przede wszystkim unikania polipragmazji [26, 27].

Preparaty antymuskarynowe (antycholinergiczne), stosowane jako uzupełnienie technik behawioralnych, według większości wytycznych stanowią pierwszą linię leczenia farmakologicznego objawów OAB. Leki te działają na receptory muskarynowe M2 i M3 znajdujące się w pęcherzu moczowym, ale również na pozostałe receptory muskarynowe zlokalizowane w innych tkankach, co może niestety powodować występowanie wielu objawów ubocz-

nych (suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, objawy neurologiczne oraz sercowo-naczyniowe – wydłużenie odcinka QT). Leki antycholinergiczne mające stopień rekomendacji IA to: oksybutynina, darifenacyna, solifenacyna, tolterodyna, trospium, fezoterodyna. Chcielibyśmy podkreślić, że solifenacyna jest szczególnie dobrze przebadanym lekiem praktycznie we wszystkich grupach wiekowych, ponadto jako jedyny nowoczesny preparat antycholinergiczny jest również zarejestrowana w formie syropu do leczenia pęcherza neurogennego u dzieci [28]. Solifenacyna nie wpływa na zdolności poznawcze, co ma szczególne znaczenie u osób starszych, a ponadto jako jedyny preparat antycholinergiczny wydłuża tzw. *warning time*, czyli czas od pierwszej potrzeby oddania moczu do mikcji, co niewątpliwie wpływa na poprawę jakości życia pacjentek leczonych tym preparatem [29, 30].

Innymi lekami mającymi stopień rekomendacji IA w leczeniu objawów OAB są mirabegron będący agonistą receptora β_3 oraz desmopresyna, która jest stosowana jako leczenie wspomagające poprzez zmniejszenie diurezy. Desmopresyna może wywoływać zaburzenia elektrolitowe, dlatego jej stosowanie, szczególnie u pacjentów po 65. roku życia, powinno uwzględniać ocenę stężenia sodu w surowicy krwi ze względu na ryzyko wystąpienia hiponatremii. Desmopresyna jest syntetycznym analogiem wazopresyny i charakteryzuje się aktywnością antydiuretyczną poprzez aktywację receptorów dla desmopresyny zlokalizowanych w dystalnych odcinkach kanalików nerkowych, co prowadzi do zwiększenia resorpcji zwrotnej wody, a to z kolei powoduje zmniejszenie wydzielania moczu i zapobieganie nokturii. Przeprowadzone próby kliniczne pozwoliły na ustalenie dawki terapeutycznej desmopresyny, która dla kobiet wynosi 25 μg , a dla mężczyzn 50 μg [31]. Uzupełniające leczenie desmopresyną stosuje się u pacjentek ze zdiagnozowaną nocną poliurią, definiowaną jako wydalanie w porze nocnej objętości moczu przekraczającej 20% całkowitej ilości wydalanej w ciągu całej doby przez osoby młode lub przekraczającej 33% dobowego wydalania moczu u osób starszych [32].

Mirabegron, selektywny agonista receptora β_3 , jest jedynym preparatem z tej grupy zarejestrowanym do leczenia objawów OAB w Europie i oczywiście w Polsce. Rekomendowaną dawką terapeutyczną w Polsce jest tabletką 50 mg stosowana raz dziennie [33]. Drugi preparat z tej grupy, czyli wibegron, obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych i jest już zarejestrowany w Japonii i w Stanach Zjed-

noczonych do leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego [34–37].

Dostępny w Polsce mirabegron jest selektywnym agonistą receptora β_3 -adrenergicznego aktywującym poprzez białko Gs cyklazę adenylową, co prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP indukującego kinazę białkową A. Kinaza ta z kolei fosforyluje lekkie łańcuchy miozyny odpowiedzialne za hamowanie interakcji aktyny z miozyną zależnej od kompleksu wapń–kalmodulina. Wzrost poziomu cAMP wywołuje także redukcję stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie, co w konsekwencji prowadzi do relaksacji mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Ponadto mirabegron ma zdolność hamowania aktywności aferentnej transmitowanej niezmielinizowanymi włóknami A δ oraz C indukowanej napełnianiem się pęcherza moczowego, co w sposób oczywisty zmniejsza uczucie parcia [38]. Dodatkowo mirabegron wpływa na czuciową regulację mikcji, ponieważ hamuje jedynie skurcze mięśnia wypieracza niezwiązane z mikcją (*non-voiding contractions*), podczas gdy preparaty cholinolityczne hamują oba rodzaje skurczów [39]. Dlatego też podczas stosowania mirabegronu praktycznie nie ma ryzyka zwiększenia lub wręcz jatrogennej retencji moczu w pęcherzu moczowym. Dodatkowym punktem uchwytu działania mirabegronu są receptory β_3 zlokalizowane w aferentnych włóknach zwojów krzyżowych L5–S1 oraz w komórkach interstycjalnych pomiędzy urotelium a suburotelium, co pozwala wnioskować o jego bezpośrednim wpływie na czuciową transmisję aferentną [40, 41]. Wszystkie wymienione powyżej mechanizmy działania mirabegronu powodują istotny wzrost funkcjonalnej pojemności pęcherza moczowego, co umożliwia zwiększenie objętości mikcji, a tym samym wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi mikcjami. Szczególne znaczenie mają opublikowane ostatnio wyniki europejskiego prospektywnego badania BELIEVE (*BetmigaTM Quality of Life and Resource Utilisation Study*) oraz badania PILLAR (badanie IV fazy z podwójnie ślepą próbą), w których oceniano efektywność mirabegronu u pacjentów powyżej 65. roku życia z OAB [42, 43]. Autorzy obu badań wykazali, że tak jak w innych badaniach populacyjnych pacjenci powyżej 65., a nawet 75. roku życia z objawami pęcherza nadreaktywnego uzyskali podobną poprawę w zakresie złagodzenia ciężkości objawów i poprawy jakości życia jak pacjenci młodszy. Ponadto odsetek pacjentów kontynuujących przyjmowanie leku przez okres 12 miesięcy był w obu grupach porównywal-

ny. Nie stwierdzono również istotnego pogorszenia zdolności poznawczych pacjentów otrzymujących mirabegron niezależnie od zastosowanej dawki leku [44]. Niezwykle ciekawe są wyniki ostatnio opublikowanego badania FAVOR. Potwierdzają one efektywność kliniczną mirabegronu u pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie preparatami antycholinergicznymi, przy bardzo niewielkim odsetku występowania objawów ubocznych [45]. Po 12 tygodniach stosowania leku 80,8% pacjentów deklaroowało chęć kontynuowania leczenia, co jeszcze raz potwierdza wcześniejsze obserwacje, że utrzymanie przyjmowania mirabegronu w terapii długookresowej jest zdecydowanie bardziej prawdopodobne w porównaniu z preparatami antycholinergicznymi.

Biorąc powyższe pod uwagę – mirabegron powinien być lekiem z wyboru:

- u pacjentów ze znacznym „komponentem czuciowym” OAB,
- u osób starszych,
- u osób z zaparciami,
- u mężczyzn z LUTS,
- u osób z DIHC (*detrusor instability and hypocontractility* – nadreaktywność + niedoczynność),
- u osób niereagujących na leki antycholinergiczne,
- u osób z przeciwwskazaniami do stosowania leków antycholinergicznymi.

Należy pamiętać, że u kobiet w wieku pomenopauzalnym, a szczególnie geripauzalnym zmiany atroficzne okolic sromu i dolnych dróg moczowych mogą być czynnikiem nasilającym dokuczliwe objawy OAB. Miejscowe leczenie preparatami estrogenowymi jest w tym przypadku bardziej efektywne niż systemowa terapia hormonalna [46]. Ciekawą opcją terapeutyczną, która może mieć zastosowanie w sytuacji niedostatecznej odpowiedzi na monoterapię, jest połączenie mirabegronu z solifenacyną ze względu na zupełnie inny profil działania agonisty receptora β_3 i preparatu antycholinergicznego [47].

Podsumowanie

Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych, a szczególnie zaburzenia fazy gromadzenia moczu (w tym NM), to problem interdyscyplinarny, stanowiący wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne dla lekarzy wielu specjalności – urologów, ginekologów, neurologów, lekarzy rodzinnych i oczywiście geriatrów. Prawidłowa diagnostyka wstępna umożliwi wdrożenie już na wczesnym

etapie optymalnego leczenia empirycznego, które może istotnie poprawić jakość życia pacjentek z tym problemem.

Piśmiennictwo

- Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM i wsp. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4-20.
- Rosenthal AJ, McMurtry CT. Urinary incontinence in the elderly. *Postgrad Med* 1995; 97: 109-121.
- Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as worldwide problem. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 327-338.
- Minassian VA, Devore E, Hagan K i wsp. Severity of urinary incontinence and effect on quality of life in women, by incontinence type. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1083-1090.
- Steibliene V, Aniliene R, Anulis P i wsp. Affective Symptoms and Health-Related Quality of Life Among Women with Stress Urinary Incontinence: Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 535-544.
- Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. *BJU Int* 2016; 117: 20-33.
- Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. NICE Guidance 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng123.
- Petros PE, Ulmsten U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1993; Suppl 153: 1-93.
- Burch JC. Urethrovaginal fixation to Coopers ligament for correction of stress incontinence, cystocele and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 281-290.
- Petros P, Ulmsten U. Intravaginal slingoplasty. An ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary stress incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 75-82.
- Delorme E. La bandelette transoburatrice: un procede mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire de la femme. *Prog Urol* 2001; 11: 1306-1313.
- Zacche MM, Mukhopadhyay S, Giarenis I. Changing surgical trends for female stress urinary incontinence in England. *Int Urogynecol J* 2019; 30: 203-209.
- Jha S, Hillard T, Monga A i wsp. National BSUG audit of stress urinary incontinence surgery in England. *Int Urogynecol J* 2019; 30: 1337-1341.
- Skorupska K, Rechberger T, Bogusiewicz M i wsp. Current trends in urogynecological surgeries in Poland. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 1627-1632.
- Miller J, Botros S, Akl M i wsp. Is transobturator tape as effective as tension-free vaginal tape in patients with borderline maximum urethral closure pressure? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1799-1804.
- Ghoniem G, Hammett J. Female pelvic medicine and reconstructive surgery practice patterns: IUGA member survey. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 1489-1494.
- Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A i wsp. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1253-1261.
- Rechberger T, Futyma K, Jankiewicz K i wsp. The clinical effectiveness of retropubic (IVS-02) and transobturator (IVS-04) midurethral slings: randomized trial. *Eur Urol* 2009; 56: 24-30.
- Rechberger T. Leczenie wysiłkowego nietrzymania moczu – jak zwiększyć jego skuteczność? *Ginekol Dopl* 2013; 15: 29-37.
- Höfner K, Hampel C, Kirschner-Hermanns R i wsp. Use of synthetic slings and mesh implants in the treatment of female stress urinary incontinence and prolapse: Statement of the Working Group on Urological Functional Diagnostics and Female Urology of the Academy of the German Society of Urology. *Urologe A* 2020; 59: 65-71.
- Chapple CR, Cruz F, Deffieux X i wsp. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the use of implanted materials for treating pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2017; 72: 424-431.
- de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004; 64 (6 Suppl 1): 7-11.
- Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50 (6A Suppl): 57-67; discussion 68-73.
- Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ i wsp. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol* 2014; 21: 33-38.
- Gibson W, Wagg A. Incontinence in the elderly, 'normal' ageing, or unaddressed pathology? *Nat Rev Urol* 2017; 14: 440-448.
- Corcos J, Przydacz M, Campeau L i wsp. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J* 2017; 11: E142-E173.
- Wagg A. Treating overactive bladder in the elderly. *Can Urol Assoc J* 2011; 5 (5 Suppl 2): S149-S151.
- Tannenbaum S, den Adel M, Krauwinkel W i wsp. Pharmacokinetics of solifenacin in pediatric populations with overactive bladder or neurogenic detrusor overactivity. *Pharmacol Res Perspect* 2020; 8: e00684.
- Wagg A, Dale M, Tretter R i wsp. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol* 2013; 64: 74-81.
- Karram MM, Toglia MR, Serels SR i wsp. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; 73: 14-18.
- Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV i wsp. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2013; 111: 474-484.
- van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 Suppl 1: S2-S5.
- Bhide AA, Digesu GA, Fernando R i wsp. Mirabegron – a selective beta3-adrenoreceptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Res Rep Urol* 2012; 4: 41-45.
- Yoshida M, Takeda M, Gotoh M i wsp. Vibegron, a novel potent and selective beta3-adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783-790.

35. Keam SJ. Vibegron: first global approval. *Drugs* 2018; 78: 1835-1839.
36. Rechberger T, Wróbel A. Evaluating vibegron for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 9-17.
37. Urovant Sciences Announces U.S. Commercial Launch of GEMTESA® (vibegron) 75 mg Tablets for Patients with Overactive Bladder. Urovant Sciences 2021. ir.urovant.com/news-releases/news-release-details/urovant-sciences-announces-us-commercial-launch-gemtesar/
38. Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O i wsp. Effects of CL316,243, a b3 adrenoreceptor agonist, and intravesical prostaglandin E2 on the primary bladder afferent activity of the rat. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 771-776.
39. Gillespie JI, Palea S, Guilloteau V i wsp. Modulation of non-voiding activity by the muscarinic antagonist tolterodine and the $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist mirabegron in conscious rats with partial outflow obstruction. *BJU Int* 2012; 110 (2 Pt 2): E132-E142.
40. Kanai A, Wyndaele J, Andersson KE i wsp. Researching bladder afferents – determining the effects of b3-adrenergic receptor agonists and botulinum toxin type-A. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 684-691.
41. Limberg BJ, Andersson KE, Aura Kullmann F i wsp. b-Adrenergic receptor subtype expression in myocyte and non-myocyte cells in human female bladder. *Cell Tissue Res* 2010; 342: 295-306.
42. Freeman R, Foley S, Rosa Arias J i wsp. Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multicenter, non-interventional, real-world, 12-month study. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 785-793.
43. Wagg A, Staskin D, Engel E i wsp. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged > 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol* 2020; 77: 211-220.
44. Griebeling TL, Campbell NL, Mangel J i wsp. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatrics* 2020; 20:109.
45. Ko KJ, Choo MS, Chang YS i wsp. A multicenter prospective study for overactive bladder patient treatment satisfaction with mirabegron after being unsatisfied with antimuscarinic therapy (FAVOR study). *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2417-2424.
46. Banaszek-Wysoczańska A. Estrogenoterapia. W: *Uroginekologia*. Barcz E (red.). Via Medica, Gdańsk 2017; 219-221.
47. Robinson D, Kelleher C, Staskin D i wsp. Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 394-406.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: rechbergt@yahoo.com