Medikamentozna terapija sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

Čižmešija, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:774377

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Čižmešija

Medikamentozna terapija sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Čižmešija

Medikamentozna terapija sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za ginekološku kirurgiju i urologiju, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Držislav Kalafatić, dr. med., specijalist ginekologije i opstetricije – uža specijalnost uroginekologije i predan je u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Držislav Kalafatić

KRATICE

ATP – adenozin-tri-fosfat

AUA – American Urology Asociations

BMI – body mass indeks

FDA – Food and Drug Administration

ISD – insuficijencija unutarnjeg sfinktera uretre

PAMM – sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

OFI – overflow incontinence (prelijevajuća inkontinencija)

PAMM – prekomjerno aktivni mokraćni mjehur

PFMT – asistirani trening mišića dna zdjelice

PMC – mikcijski centar ponsa

UI – urinarna inkontinencija

SŽS – središnji živčani sustav

SADRŽAJ

Sažetak……....

Summary……....

1. Uvod……1

2. Mikcija……..2

2.1. Mokraćni mjehur……2

2.2. Inervacija donjeg dijela mokraćnog sustava……..3

2.3. Fiziologija mikcije……4

3. Inkontinencija……6

3.1. Podjela……..6

3.2. Vrste inkontinencije……7

3.2.1. Stres inkontinencija……..7

3.2.2. Urgentna inkontinencija……10

3.2.3. Miješana inkontinencija……13

3.2.4. Preljevna inkontinencija……13

3.2.5. Funkiconalna inkontinencija……..14

3.2.6. Neurogeni mjehur……..……15

3.2.7. HIperrefleksija mjehura……..16

4. Dijagnostika……..……16

4.1. Anamneza……..16

4.2. Fizikalni pregled……16

4.3. Pretrage……..……..17

5. Liječenje……17

5.1. Smjernice……...17

5.2. Nemedikamentozno liječenje……..19

5.2.1. Promjena životnih navika……..19
5.2.2. Bihevioralna terapija……..19
5.2.3. Kirurško liječenje……..……21
5.3. Medikamentozno liječenje……..22
5.3.1. Antimuskarinici……22
5.3.1.1. Mehanizam djelovanja……...22
5.3.1.2. Farmakokinetika i farmakodinamika……23
5.3.1.3. Lijekovi…….24
5.3.1.3.1. Oksibutinin……...24
5.3.1.3.2. Propiverin…….24
5.3.1.3.3. Tolterodin…….25
5.3.1.3.4. Darifenancin……25
5.3.1.3.5. Solifenancin…….25
5.3.1.3.6. Fezoterodin……..……26
5.3.1.3.7. Trospij klorid……....26
5.3.1.4. Neželjeni učinci……..……27
5.3.1.5. Propisivanje lijekova……..27
5.3.2. ß3-agonisti adrenergičnih receptora……...28
5.3.2.1. Mehanizam djelovanja……...28
5.3.2.2. Lijekovi...……..29
5.3.2.2.1. Mirabegron……..29
5.3.2.2.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika……30
5.3.2.2.2. Propisivanje lijeka……...30
5.4. Antimuskarinici ili mirabegron?.....31
5.5. Ostale metode……..32

5.5.1. Botulinum toksin A……32

5.5.2. Stimulacija n. sacralis……33

5.5.3. Stimulacija n. tibialis posterior……34

6. Zahvale……35

7. Literatura……36

8. Životopis……40

SAŽETAK

Medikamentozna terapija sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

Autor: Zrinka Čižmešija

Kontinencija mokraće definira se kao mogućnost zadržavanja mokraće u mokraćnom mjehuru između epizoda voljne mikcije. Rizičan faktor nastanka su sva stanja koja dovode do porasta intraabdominalnog tlaka, dob, produljen porod i neurološke bolesti. Sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (PAMM) čini skupina simptoma urgencije s ili bez urgentne inkontinencije, učestalo mokrenje i nikturija. Dijagnoza PAMM se postavlja uzimanjem anamneze, fizikalnog pregleda, testovima urina i, ako je potrebno, urodinamskim testiranjima. Prema najnovijim AUA smjernicama za liječenje PAMM postoje tri linije liječenja. Prvu liniju čini promjena životnih navika i bihevioralna terapija (Kegelove vježbe, elektrostimulacija mišića dna zdjelice i PFMT). Drugu liniju liječenja čine antimuskarinici/antikolinergici i simpatomimetici/agonisti adrenergičnih receptora. U antimuskarinike spadaju oksibutinin, tolterodin, trospij klorid, propiverin, fezoterodin i solifenancin. Trospij klorid najveći učinak ima na periferiji jer jedini od gore navedenih lijekova ne prelazi krvno-moždanu barijeru i nema učinka na SŽS. Iako su antimuskarinici i dalje zlatni standard u liječenju PAMM, novi lijek na tržištu, simpatomimetik mirabegron jednako je učinkovit kao antimuskarinici, ima manje neželjenih učinaka, a pacijenti ga duže uzimaju. Treća linija liječenja se koristi kod pacijenta s refraktornim PAMM. Uključuje primjenu botulinum toksina A, stimulaciju n. sacralis i stimulaciju n. tibialis posterior.

KLJUČNE RIJEČI: PAMM, inkontinencija, antimuskarinici, simpatomimetici

SUMMARY

Medicamentous therapy of overactive bladder syndrome

Author: Zrinka Čižmešija

Continence is defined as the ability of keeping urine in the bladder between episodes of voluntary micturition. Risk factors are all conditions which lead to increased intraabdominal pressure, especially age and prolonged labour; and neurological diseases. Overactive bladder syndrome is a term used to describe the symptom complex of urinary urgency with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia. Diagnosis of OAB besides medical history, physical exam, urin sample and lower limb neurological exam sometimes include urodynamic testing. According to the newest AUA's clinical practice guidelines for OAB we have three lines of treatment. The first line of treatment includes conservative management with lifestyle changes and bihevioral therapy (Kegel's exercises, electrostimulation of pelvic floor muscles and pelvic floor muscle training – PFMT) . The second line of treatment are antimuscarinic/anticholinergic drugs and sympathomimetic/adrenergic-agonist drugs. Antimuscarinics include oxybutynin, tolterodine, trosipum chloride, propiverine, fesoterodine and solifenancin. Trospium chloride's activitiy is mostly located in the peripheria because it is the only medicament which doesn't cross BBB and has minor effects on CNS. Whereas antimuscarinics are gold standard of medicamentous treatment of OAB, new sympathomimetic medicament called mirabegron is as efficient as antimuscarincs, has less side effects and better persistance. The third line of treatment is used for patients with refractory OAB. It includes botulinum toxin A, sacral nerve stimulation and posterioir tibial nerve stimulation.

KEYWORDS: OAB, incontinence, antimuscarinics, sympathomimetics

SUMMARY

Medicamentous therapy of overactive bladder syndrome

Author: Zrinka Čižmešija

Continence is defined as the ability of keeping urine in the bladder between episodes of voluntary micturition. Risk factors are all conditions which lead to increased intraabdominal pressure, especially age and prolonged labour; and neurological diseases. Overactive bladder syndrome is a term used to describe the symptom complex of urinary urgency with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia. Diagnosis of OAB besides medical history, physical exam, urin sample and lower limb neurological exam sometimes include urodynamic testing. According to the newest AUA's clinical practice guidelines for OAB we have three lines of treatment. The first line of treatment includes conservative management with lifestyle changes and bihevioral therapy (Kegel's exercises, electrostimulation of pelvic floor muscles and pelvic floor muscle training – PFMT) . The second line of treatment are antimuscarinic/anticholinergic drugs and sympathomimetic/adrenergic-agonist drugs. Antimuscarinics include oxybutynin, tolterodine, trosipum chloride, propiverine, fesoterodine and solifenancin. Trospium chloride's activitiy is mostly located in the peripheria because it is the only medicament which doesn't cross BBB and has minor effects on CNS. Whereas antimuscarinics are gold standard of medicamentous treatment of OAB, new sympathomimetic medicament called mirabegron is as efficient as antimuscarincs, has less side effects and better persistance. The third line of treatment is used for patients with refractory OAB. It includes botulinum toxin A, sacral nerve stimulation and posterioir tibial nerve stimulation.

KEYWORDS: OAB, incontinence, antimuscarinics, sympathomimetics

1. UVOD

Kontinencija mokraće definira se kao mogućnost zadržavanja mokraće u mokraćnom mjehuru između epizoda voljne mikcije. Glavni faktori održavanja kontinentnosti su suspenzija uretrovezikalne jedinice (glatka i poprečnoprugasta muskulatura te ligamenti odgovorni za anatomski položaj vrata mokraćnog mjehura i uretre), pozitivan gradijent tlaka između mokraćne cijevi i mokraćnog mjehura te mehanizam zatvaranja mokraćne cijevi.

Istraživanja su pokazala da je približno 50% odraslih primijetilo neki oblik inkontinencije od čega je 5-25% ispitanika zabilježilo da se to događa barem jedan puta tjedno, a 5-15% primjećuje inkontinenciju svaki dan. Očekivano, stopa urgentne inkontinencije raste s dobi. Nasuprot tome, stopa se statičke inkontinencije smanjuje u starijim dobnim skupinama, vjerojatno zbog smanjene podražljivosti. Prevalencija medicinski prepoznate UI najveća je između 25 – 34 godine života, te 45 – 54 godine života. (1)

Literatura ukazuje na rizične faktore nastanka UI; a to su dob, trudnoća, porod (oštećenje potpornog aparata dna male zdjelice - m. levator ani, pubocervikalna i rektovaginalna fascija, produženo drugo porođajno doba, oštećenje n. pudendusa), teži fizički napor za vrijeme babinja i reparacijskih procesa suspenzijskog i sustenzijskog aparata male zdjelice, slabost muskulature i veziva zdjelice, porast intraabdominalnog tlaka uslijed debljine, teškog fizičkog rada ili dugotrajnog kašlja uzrokovanog kroničnim plućnim bolestima, tumorske tvorbe u abdomenu; neurološki poremećaji, histerektomija, konstipacija, pušenje, psihosomatski i genetski faktori te manjak estrogena u premenopauzi i postmenopauzi. Neki od navedenih faktora gube na značaju s porastom životne dobi. Npr. porod je bitan faktor u mlađoj životnoj dobi,

ali s godinama gubi značaj te na važnosti dobivaju komorbiditeti kao dijabetes, ozljede leđne moždine i moždani udar.

Urinarnu inkontinenciju najčešće dijelimo prema mjestu nastanka u dvije skupine. Uretralnu i ekstrauretralnu inkontinenciju. Uretralna inkontinencija dijeli se na statičku, urgentnu, prelijevajuću i funkcionalnu inkontinenciju, neurogeni mjehur te hiperrefleksiju mjehura. Ekstrauretralnu dijelimo na kongenitalnu (ekstrofija mokraćnog mjehura i ektopični ureter) i stečenu (fistule).

2. MIKCIJA

2.1. Mokraćni mjehur

Mokraćni mjehur je glatkomišićni organ vrećastog oblika. Sastoji se od tijela koje služi za pohranu urina i vrata koji se nastavlja na tijelo te ga povezuje s uretrom. Zbog toga se donji dio vrata mokraćnog mjehura naziva još i stražnja uretra. Vlakna m. detrusora se pružaju u svim smjerovima i stapaju. S toga se akcijski potencijal ravnomjerno širi kroz cijeli mišić te izaziva istodobnu kontrakciju cijelog mjehura koja uzrokuje pražnjenje mokraćnog mjehura.

Na stražnjoj stijenci mokraćnog mjehura, iznad njegovog vrata, nalazi se trokutasto područje koje nazivamo trigonum mokraćnog mjehura. Na gornjim kutovima trigonuma mokraćovodi pod kutom ulaze kroz m. detrusor, protežu se 1 – 2 cm ispod sluznice mjehura te se otvaraju u šupljinu mokraćnog mjehura. Na donjem kutu trigonuma vrat mokraćnog mjehura otvara se u stražnju uretru. Sluznica trigonuma je glatka za razliku od ostatka mjehura gdje je naborana.

Vrat mjehura dugačak je 2 – 3 cm. Stjenku čini m. detrusor koji na tom anatomskom području ima funkciju unutarnjeg sfinktera te nije pod kontrolom volje. Onemogućuje pražnjenje mokraćnog mjehura do trenutka kada tlak u mokraćnom mjehuru dosegne kritičnu točku praga.

Uretra prolazi kroz urogenitalnu dijafragmu čiji skeletni mišićni sloj tvori vanjski sfinkter mokraćnog mjehura. On je pod voljnim nadzorom te omogućuje svjesnu kontrolu mokrenja. (2, 3)

2.2. Inervacija donjeg dijela mokraćnog sustava

Inervaciju donjeg dijela mokraćnog sustava čine autonomni živčani sustav – simpatikus i parasimpatikus te somatski živčani sustav.

Aferentna, senzorna živčana vlakna počinju u stijenci mokraćnog mjehura i protežu se prema SŽS signalizirajući potrebu za uriniranjem kada mokraćni mjehur postane pun.

Eferentna živčana vlakna čine puteve autonomnog živčanog sustava koja tvore ganglijske sinapse izvan SŽS.

Simpatički živčani sustav polazi od torakolumbalnog dijela leđne moždine (Th12 – L2) te inervira mokraćni mjehur preko hipogastričnih živaca koji potječu iz simpatičnog lanca. Preganglijski neurotransmitor simpatičkog živčanog sustava je acetil-kolin, a postganglijski neurotransmitor je noradrenalin (norepinefrin) koji djeluje α i β receptore.

α-receptori smješteni su u vratu mokraćnog mjehura i uretri, a njihovom stimulacijom dolazi do kontrakcije glatke muskulature i zatvaranja uretre. β-receptori pretežito su smješteni u tijelu mokraćnog mjehura, a njihova stimulacija smanjuje tonus mokraćnog

mjehura i dovodi do relaksacije m. detrusora. Antagonisti α i β receptora imaju suprotan učinak.

Parasimpatički živčani sustav polazi od sakralanog dijela leđne moždine (S2 – S4) te je povezan s pelvičnim živcima koji opskrbljuju živcima većinu mokraćnog mjehura. Sastoji se od viscerosenzornih i visceromotornih vlakana. Senzorička živčana vlakna zamjećuju stupanj istegnutosti stijenke mokraćnog mjehura. Motorička živčana vlakna završavaju na ganglijskim stanicama stijenke mjehura, a postganglijska vlakna inerviraju detruzor. Glavni neurotransmitor parasimpatičkog živčanog sustava je acetil-kolin koji stimulira muskarinske receptore. Muskarinski receptori (M2 i M3) prisutni su u svim dijelovima mokraćnog sustava s najgušćom raspodjelom u detruzoru. (2, 3)

Generalno možemo reći da simpatički živčani sustav inervira sfinktere, a parasimpatički živčani sustav inervira mišiće odgovorne za pražnjenje mokraćnog mjehura.

2.3. Fiziologija mikcije

Normalna funkcija mokraćnog mjehura ovisi o urednoj funkciji i anatomskim odnosima vrata mokraćnog mjehura i uretre te o usklađenosti središnjeg i perifernog živčanog sustava.

Mikcijski ciklus sastoji se od dvije faze, faze skladištenja u kojoj prevladava simpatički živčani sustav i faze pražnjenja mokraćnog mjehura u kojoj prevladava parasimpatički živčani sustav. Mikcija počinje pod utjecajem perifernog živčanog sustava.

Mokraćni mjehur puni se mokraćom brzinom 0,5-1 ml/min peristaltičkim kontrakcijama uretera. Istodobno s punjenjem mokraćnog mjehura održava se visoki tlak zatvaranja

uretre pasivnim i aktivnim učinkom uretralne muskulature i elastičnog tkiva. Prilikom punjenja mokraćnog mjehura dolazi do istezanje stijenke mjehura, samog detruzora i stražnje uretre te se stimuliraju osjetni receptori za istezanje – faza skladištenja. Tlak u mokraćnom mjehuru povisuje se na 5-8 kPa i doseže maksimalni cistometrijski kapacitet od 600-800 ml. Signali receptora za istezanje prenose se aferentnim pelvičnim živcima u sakralni dio leđne moždine (S2-S4), a potom se parasimpatičkim eferentnim vlaknima pelvičnih živaca vraćaju u mokraćni mjehur gdje izazivaju refleksne superponirane mikcijske kontrakcije detruzora te relaksaciju sfinktera – faza pražnjenja.

Faza inicijacije prethodi samoj mikciji. Dolazi do relaksacije mišića dna male zdjelice, spuštanja uretrovezikalnog segmenta te skraćenja proksimalnog dijela mokraćne cijevi; relaksacije periuretralnih glatkih i poprečnoprugastih mišića što dovodi do pada uretralnog tlaka nekoliko sekundi prije kontrakcije detruzora.

Refleks mokrenja autonoman je spinalni refleks, ali na njega mogu utjecati viši moždani centri. Glavni centar stimulacije mokrenja nalazi se u moždanom deblu, točnije ponsu te ima snažno facilitacijsko i inhibicijsko djelovanje. Preostalih nekoliko centara u kori velikog mozga ima uglavnom inhibicijsko djelovanje.

Iako je mehanizam inhibicije i stimulacije mokrenje veoma složen, možemo reći da kada refleks mokrenja postane dovoljno jak facilitira refleks inhibicije vanjskog sfinktera pomoću pudendalnih živaca. Mokrenje neće započeti sve dok je inhibicija vanjskog sfinktera slabija od konstrikcijskih signala koji u sfinkter dolaze iz mozga.

3. INKONTINENCIJA

UI se prema Međunarodnom društvu za inkontinenciju (ICS - International Continence Society) definira kao nevoljno otjecanje urina. (4) Čest je simptom u žena svih dobnih skupina, a bolesnicama je higijenski i socijalni problem.

3.1. Podjela

UI možemo podijeliti na više načina. Prema nastanku dijelimo ju na kongenitalnu i stečenu, prema uzroku na neurogenu i neneurogenu, prema načinu na apsolutnu i relativnu, a prema mjestu na uretralnu i ekstrauretralnu (Tablica 1).

Tablica 1. Podjela UI prema mjestu.

URETRALNA	EKSTRAURETRALNA
Statička (stres)	Ekstrofija mokraćnog mjehura (kongenitalna)
Urgentna	Ektopični ureter (kongenitalna)
Miješana	Fistule (stečena)
Prelijevajuća (paradoksalna ishiurija)	
Funkcionalna (idiopatski hiperaktivni detruzor)	
Neurogeni mjehur	
Hiperrefleksija mjehura	

S obzirom da se ekstrauretralni uzroci liječe kirurški te se većinom otkrivaju u mlađoj životnoj dobi - djetinjstvu, u ovom ćemo se tekstu ograničiti na uretralne uzroke.

3.2. Vrste

3.2.1. Statička inkontinencija

Statička ili stres inkontinencija najčešći je oblik inkontinencije. Prema ICS-u definira se kao neželjeno istjecanje mokraće kroz uretru potaknuto pokretom, fizičkim radom, kašljanjem ili kihanjem. (5) Do njega dolazi kada intraabdominalni te posljedično intravezikalni tlak nadvlada uretralni tlak zatvaranja pri čemu je detruzor inaktivan. (6)

Prvu klasifikaciju stres inkontinencije predstavio je Green 1961. godine. Prema kriteriju hipermobilnosti uretre podijelio ju je na tip I i II. McGuire dodaje tip III inkontinencije klasifikaciji te ona postaje sinonim statičke inkontinencije. Blaivas 1988. dodaje tip 0 statičke inkontinencije te dijeli tip II u dvije potkategorije. (7) Njegovu klasifikaciju koristimo i danas.

Blaivas klasifikacija inkontinenciju dijeli u četiri tipa – 0, I, II, III. (8,9)

Tip 0. Anamnestički žena navodi manifestaciju stres inkontinencije, ali su urodinamska testiranja bez odstupanja od normalne, tj. zdravih pojedinaca. Vrat mokraćnog mjehura i uretra zatvoreni su u mirovanju, a za vrijeme stresa su otvoreni.

Tip I. Početna je inkontinencija. Mokraćni je mjehur normalno anatomski pozicioniran u odnosu na inferiorni rub pubične simfize. Vrat mokraćnog mjehura i uretra zatvoreni su u mirovanju, a za vrijeme stresa spušteni su manje od 2 cm ispod inferiornog ruba pubične simfize uz prisutnu inkontinenciju. Cistokela nije prisutna.

Inkontinencija se javlja kod većeg napora.

Tip IIa. Mokraćni je mjehur normalno anatomski pozicioniran u odnos na inferiorni rub pubične simfize. Vrat mokraćnog mjehura i uretra zatvoreni su u mirovanju, a za

vrijeme stresa spušteni su više od 2 cm ispod inferiornog ruba pubične simfize. Cistouretrokela je prisutna.

Tip IIb. Vrat mokraćnog mjehura i uretra zatvoreni su i spušteni ispod pubične simfize u mirovanju. Vrat mokraćnog mjehura može se, ali i ne mora dodatno spuštati ispod inferiornog ruba pubične simfize za vrijeme stresa, a uretra se otvara. Cistouretrokela je prisutna.

Tip III. Mokraćni je mjehur normalno anatomski pozicioniran u odnosu na inferiorni rub pubične simfize. Vrat mokraćnog mjehura otvoren je u mirovanju. Prisutna je insuficijencija unutarnjeg sfinktera uretre te neadekvatne kontrakcije detruzora. Žena je inkontinentna i kod minimalnog napora.

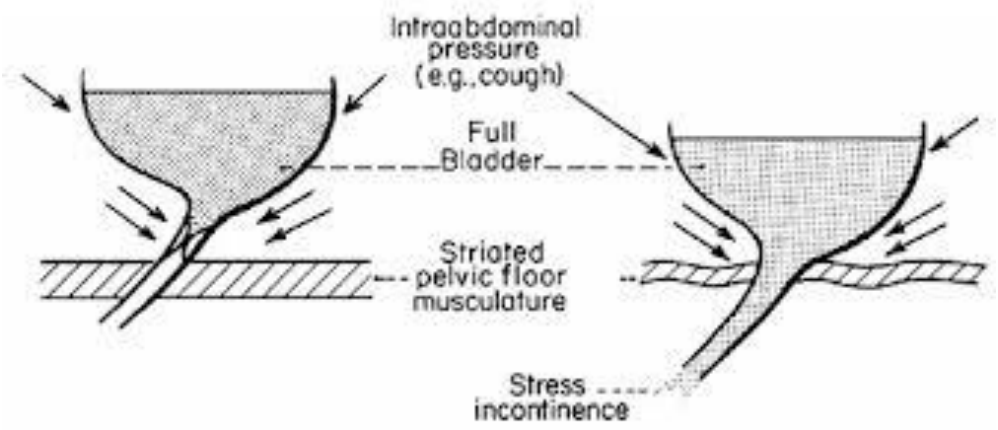


Slika 1.Tip III inkontinencije po klasifikaciji Blaivas

Tipovi inkontinencije I i II uzrokovani su slabošću potpornih struktura što dovodi do poremećene statike urogenitalnih organa male zdjelice. S obzirom na to, kada

govorimo o statičkoj inkontinenciji mislimo na hipermobilnost uretre i insuficijenciju unutarnjeg sfinktera uretre (ISD).

Hipermobilnost ili prekomjerna pokretljivost uretre najčešći je uzrok statičke inkontinencije u žena. Zbog slabljenja uretrovezikalnog spoja i insuficijentne potpore mokraćnog mjehura dolazi do promjene položaja uretre i vrata mokraćnog mjehura tijekom mokrenja. Inkontinencija se javlja pri povišenju intraabdominalnog tlaka (kašljanje, kihanje, smijanje, podizanje tereta…).



Slika 2. Hipermobilnost uretre

Insuficijencija unutarnjeg sfinktera je stanje pri kojem unutarnji sfinkter uretre ne uspijeva postići tonus dovoljan da nadvlada intravezikalni tlak. Najizraženija je u fazi punjenja mokraćnog mjehura. Postoje dva tipa, prirođeni i stečeni. Prirođeni oblik nalazimo kod žena s pelvičnom denervacijom, a stečeni oblik kao posljedicu hipoestrinizma te kod žena kojima je učinjeno više kirurških zahvata u svrhu liječenja inkontinencije. Manifestira se kao konstantno kapanje urina ili kapanje kod minimalnog napora.

Liječenje tipa I je konzervativno, za razliku od tipa II i III koji se liječe kirurški.

3.2.2. Urgentna inkontinencija i prekomjerno aktivni mokraćni mjehur (PAMM)

Urgentna inkontinencija je nevoljno otjecanje mokraće kojem prethodi urgencija. Najčešći je uzrok inkontinencije žena u postmenopauzi. Uzrokuje 17% inkontinencije žena svih dobi te se nalazi na trećem mjestu iza stres inkontinencije i miješane inkontinencije. (10)

Primarni uzrok urgentne inkontinencije je hiperreaktivnost detruzora koja dovodi do dezinhibicije i nevoljnih mišićnih kontrakcija. Kapacitet mokraćnog mjehura je malen, često manji od 100 ml. Intrauretralni je tlak normalan. (11)

Žene navode nagli nagona na mokrenje te nemogućnost zadržavanja mokraće. Pri samom činu mokrenja izmokre nekoliko kapi. Najčešći podražaj na mokrenje su vanjske senzacije poput šuma vode, zvuka kazaljki na satu itd. Urgencija se javlja u bilo koje doba dana.

Urgentnu inkontinenciju možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna ili idiopatska hiperreaktivnost detruzora najčešće nastaje kao posljedica učestalih infekcija mokraćnog sustava. (11,12)

Sekundarna urgentna inkontinencija uzrokovana je patološkim zbivanjima u urogenitalnom sustavu, najčešće lokalnim podražajem sluznice kamencima, polipom, karcinomom, postoperativnim šavovima itd. Uzroci su također neurološka zbivanja poput lezija gornjeg motoneurona, Parkinsonove bolesti, Alzheimerove bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, tumora, traume te farmakološki uzroci. (12)

Urgentna inkontinencije liječi se farmakološki te provedbom fizikalnih vježbi.

Urgentna inkontinencija se ponekad povezuje sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (PAMM), no međutim dvije trećine žena sa PAMM nema urgentnu inkontinenciju.

Sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura definira se kao prisutnost urgencije s ili bez urgentne inkontinencije, s povećanom frekvencijom mokrenja danju i prisutnom nikturijom, uz odsutnost patologije mokraćnog sustava i metaboličkih bolesti. (13)

Patofiziologija PAMM nije identična u svih osoba, a najčešće je multifaktorijalna. U podlozi vodećeg simptoma PAMM, urgencije, može se nalaziti urotelna ili suburotelna disfunkcija, abnormalno procesuiranje aferentnih signala u mozgu i pojačana, nevoljna aktivnost detruzora. Istraživanjem različite patofiziologije nastanka PAMM pokušava se doskočiti najefektivnijem načinu liječenja za svaku individuu.

Urotelna ili suburotelna disfunkcija je hipoteza koja se odnosi na promjene u mukoznom sloju stijenke mokraćnog mjehura na razini stratificiranog sloja – urotela ili na razini intersticijskih stanica u *lamina propria* koje su smještene u blizini urotela i živčanih završetaka. Urotel osim uloge mokraćno-krvne barijere ima i senzornu funkciju proizvodeći signalne molekule i vršeći ekspresiju receptora. Kao odgovor na kemijske podražaje proizvodi ATP i acetil-kolin koji pridonose aktivaciji senzornih aferentnih puteva i odgovora mokraćnog mjehura. Uslijed pojačane aktivacije senzornih aferentnih puteva dolazi do pojačane ekspresije TRPV1 receptora koji imaju važnu ulogu u senzo-motorici mokraćnog mjehura. PhD nalazi biopsije stijenke mokraćnog mjehura ukazuju na povećan broj intersticijskih stanica i propusnih veza (gap junction) u osoba kojima je dijagnosticiran PFMM. Povećana ekspresija

koneksina 43 i c-kit dokazana imunohistokemijskom obradom bioptata sugerira još jedan put aktivacije suburotelnih senzornih aferentnih puteva. (13)

Miogena hipoteza nastanak PAMM dovodi u vezu s povećanim brojem nevoljnih, dezinhibiranih kontrakcija detruzora verificiranim urodinamskim testovima. Prisutna je smanjena aktivnost ektonukleotidaza. Povećan broj intersticijskih stanica i ekspresija molekula koje aktiviraju senzorne aferentne puteve također se smatra jednim od uzroka. Provedeno je testiranje na štakorima s hipertrofiranim, denerviranim i spontano aktivnim mokraćnim mjehurom, oponašajući ljudski u osoba kojima je dijagnosticiram PAMM. Zapažena je konverzija muskarinskih receptora mokraćnog mjehura iz M3 u M2 receptore. (13)

Abnormalno centralno procesuiranje aferentnih signala iz mokraćnog mjehura dovodi do simptoma PAMM mehanizmom alteracije normalnog regulacijskog odgovora prednjeg cingularnog girusa, insule, prefrontalnog korteksa.

Kognitivna manipulacija podrazumijeva postojeću moždanu patologiju ili neurološku bolesti.

Anksioznost, afektivni poremećaji, psihološki faktori uzrokovani boli pri mokrenju ili urgenciji i kronična bol mogu dovesti do povećane ekspresije receptora za kortizol, kortikotropin oslobađajući faktor (CRF) i urokortin. Navedenim mehanizmom može nastati PAMM uzrokovan stresom. (13)

3.2.3. Miješana inkontinencija

Prema ICS-u miješana inkontinencija definira se kao istodobno postojanje statičke inkontinencije i urgentne inkontinencije pri čemu je jedan tip uvijek dominantan. Najčešće se javlja kod žena starije životne dobi, a prevalencija miješane inkontinencije je 30%, te je na drugom mjestu po učestalosti nakon vodeće statičke inkontinencije. (14) Najčešći uzroci nastanka miješane inkontinencije su operacije u području male zdjelice, trudnoća i porod te konstipacija.

Simptomi i liječenje ovise o tome koja je komponentna dominantna. U liječenju prvo pristupamo predominantnoj komponenti. Pri dominaciji urgentne inkontinencije liječenje je prvenstveno farmakološko. U koliko se u tom slučaju provede kirurško liječenje statičke inkontinencije, simptomi urgentne inkontinencije će se pogoršati. Također, urgentna inkontinencija može nastati de novo nakon kirurškog liječenja statičke inkontinencije te se postavlja dijagnoza miješane inkontinencije. To se smatra neuspjehom kirurškog liječenja. S druge strane, ako je dominantna statička inkontinencija, odlučujemo se za kirurški pristup u liječenju. (15)

3.2.4. Prelijevajuća inkontinencija

Prelijevajuća inkontinencija ili paradoksalna ishiurija (eng. overflow incontinence – OFI) je stanje paradoksalne inkontinencije uzrokovano kroničnom retencijom urina.

Zbog prepunjenog i prerastegnutog mokraćnog mjehura te posljedične nemogućnosti otjecanja urina raste intravezikalni tlak. U trenutku izjednačenje tlaka s tlakom uretralnog sfinktera dolazi do pražnjenja mokraćnog mjehura – periodičkog nekontroliranog mokrenja ili kapanja.

Prelijevajuća inkontinencija može biti uzrokovana opstrukcijom bilo kojeg dijela donjeg urinarnog trakta (tumori, prolaps uterusa, strikture uretre) ili neurogenim poremećajima pražnjenja mokraćnog mjehura (denervacije, neuropatije i ozljede produljene moždine) koji dovode do smanjene kontraktilnosti mokraćnog mjehura. Osim navedenih uzroka, može nastati kao nuspojava uzimanja pojedinih skupina lijekova (antagonisti muskarinskih receptora, alfa-agonisti, triciklički antidepresivi) ili kao komplikacija dijabetesa.

Liječenje je etiološko uz istodobno primjenu farmakoterapije ili elektrostimulacije u svrhu poboljšanja kontraktilnosti detruzora. Upale urogenitalnog sustava su česte kod prelijevajuće inkontinencije te zahtijevaju prikladnu antibiotsku terapiju.

Prelijevajuća inkontinencija češća je u muškaraca nego u žena, a najčešći je uzrok benigna hiperplazija prostate. (11)

3.2.5. Funkiconalna inkontinencija

Funkcionalna inkontinencija ili idiopatski nestabilni detruzor predstavlja širok spektar stanja koja dovode do nestabilnosti detruzora. Prema ICS kriterijima isključivanjem svih drugih poznatih uzroka možemo postaviti dijagnozu funkcionalne inkontinencije.

Žene od simptoma navode pojačan nagon na mokrenje. Pri tome ne stižu doći do toaleta već nastupa nevoljno otjecanje mokraće. Također navode učestalo mokrenje i nikturiju. Žene mogu kontrolirati mokraću, ali čimbenici izvan urinarnog trakta dovode do inkontinencije – demencija ili Alzheimerova bolest gdje osobe zaborave na potrebu za mokrenjem, osobe s težim oblicima reumatoidnog artritisa koje ne mogu otkopčati hlače itd.

Urodinamskim pretragama dokazuju se nevoljne kontrakcije detruzora koje se javljaju spontano ili nakon provokacijskih testova pri čemu se mijenja cistometrijska krivulja. (16)

3.2.6. Neurogeni mjehur

Neurogeni mjehur ili neurogena disfunkcija donjeg urinarnog trakta nastaje uslijed bolesti SŽS (Alzheimerova ili Parkinsonova bolest), bolesti perifernih živaca, kongenitalnih anomalija kao meningomijelokele, ozljeda leđne moždine, tumora leđne moždine, moždanog udara i dijabetesa. (17)

Klinička slika ovisi o lokalizaciji oštećenja neurona. Lezije gornjeg motoneurona dovode do povećanja tonusa detruzora, a kapacitet mjehura je malen. Žene su inkontinentne, a simptomi prezentacijski nalikuju onima kod stres inkontinencije. Lezije donjeg motoneurona dovode do mlohavog mokraćnog mjehura, javlja se retencija urina koja prelazi 1000 ml te nastaje prelijevajuća inkontinencija.

Danas je najrašireniji klasifikacija neurogenog mjehura temeljena na lokaciji neurološke lezije koja olakšava izbor vrste liječenja – farmakološko ili kirurško. Prema klasifikaciji neurogeni mjehur dijelimo u pet skupina; lezije iznad mikcijskog centra ponsa, lezije između mikcijskog centra ponsa i sakralnog dijela leđne moždine, miješani A tip, miješani B tip i lezije sakralnog dijela leđne moždine i korjenova. (18)

3.2.7. Hiperrefleksija mjehura

Hiperrefleksija mjehura definira se kao nevoljna hiperrefleksija detruzora zbog poremećene inervacije uslijed neuroloških bolesti ili ozljeda leđne moždine. Karakterizirana je učestalim mokrenjem, gubitkom osjećaja za mokrenje i urgencijom.

4. DIJAGNOSTIKA

Evaluacija sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura sastoji se od anamneze, fizikalnog pregleda i kliničkih testova.

4.1. Anamneza

Anamneza se sastoji od pitanja vezanih uz urgenciju, nikturiju, povećanu učestalost mokrenja, disuriju, hematuriju i prisutnost bolova u donjem dijelu urinarnog trakta. U obzir se također uzima dob, trajanje simptoma, utjecaj na svakodnevni život, dnevni unos tekućine i stil života. Značajne su informacije o trudnoći, preboljenim ili postojećim ginekološkim stanjima, postojanje neuroloških bolesti, glaukoma uskog kuta, prethodnim operacijama, zračenju zdjelice te farmakološka terapija koju osoba uzima.

4.2. Fizikalni pregled

Fizikalni pregled se sastoji od mjerenja BMI, pregleda abdomena (mokraćnog mjehura) i zdjelice, perineuma te kratkog neurološkog pregleda. Pregled zdjelice uključuje pregled u spekulima, Q test, Bonneyev test i estrogenski status. Ispitujemo osjet

perineuma, funkciju analnog sfinktera i bulbokavernozni refleks. Vršimo izolirani neurološki pregled donjih udova te provjeravamo voljnu funkciju mišića zdjelice. (20)

4.3. Pretrage

Labaratorijska analiza sastoji se od analize sedimenta urina i urinokulture. Provodi se mjerenje rezidualnog urina te vođenje dnevnika mokrenja. U dnevnik mokrenja upisuje se učestalost nagona na mokrenje, unos tekućine, volumen izmokrenog urina, broj prisutnih urgencija i inkontinencije. Također, postoje upitnici poput „ICIQ score“ ili „Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS)“ koji pomažu u objektivizaciji simptoma. „Total Urgency and Frequency Score (TUFS)“ je kvantitativna metoda koja sumira dnevni zbroj PPIUS upitnika.

Ako je potrebno radi se ultrazvuk mokraćnog sustava, urodinamska obrada, cistometrija i cistoskopija. (21)

5. LIJEČENJE

5.1. Smjernice

Prema AUA smjernicama iz 2014. postoje tri linije liječenja PAMM. (24)

Prva linija:

1. Promjena životnih navika
2. Bihevioralna terapija

Druga linija:

1. Prepisuju se oralni antimuskarinici (antikolinergici) ili oralni β3-agonisti adrenergičnih receptora (simpatomimetici).
2. Ako su dostupne formule lijeka s brzim i sporim otpuštanjem, odlučujemo se za formulu sa sporim otpuštanjem zbog manje učestalosti nuspojave suhih usta.
3. Transdermalni oksibutinin dostupan je kao lijek izbora za žene starije od 18 godina.
4. U koliko osoba ne uspostavi kontrolu simptoma i/ili su prisutne antimuskarinske nuspojave potrebno je titrirati dozu ili zamijeniti lijek drugim antimuskarinikom ili β3-agonistom adrenergičnih receptora.
5. Antimuskarinici se ne smiju upotrebljavati u pacijenata s glaukomom uskog kuta osim ako oftalmolog nije rekao drugačije. Antimuskarinike treba propisivati s oprezom kod osoba s urinarnom retencijom i otežanim pražnjenjem želuca.
6. Prije propisivanja antimuskarinskog lijeka treba ispitati postoji li kod osobe od prije prisutna suhoća usta ili konstipacija.
7. Potreban je oprez kod propisivanja antimuskarinskog lijeka u osoba koje koriste druge lijekove s antikolinergičnim svojstvima zbog agonističkog učinka.
8. Potreban je oprez kod propisivanja antimuskarinskog lijeka ili β3-agonista adrenergičnih receptora u pacijenata sa slabim PAMM.
9. U pacijenata s refraktornim PAMM nakon provedbe bihevioralne i farmakološke terapije treba razmisliti o trećoj liniji terapije. (24)

Treća linija:

1. Botulinum toksin A
2. Stimulacija n. sacralis ili n. tibialis posterior

5.2. Nemedikamentozno liječenje

5.2.1. Promjena životnih navika

Promjena životnih navika prvi je korak u liječenju sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Izrečeno se najviše odnosi na smanjenje uzimanja kofeinskih napitaka, smanjenje ili prestanak pušenja te smanjenje tjelesne mase.

5.2.2. Bihevioralna terapija

Bihevioralna terapija smatra se prvom linijom liječenja PAMM prema smjernicama American Urological Association (AUA) iz 2014. (24)

Trening mokraćnog mjehura proizlazi iz pretpostavke da se kontrola mokrenja može ponovno postići vježbom, ekvivalentno djetetu koje ući kontrolirati sfinkter. Osobe mokre svaki dan u isto vrijeme, prema rasporedu. Pri pojavi urgencije osoba pokušava odvrati misli fokusiranjem na druge aktivnosti. Provode se vježbe disanja i vježbe jačanja mišića dna zdjelice.

Kegelove vježbe provode se svakodnevno, s više desetaka ponavljanja, kroz najmanje osam tjedana. Jačaju mišiće dna zdjelice, periuretralnu muskulaturu te poboljšavaju njezin odgovor na porast intraabdominalnog tlaka.



Slika 3. Kegelove vježbe

Biofeedback metoda pomaže osobama da postanu svjesni nagona na mokrenje i kontroliraju ga voljno, mišićima dna zdjelice. Provodi se uz pomoć terapeuta. Osoba dobiva zvučni, vizualni ili taktilni podražaj istovremeno s pojavom nevoljnih kontrakcija detruzora te ju se potiče da relaksira detruzor.

Elektrostimulacija mišića dna zdjelice je metoda jačanja kontraktilnosti mišića dna zdjelice pomoću stimulacije aferentnog dijela pudendalnog živca.

U studiji provedenoj na 65 žena starije životne dobi uspoređivala se aktivnost mozga snimana magnetskom rezonancom prije i poslije biofeedback asistiranog treninga mišića dna zdjelice. Uočena su dva obrasca reakcije mozga na PFMT. U žena koje su dobro odgovarale na PFMT uočilo se smanjenje aktivnosti cingularnog girusa što se smatralo uzrokom poboljšanja urgentne inkontinencije; a deaktivacija prefrontalnog

girusa doprinosi uspješnosti treninga. U žena koje nisu dobro odgovarale na PMFT nije uočena deaktivacija prefrontalnog girusa što objašnjava činjenicu zašto im je potreban drugi oblik terapije. (22)

5.2.3. Kirurško liječenje

Sling operacije smatraju se zlatnim standardom u liječenju statičke inkontinencije. Postoperativne komplikacije su rijetke. Žene sa miješanom inkontinencijom u kojoj je dominantna komponenta urgentna inkontinencija nisu podobne za operativni zahvat. Najčešće se koriste sintetički polipropilenski monofilamentni mrežasti slingovi koji u usporedbi s ostalim materijalima imaju najveću trajnost i najmanju reakciju tkiva. Postoji više vrsta sling operacije, a danas su najpoznatije TVT (tension-free vaginal tape) i TOT (transobturator tape) metoda. Iako su krajem prošlog stoljeća TVT metoda sling operacije i Burchova kolposuspenzija bile zlatni standard, metaanalize provedene unazad deset godina pokazale su da TVT ima prednost u usporedbi s Burchovom kolposuspenzijom jer je manje invazivna i dugoročno učinkovitija metoda. Uspješnost TVT metode kreće se između 86 i 99%. TOT metoda razvijena je kasnije s ciljem smanjenja intraoperativnih komplikacija povezanih s prodorom u retropubični prostor. 90% žena izliječeno je bez postoperativnih poteškoća tijekom mokrenja. Najnovija razvijena sling metoda naziva se MiniArc. Minimalno je invazivna tehnika s najmanjom mogućom stopom komplikacija. Uspješnost tehnike iznosi 92,3%. (23)

Augmentacijska enterocistoplastika rijetko se koristi za liječenje urgentne inkontinencije. Volumen mokraćnog mjehura se povećava dodavanjem tkiva crijeva na zid mokraćnog mjehura. Nakon provedene operacije veći dio pacijenata mora koristiti kateter te su podložniji rekurentnim upalama mokraćnog mjehura.

Urinarna diverzija je postupak izvođenja stome pri čemu se ureteri izvode na kožu, a mokraća se skuplja u vrećicu. Provodi se u slučaju neuspjeha svih ostalih oblika liječenja.

5.3. Medikamentozno liječenje

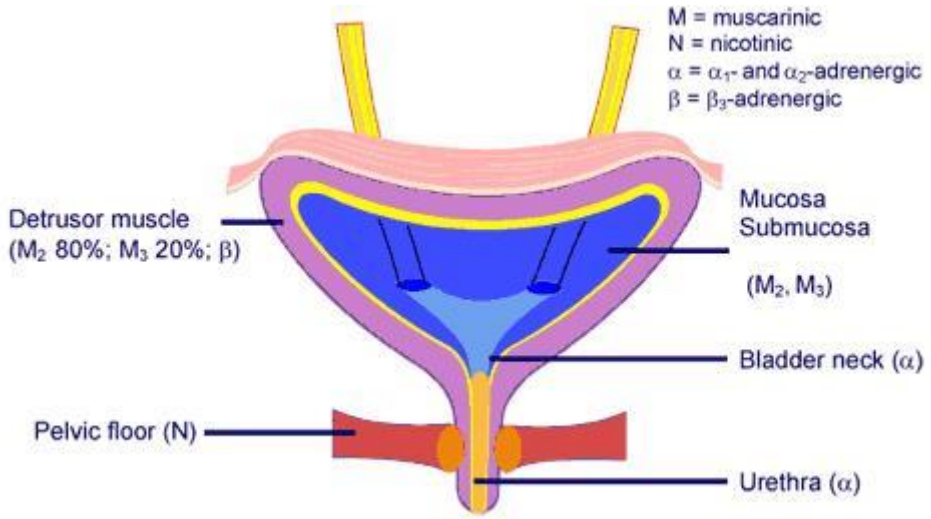
5.3.1. Antimuskarinici

5.3.1.1. Mehanizam djelovanja

Antagonisti kolinergičnih receptora na temelju afiniteta prema receptorima dijele se na nikotinske i muskarinske antagoniste. Antinikotinske lijekove čine blokatori ganglija i blokatori živčano-mišićne spojnice. Antimuskarinske lijekove čine blokatori muskarinskih (M) receptora.

Postoji pet podtipova muskarinskih receptora, ovisno o podacima vezanja liganda i cDNA kloniranja. Na mokraćnom mjehuru nalaze se M2 i M3 receptori. M2 receptori inhibiraju relaksaciju posredovanu adrenalinom i noradrenalinom, a M3 receptori uzrokuju izravnu kontrakciju. M2 receptori osim glatkog mišićja, smješteni su još na perifernim neuronima i srcu (gdje imaju negativni kronotropni učinak). M3 receptori osim glatkog mišićja, smješteni su u egzokrinim stanicama egzokrinih žlijezda (submukozne žlijezde) i u mišićima oka.

Antimuskarinski lijekovi još se nazivaju i parasimpatolitici jer blokiraju učinke parasimpatičkog autonomnog živčanog sutava. Antipsihotici, antihistaminici i antidepresivi također imaju antimuskarinske učinke.



Slika 4. Raspored receptora na mokraćnom mjehuru

5.3.1.2. Farmakokinetika i farmakodinamika

Prirodni alkaloidi i većina tercijarnih amina dobro se apsorbira iz crijeva te su pogodni za oralnu upotrebu. Neki imaju dobru apsorpciju i transdermalnim putem. S druge strane samo 30-40% kvarternih amina apsorbira se nakon oralne primjene zbog smanjene liposolubilnosti molekule. S toga su kvarterni amini razvijeni s ciljem zadržavanja perifernog učinka, a smanjenja centralnog.

Tercijarni amini postižu terapijsku koncentraciju u SŽS unutar 30 min do 1 sata. S druge strane, kvarterni amini u malim dozama ne prodiru u SŽS. Eliminacija tercijarnih amina vrši se u dvije faze. T½ brze faze iznosi 2 sata, a spore faze oko 13 sati. 50% doze izluči se nepromijenjeno u mokraći. Učinak lijeka na parasimaptički autonomni živčani sustav brzo se smanjuje u svim organima izuzevši šarenicu i cilijarni mišić gdje učinak na mišiću traje više od 72 sata. (25)

5.3.1.3. Lijekovi

5.3.1.3.1. Oksibutinin

Oksibutinin prvi je antimuskarinik koji se koristio za liječenje PAMM. Iako ga svrstavamo u neselektivne antimuskarinike, pokazuje nešto veći afinitet prema M3 receptorima. U visokim dozama uzrokuje mišićnu relaksaciju i ima anestetski učinak. Dostupan je u oralnom i transdermalnom obliku. U oralnom obliku postoji u obliku brzog i produljenog djelovanja. Brzo djelujuća formula bila je prvi oblik koji se koristio. Izuzev zadovoljavajućeg učinka, česta nuspojava bila su suha usta. U transdermalnom obliku na tržištu postoji kao flaster i gel. Kod aplikacije flastera najbolja se pokazala doza od 3,9 mg/dan sa zamjenom flastera dva puta tjedno. Gel je relativno noviji oblik, odobren 2009. od strane FDA (Food and Drugs Agency). Glavna zamisao bila je osigurati dovoljnu količinu oksibutinina u plazmi tijekom cijelog dana i povoljan omjer oksibutinina prema metabolitu N-desetiloksibutininu kako bi se minimalizirale antimuskarinske nuspojave. Studije su pokazale da oblik s produljenim djelovanjem, transdermalni i gel oblik imaju bolji učinak na smanjivanje simptoma od brzo djelujućeg oksibutinina. (26)

5.3.1.3.2. Propiverin

Propiverin je antimuskarinik koji se, češće pripisuje za liječenje inkontinencije uzrokovane PAMM u pedijatrijskoj populaciji. U odraslih ima učinak sličan oksibutininu i tolterodinu, ali mu je bolja podnošljivost u odnosu na oksibutinin. (26)

5.3.1.3.3. Tolterodin

Tolterodin tercijarni je amin, M3 selektivni lijek i prvi antimuskarinik razvijen ciljano za liječenje PAMM. Koristi se formula s produljenim djelovanjem. Njegova primjena dovodi do statistički značajnog poboljšanja simptoma sa zadovoljavajućom razinom nuspojava. Ubrzo nakon lansiranja na tržište postao je zlatni standard, a uz oksibutinin najpropisivaniji je antimuskarinik za liječenje PAMM. (26)

5.3.1.3.4. Darifenancin

Darifenancin, također tercijarni amin, ima najveću selektivnost za M3 receptore u usporedbi s ostalim antimuskarinicima. S dozom od 7,5 ili 15 mg/dan postiže dobre rezultate. Studije govore u prilog darifenancinu, dapače navodi se da pacijenti koji lošije reagiraju na oksibutinin s produljenim djelovanjem ili tolterodin pokazuju zadovoljavajuća poboljšanja s darifenancinom. (26)

5.3.1.3.5. Solifenancin

Solifenancin tercijarni je amin i jedan od novijih antimuskarinika na tržištu. Jedna je studija u trajanju od četiri tjedna uspoređivala učinak solifenancina u dozi od 5 mg i tolterodina u dozi od 4 mg. Osobama koje su bile liječene solifenancinom simptomi inkontinencije smanjili su se, kao i potreba za korištenjem uložaka za inkontinenciju. (26) Druga, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična studiji (Cardozo) provedena je na 863 osobe, u trajanju od 4 mjeseca. Osobama je prepisan solifenancin u dozi od 5 ili 10 mg, pri čemu su ispitanici morali imati postavljenu dijagnozu PAMM minimalno 3 mjeseca. Solifenancin je značajno smanjio

broj urgencija, a tolerancija mu je bilo dobra. Djelovanje lijeka i vidljiva poboljšanja počela su treći dan od početka uzimanja terapije. (27)

5.3.1.3.6. Fesoterodin

Fesoterodin najnoviji je antimuskarinik za liječenje PAMM. U tijelu se hidrolizira nespecifičnim esterazama, zaobilazeći CYP sustav, u metabolit 5-hidroksimetil tolderodin (5-HMT) koji je ujedno i aktivni metabolit tolterodina. Provedena je prospektivna, dvostruko slijepa, randomizirana studija u trajanju od 12 tjedana i obuhvatila je 2417 osoba. Slučajnim odabirom osobe su uzimale fesoterodin (4 mg prvi tjedan, zatim 8 mg ostalih jedanaest tjedana), tolterodin 4 mg u dugodjelujućem obliku ili placebo. Nakon 12 tjedana fesoterodin 8 mg pokazao se učinkovitiji od tolterodina već nakon trećeg tjedna uzimanja veće doze. Fesoterodin se pokazao učinkovitiji od placeba. (28) Još nekoliko provedenih studija o efikasnosti fesoterodina u usporedbi s tolterodinom i placebom, kao npr. Herschorn pokazale su identične rezultate. (29)

5.3.1.3.7. Trospij klorid

Trospij klorid je kvarterni amin te zbog smanjene liposolubilnosti molekule ne prolazi krvno-moždanu barijeru i nema učinka na SŽS, dok je periferni učinak naglašen. Brzina metabolizma trospij klorida ovisi o jetrenom enzimskom sustavu citokrom P450 izoenzima. Predominantno se izlučuje bubrezima. Studije su pokazale da je lijek učinkovit. (26)

5.3.1.4. Neželjeni učinci

Antimuskarinici su najčešće propisivani lijekovi za liječenje PAMM. Prevalencija potrošnje antimuskarinika raste s dobi, a više od 50% starih osoba ima barem jedan antimuskarinik u svojoj terapiji. Neželjeni učinci lijeka rastu proporcionalno s koncentracijom. Najčešće periferne nuspojave su suha usta i oči, smanjena vidna oštrina i konstipacija. Nuspojave SŽS-a su somnolencija, konfuznosti i smanjene kognitivne funkcije. M1 i M2 receptori u mozgu potrebni su u kaskadi viših moždanih funkcija. S obzirom da su antagonisti kolinergičnih receptora neselektivni za podtipove muskarinskih receptora blokadom istih dolazi do deprivacije viših moždanih funkcija poput učenja i pamćenja.

5.3.1.5. Propisivanje antimuskarinika

Kod propisivanja lijeka potrebno je uzeti u obzir sve komorbidite i lijekove koje osoba uzima te se odlučiti za lijek koji prolazi krvno-moždanu barijeru u najmanjoj koncentraciji jer je i najniža vjerojatnost neželjenih nuspojava. S obzirom da je trospij klorid kvarterni amin, teoretski ima najmanju vjerojatnost prelaska krvno-moždane barijere u usporedbi s ostalim antimuskarinicima. Najvišu koncentraciju u plazmi postiže oksibutinin, u sredini su tolterodin i solifenancin. Najnižu plazmatsku koncentraciju postižu darifenancin, fesoterodin i trospij klorid.

Treba uzeti u obzir da antihistaminici, antidepresivi i antipsihotici također imaju antimuskarinske učinke te može doći do sinergizma navedenih lijekova s antimuskarinicima. Opioidi smanjuju otpuštanje acetilkolina i samim time potenciraju neželjene učinke antimuskarinika. Inhibitori kolinesteraze koji se koriste za liječenje

demencije u sklopu Alzheimerove bolesti pojačavaju učinak antimuskarinika. Klonidin i metildopa povećavaju permeabilnost krvno-moždane barijere.

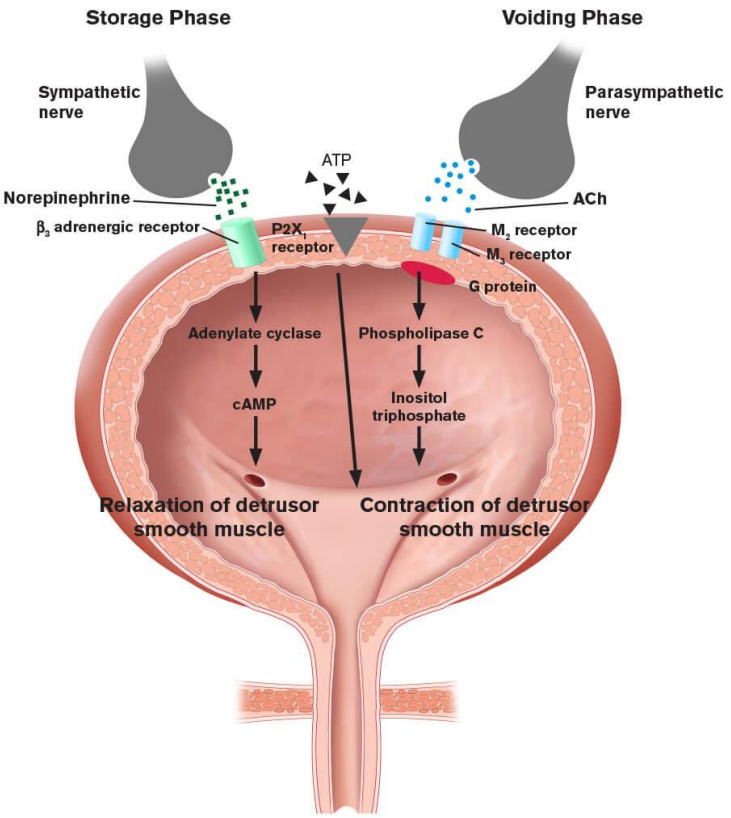
Proveden je upitnik od 18 pitanja među 96 zdravstvenih radnika. Zastupljeni su bili uroginekolozi, primarni ginekolozi, urolozi, gerijatri, specijalisti obiteljske medicine i dodatno educirane više medicinske sestre. Dodatno educirane medicinske sestre s najvećim postotkom točnosti odgovorile su da oksibutinin u najvišoj koncentraciji prolazi krvno-moždanu barijeru. Uroginekolozi su s najvećom točnošću odgovorili da trospij klorid u najmanjoj koncentraciji prelazi krvno-moždanu barijeru. Specijalisti obiteljske medicine imali su najveći postotak krivih odgovora. Solifenancin je najčešće propisivan lijek starim ljudima bez demencije. Trospij klorid je najčešće propisivan lijek starim ljudima s demencijom. (30)

5.3.2. ß3-agonisti adrenergičnih receptora

5.3.2.1. Mehanizam djelovanja

Agoniste adrenergičnih receptora ili simpatomimetike možemo podijeliti na izravne i neizravne agoniste. Izravni agonisti, kao što im ime govori, izravno stupaju u interakciju s adrenergičnim receptorima i aktiviraju ih. Predstavnici su adrenalin i noradrenalin. Učinci neizravnih agonista ovise o načinu otpuštanja endogenih katekolamina. Prvi način je istiskivanje katekolamina pohranjenih u živčanim završecima, a drugi inhibicija povratnog unosa već otpuštenih katekolamina (inhibicija NAT transportera). Postoje tri tipa adrenergičnih receptora: α, ß i D (dopaminski) receptori. Svaki od tih tipova podijeljen je u nekoliko podtipova. ß receptore dijelimo na ß1, ß2 i ß3 receptore. Sva tri podtipa zastupljena su na mokraćnom mjehuru, ali s 97% dominacijom ß3 receptora. Adrenergični receptori na površini stanice suspregnuti su s G-proteinima.

Gs podjednica aktivira adenilat-ciklazu i dolazi do porasta ATP-a koji se pretvara u cAMP. cAMP najvažniji je glasnik u aktivaciji ß-receptora. Aktivacija ß-receptora dovodi do relaksacije glatkog mišićja, a tako i samog mokraćnog mjehura te kontrakcije sfinktera. (25, 31)



Slika 5. Mehanizam aktivacije ß-adrenergičnih receptora i M receptora

5.3.2.2. Lijekovi

5.3.2.2.1. Mirabegron

Mirabegron je ß3-agonist adrenergičnih receptora. FDA ga je 2012. godine odobrila kao lijek za liječenje PAMM u Americi, Kanadi, Australiji, Japanu i Europi. Na tržištu je

dostupan za oralnu primjenu u obliku OCAS (*oral controlled absorption system)* tableta koje omogućuju sporo otpuštanje, tj. produženo djelovanje.

5.3.2.2.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

71% mirabegrona vezano je za proteine plazme. Volumen distribucije mu je velik. Krajnje poluvrijeme elimicije (T½) iznosi oko 50 sati. Vrijeme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (Tmax) iznosi 3-4 sata. Bioraspoloživost doze od 25 mg iznosi 29%, a doze od 50 mg 35%. Bioraspoloživost lijeka je 40-50% veća u žena u usporedbi s bioraspoloživosti u muškaraca, no međutim smanjenjem tjelesne mase razlika u bioraspoloživosti iznosti 20-30%. Bioraspoloživost lijeka se smanjuje ako se uzima istodobno s hranom bogatom mastima, a povećava pri istodobnom uzimanju s hranom siromašnom mastima. Apsorpcija nakon oralne primjene je brza, a pokazuje dva pika porasta koncentracije u plazmi, nakon 30 min – 1 sata te potom nakon 2 - 4 sata. Metabolizam merabegrona vrši se preko niza enzima, među kojima su butirilkolinesteraza, glukuroniltransferaze, citokromi P450 i alkohol dehidrogenaze. Najveći postotak ekskrecije vrši se kroz bubrege, a manji dio fecesom. 45% mirabegrona izlučuje se urinom nepromijenjen. (32)

5.3.2.2.2. Propisivanje lijeka

Većina studija govori da mirabegron ima podjednaku učinkovitost, ali manje nuspojava u usporedbi s dostupnim antimuskarinicima.

Provedeno je veliko, kohortno, prospektivno istraživanje koje je uključivalo 354 žena koje su uzimale mirabegron u periodu od godinu dana. U trenutku obrade podatka

podaci su bili dostupni za 88% žena. 37% žena je uzimalo mirabegron u kombinaciji s antimuskarinikom. 25% žena uzimalo je propisani lijek tijekom cijelog perioda istraživanja. Njih 26% izjavilo je da su puno bolje, a 37% da su znatno bolje. ICIQ *score* im se poboljšao s 3,55 nakon šestog tjedna terapije, na 5,27 nakon godinu dana terapije. Najčešći uzroci prestanka uzimanja terapije bili su izostanak učinka (26%) i neželjene nuspojave (10%). Žene koje prije terapije nisu uzimale antimuskarinike češće su prekidale terapiju. Više od 2/3 žena prekinulo je uzimati mirabegron prije završetka istraživanja. U žena koje su nastavile uzimati terapiju poboljšanje simptoma bilo je evidentno. (33)

U drugoj studiji htio se usporediti učinak mirabegrona ako se uzima kao prva, odnosno druga linija medikamentoznog liječenja. Provedeno je tromjesečno istraživanje na uzorku od 210 žena koje imaju postavljenu dijagnozu PAMM minimalno 3 mjeseca. Podijeljene su u dvije grupe. Prvu grupu su činile žene koje prethodno nisu uzimale nikakvu medikamentoznu terapiju. Drugu grupu su činile žene koje nisu dobro reagirale na antimuskarinsku terapiju. Mirabegron se pokazao učinkovit i u prvoj i u drugoj grupi žena, ali je učinak bio izraženiji u prvoj grupi, kod žena koje prethodno nisu uzimale nikakvu antimuskarinsku terapiju. (34)

5.4. Antimuskarinici ili mirabegron?

Mirabegron ima manje poznatih neželjenih nuspojava, a incidencija suhih usta, smanjene vidne oštrine i konstipacije znatno je manja.

U Velikoj Britaniji provedeno je kohortno, retrospektivno, longitudinalno, opservacijsko istraživanje u trajanju od 12 mjeseci, a obuhvaćalo je 21 996 osoba. Kriteriji ulaska u istraživanje su bili: dobna skupina >=18 godina i >=1 propisan lijek za liječenje PAMM.

Medijan odustajanja od uzimanja lijeka u osoba na mirabegronu bilo je 169 dana, a u osoba na antimuskarinicima 56 dana. Osobe koje su uzimale mirabegron duže su provodile liječenje. Mirabegron treba uzeti u obzir kao alternativni lijek kako bi postigli dužu suradljivost s pacijentom, pogotovo u osoba koje boluju od kroničnih bolesti. (35)

Konačna odluka o izboru lijeka ovisi o nadležnom liječniku i njegovom iskustvu s istim. Također, ekonomska isplativost je čimbenik koji doprinosi odluci.

5.5. Ostali oblici liječenja

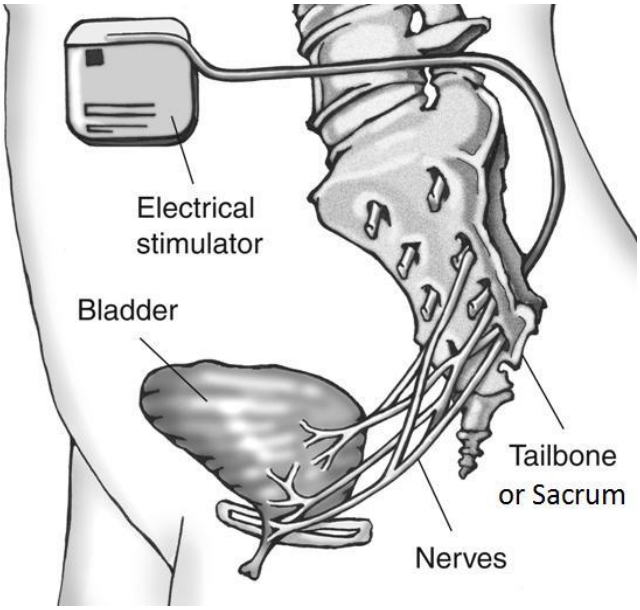
Navedene metode treća su linija liječenja PAMM prema smjernicama AUA iz 2014. (24)

5.5.1. Botulinum toksin A

Pacijente s refraktornim PAMM koji ne odgovara na antimuskarinsku ili simpatomimetsku terapiju treba liječiti intravezikalnim injekcijama botulinum toksina A. Vežući se na receptore mokraćnog mjehura, botulinum toksin A inhibira otpuštanje neurotransmitera i ekspresiju kapsaicina u suburotelu te smanjuje centralni odgovor. Mnoge randomizirane studije uspoređivale su učinak botulinum toksina A i placeba. U osoba kojima je apliciran botulinum toksin A došlo je do poboljšanja inkontinencije, maksimalnog cistometrijskog kapaciteta i maksimalnog tlaka kojeg detruzor može postići. Nuspojave botulinum toksina A većinom su lokalizirane u donjem urinarnom traktu, kao što su retencija urina i infekcije mokraćnog sustava. Botulinum toksin A se smatra dobrim izborom u liječenju osoba s refraktornim prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom. (35)

5.5.2. Stimulacija n. sacralis

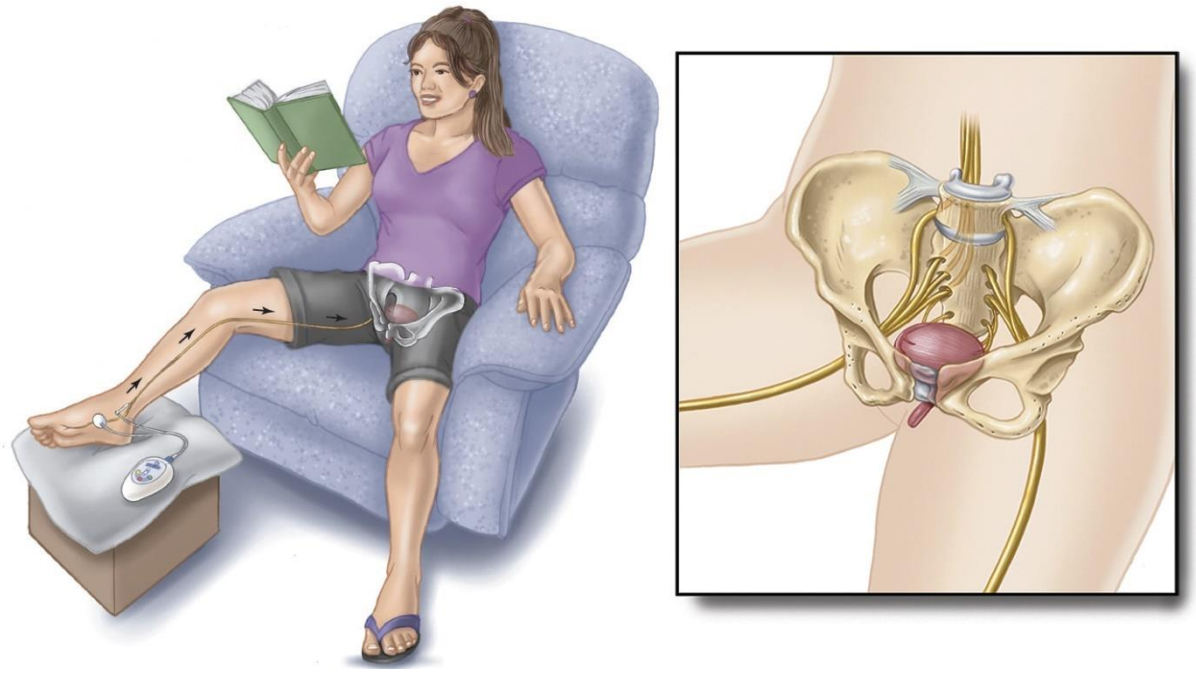
Iako je farmakoterapija prva linija liječenja PAMM postoje osobe koje ne toleriraju nuspojave ili ne reagiraju dobro na lijekove te se kod njih poseže za drugim mogućnostima liječenja. Stimulacija sakralnog živca jedna je od najraširenijih neuroloških metoda liječenja. Stimulacija dovodi do aktivacije somatskih aferentnih puteva i modulacije senzornih dijelova refleksa mokrenja u leđnoj moždini. Metoda je minimalno invazivan i siguran način liječenja disfunkcija donjeg dijela mokraćnog sustava. (36)



Slika 6. Stimulacija n. sacralis

5.5.3. Stimulacija n. tibialis posterior

Stimulacija stražnjeg tibialnog živca provodi se u slučajevima PAMM rezistentnog na farmakološku terapiju. Provedeno je istraživanje u trajanju od 2 godine, na uzorku od 60 osoba (95% žena), prosječne dobi od 41 godine. Provedeno je 12 ciklusa stimulacije s pauzom nakon šestog ciklusa. Osobe su evaluirane prije početka stimulacije, po završetku stimulacije, nakon 3, a potom nakon 6 mjeseci od posljednje stimulacije. Zapaženo je statističko poboljšanje svih kontrolnih varijabli, a infekcija nije bila prisutna. Od nuspojava zabilježeni su rijetki slučajevi blagog krvarenja i boli. (37)



Slika 7. Stimulacija n. tibialis posterior

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Držislav Kalafatić, na strpljenju, angažmanu i vodstvu kroz izradu diplomskog rada.

Zahvaljujem se roditeljima, Dubravki i Tomislavu, na ljubavi, najvećoj podršci, razumijevanju i strpljenju ne samo kroz 6 godina medicinskog fakulteta već kroz čitavo obrazovanje i život.

Zahvaljujem se bakama, djedovima i cijeloj obitelji na podršci tijekom priprema za fakultet i cijelog studiranja.

Na kraju, zahvaljujem se dečku Kristijanu koji mi je pružio bezgraničnu podršku, razumijevanje i ljubav u svakom trenutku života. Veliko hvala za uloženi trud i objašnjavanja zbog kojih mogu reći da sam s Medicinskog fakulteta izašla kao „čovjek“.

7. LITERATURA

1 Christopher S. Saigal, MD, MPH Mark S. Litwin, MD, M. (2007). Urologic Diseases in America. Public Health, 1(1), 716.

2 Medicinska fiziologija, Guyton i Hall, Medicinska naklada Zagreb, 2012.

3 Waldeyerova anatomija čovjeka, J. Fanghanel, F. Pera, F. Anderhuber, R. Nitsch; Golden marketing - tehnička knjiga, Zagreb 2009.

4 Abrams P, Cardozo L, Fall M i sur. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003;61:37–49.

5 https://www.ics.org/terminology/20, travanj 2018.

6 Ginekologija, V. Šimunić i suradnici, Zagreb, 20001., Naklada Ljevak

7 Osman NI, Li Marzi V, Cornu JN, Drake MJ. Evaluation and Classification of Stress Urinary Incontinence: Current Concepts and Future Directions. Eur Urol Focus. 2016 Aug;2(3):238-244.

8 https://www.baus.org.uk/_userfiles/pages/files/professionals/surg/TJW-Female-urinary-incontinence.pdf, lipanj 2018.

9 https://www.slideshare.net/edwong56/incontinence-female-edmond, lipanj 2018.

10 Nitti VW. The Prevalence of Urinary Incontinence. Reviews in Urology. 2001;3(Suppl 1):S2-S6.

11 DeMaagd GA, Davenport TC. Management of Urinary Incontinence. Pharmacy and Therapeutics. 2012;37(6):345-361H.

12 Moen M, Stien R. Urge incontinence. Ann Chir Gynaecol. 1982;71(4):203-7.

13 Hanna-Mitchell AT[1], Kashyap M, Chan WV, Andersson KE, Tannenbaum C. Pathophysiology of idiopathic overactive bladder and the success of treatment: a systematic review from ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn. 2014 Jun;33(5):611-7.

14 Chaliha C[1], Khullar V. Mixed incontinence. Urology. 2004 Mar;63(3 Suppl 1):51-7.

15 Welk B, Baverstock RJ. The management of mixed urinary incontinence in women. Canadian Urological Association Journal. 2017;11(6Suppl2):S121-S124.

16 Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. Urology. 1997 Dec;50(6A Suppl):25-32; discussion 33-5.

17 Dorsher PT, McIntosh PM. Neurogenic Bladder. *Advances in Urology*. 2012;2012:816274.

18 Liao L. Evaluation and Management of Neurogenic Bladder: What Is New in China? Prokai-Tatrai K, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(8):18580-18600.

19 Hebjorn S, Andersen JT, Walter S, Mouritzen Dam A. Detrusor hyperreflexia. A survey on its etiology and treatment. Scand J Urol Nephrol. 1976;10(2):103-9.

20 Wallace KM, Drake MJ. Overactive bladder. *F1000Research*. 2015;4:F1000 Faculty Rev-1406.

21 Nitti V. Clinical testing for overactive bladder. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5(5 Suppl 2):S137-S138.

22 Griffiths D, Clarkson B, Tadic SD, Resnick NM. Brain Mechanisms Underlying Urge Incontinence and its Response to Pelvic Floor Muscle Training. *The Journal of urology*. 2015;194(3):708-715.

23 http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=938, svibanj 2018.

24 http://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-(oab)-(aua/sufu-guideline-2012-amended-2014), svibanj 2018.

25 Temeljna i klinička farmakologija, Katzung, Masters, Trevor, Medicinska naklada Zagreb, 2011.

26 Athanasopoulos A, Giannitsas K. An Overview of the Clinical Use of Antimuscarinics in the Treatment of Overactive Bladder. *Advances in Urology*. 2011;2011:820816.

27 Cardozo L[1], Hessdörfer E, Milani R, Arañó P, Dewilde L, Slack M, Drogendijk T, Wright M, Bolodeoku J; SUNRISE Study Group. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. BJU Int. 2008 Nov;102(9):1120-7.

28 Kaplan SA[1], Schneider T, Foote JE, Guan Z, Carlsson M, Gong J. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. BJU Int. 2011 May;107(9):1432-40.

29 Herschorn S[1], Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU Int. 2010 Jan;105(1):58-66.

30 Araklitis G[1], Thiagamoorthy G[2], Hunter J[2], Rantell A[2], Robinson D[2], Cardozo L[2]. Anticholinergic prescription: are healthcare professionals the real burden? Int Urogynecol J. 2017 Aug;28(8):1249-1256.

31 https://northeastgaurology.com/2017/01/29/want-to-understand-overactive-active-bladder-oab-better-read-on/, svibanj 2018.

32 Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *Therapeutic Advances in Urology*. 2012;4(6):315.

33 Duckett J[1], Balachandran A[2]. Tolerability and persistence in a large, prospective case series of women prescribed mirabegron. Int Urogynecol J. 2016 Aug;27(8):1163.

33 Serati M[1], Leone Roberti Maggiore U[2,3], Sorice P[1], Cantaluppi S[1], Finazzi Agrò E[4], Ghezzi F[1]; Publication Committee of the Italian Society of Urodynamics. Is mirabegron equally as effective when used as first- or second-line therapy in women with overactive bladder? Int Urogynecol J. 2017 Jul;28(7):1033-1039.

34 Chapple CR[1], Nazir J[2], Hakimi Z[3], Bowditch S[2], Fatoye F[4], Guelfucci F[5], Khemiri A[6], Siddiqui E[2], Wagg A[7]. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. Eur Urol. 2017 Sep;72(3):389-399. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.037. Epub 2017 Feb 11.

35 Hsieh P-F, Chiu H-C, Chen K-C, Chang C-H, Chou EC-L. Botulinum toxin A for the Treatment of Overactive Bladder. Kuo H-C, ed. *Toxins*. 2016;8(3):59.

36 Leng WW[1], Morrisroe SN. Sacral nerve stimulation for the overactive bladder. Urol Clin North Am. 2006 Nov;33(4):491-501, ix.

37 Sherif H, Abdelwahab O. Posterior tibial nerve stimulation as treatment for the overactive bladder. *Arab Journal of Urology*. 2013;11(2):131-1

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Zrinka Čižmešija

Datum rođenja: 04.10.1993.

Mjesto rođenja: Zagreb

Adresa: Srednjaci 28, 10000 Zagreb

Mob.: 098 9432 976

E-mail: zrinka.cizmesija@gmail.com

Obrazovanje:

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2008. – 2012. V. gimnazija, Zagreb

2000. – 2008. OŠ Josip Račić, Zagreb

Objavljeni radovi:

- Augustin G, Čižmešija Z. Laparoskopska apendektomija skraćuje hospitalizaciju u odnosu na apendektomiju izmjeničnim rezom – KBC Zagreb (2009.-2016.). Izlaganje, 12. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju s međunarodnim sudjelovanjem, lipanj 2017.

- Čižmešija Z, Jaram L, Kranjčević K. Krvarenje iz rektuma. Izlaganje, IX. kongres društva nastavnika obiteljske medicine (DNOM), ožujak 2018.

Ostala znanja i vještine:

Strani jezici:

- Engleski jezik
- Talijanski jezik

Rad na računalu: MS office, PubMed, Internet

Prva pomoć: European Resuscitation Council (ERC) certifikat BLS i ILS

Vozačka dozvola B kategorije (od 2011.)