

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA STRESOVÉ INKONTINENCE

MUDr. Jan Krhut

Urologické oddělení FNŠP, Ostrava-Poruba

Inkontinence moči patří k nejčastějším zdravotním problémům, kterým trpí podle posledních odhadů asi 25 % dospělé ženské populace. Zatímco léčba hyperaktivního měchýře je tradičně doménou farmakoterapie, v léčbě stresové inkontinence hraje medikamentózní terapie jen vedlejší roli. Možnosti klinického využití preparátů s alfa-adrenergním účinkem je limitováno závažnými nežádoucími systémovými účinky. Poslední poznatky z fyziologie a patofyziologie nervového řízení funkce uzávěrového aparátu však naznačují možnosti uplatnění farmakoterapie i v této oblasti.

Klíčová slova: inkontinence moči, uzávěrový tlak, mechanismus kontinence, uretrální sfinkter, serotonin, noradrenalin.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF STRESS INCONTINENCE

Urinary incontinence is one of the most common medical conditions with an estimated 25 percent of the adult female population being affected. While overactive bladder is traditionally managed by pharmacotherapy, medication therapy in stress incontinence is of secondary importance. The options to clinically use alpha-adrenergic agents are limited by serious systemic adverse effects. The latest knowledge on physiology and pathophysiology of neural control of the closure apparatus function suggests, however, that pharmacotherapy might even be of use in this area.

Key words: urinary incontinence, closure pressure, continence mechanism, urethral sphincter, serotonin, noradrenaline.

Urolog. pro Praxi, 2006; 2: 52–54

Definice, prevalence, důsledky

Inkontinence moči patří k nejčastějším zdravotním problémům zejména ženské populace. Nejedná se o chorobu, ale symptom nejrůznějších patologických stavů. Není sice spojena s vysokou morbiditou či mortalitou, má však zásadní vliv na kvalitu života postižených pacientů.

Inkontinence moči je v současné době definována jako jakýkoliv mimovolní únik moči (1). Stresovou inkontinencí rozumíme únik moči při zvýšení intraabdominálního tlaku. Intravezikální tlak pasivně převyší uzávěrový tlak uretry, přičemž nedochází ke kontrakci detruzoru.

Ačkoliv bylo v posledních letech provedeno několik velkých epidemiologických studií, přesné údaje o prevalenci stresové inkontinence nejsou známy. Jednotlivé studie byly většinou navrženy jako subjektivní a sebehodnotící, za využití různých dotazníků. Rovněž populace, na nichž byly jednotlivé studie prováděny se navzájem v mnoha ohledech liší. Bereme-li v úvahu údaje z velké studie EPICONT a provedených metaanalýz, lze odhadovat prevalenci inkontinence moči v dospělé ženské populaci na 23–25 %, přičemž asi 50 % patientek z celkového počtu trpí „čistou“ genuinní stresovou inkontinencí (10, 11). Dalších asi 32 % patientek trpí inkontinencí smíšenou (symptomy stresové inkontinence a hyperaktivního měchýře).

Důsledky inkontinence lze hodnotit jednak z hlediska individuálního, jednak z hlediska společenského. Pro pacientky znamená inkontinence většinou výrazný pokles kvality života. Dochází k redukcii společenské aktivity, snižování pracovní vý-

konnosti, zhoršuje se kvalita jejich sexuálního života. Patientky ztrácejí stávající společenské kontakty, nové nenavazují a to vede k dalšímu omezení jejich duševní a tělesné aktivity. Někteří autoři tak hovoří o „psychosociální smrti“ (8).

Kromě toho se pacientky v souvislosti s inkontinencí potýkají s celou řadou zdravotních problémů (zvýšený výskyt infekcí močového traktu, perigenitálních dermatóz, infekcí dekubitů atd.).

Obrovským problémem je inkontinence i z hlediska celospolečenského. Je totiž známo, že patří k „nejdražším“ onemocněním vůbec. Roční přímé náklady na léčbu inkontinence jsou jen v USA odhadovány asi na 19,5 miliard dolarů a neustále rostou (12).

Mechanismy kontinence

Dokonalá kontinence je zajišťována komplikovanou souhrou strukturální (svalová, vazivová submukózní a mukózní složka) a řídicí (nervová složka) složkou uzávěrového aparátu.

Strukturální složky mechanismu kontinence shrnuje následující přehled:

- 1. Proximální uzávěrový mechanismus** – působí na úrovni hrdla močového měchýře a tvoří jej vlákna hladké svaloviny uspořádaná do tzv. Uhlenhutových protisměrných smyček. Je pravděpodobně dominantní složkou zajišťující kontinenci.
- 2. Uretrální uzávěrový mechanismus** – působí na úrovni uretry a podílí se na něm:
 - elasticita uretrální stěny

- mukóza a submukózní vazivo s vaskulárním plexem (silně hormonálně dependentním)
 - hladká svalová vlákna
 - příčně pruhovaná svalová vlákna I. typu (slow – twitch fibers), generující kontrakce o nízké intenzitě, frekvenci asi 10 Hz s dlouhodobou rezistencí vůči svalové únavě; tvoří asi 70 % příčně pruhované periuretrální svaloviny a zajišťují její dlouhodobý tonus
 - příčně pruhovaná svalová vlákna II. typu (fast – twitch fibers), zajišťující kontrakce o vysoké intenzitě, frekvenci cca 40–50 Hz, délce jen několika sekund s nízkou rezistencí vůči svalové únavě. Zajišťují schopnost volního krátkodobého zvýšení intrauretrálního tlaku (volní přerušení proudu moči) a reflexní odpověď na náhlé zvýšení intraabdominálního tlaku v podobě rychlého vzestupu intrauretrálního tlaku (tzv. transmise intraabdominálního tlaku); tvoří asi 30 % příčně pruhované periuretrální svaloviny.
- 3. Muskulární uzávěrový mechanismus** – působí na úrovni pánevního dna
- příčně pruhovaná vlákna uretrálního sfinkteru
 - svaly pánevního dna, zejm. m. puborectalis a m. pubococcygeus.

Při narušení jednoho nebo více těchto mechanismů dochází k rozvoji stresové inkontinence, která je charakterizovaná únikem moči při zvýšení intraabdominálního tlaku bez kontrakce detruzoru.

V **patogenezi** tohoto onemocnění hrají roli fylogenetické faktory (vzpřímená poloha člověka), liv

sedavého způsobu života, porodní traumata, nepřiměřená a jednostranná dlouhodobá fyzická zátěž a hormonální vlivy.

Z hlediska **patofyziologického** jsou za vznik stresové inkontinence zodpovědné především dva mechanismy:

– **hypermobilita uretry, resp. uretrovezikálního spojení**

Hypermobilita uretry je způsobena rozvolněním pubouretrálních vazů a ztrátou podpůrné funkce svalů pánevního dna. Důsledkem toho je, že se oblast uretrovezikálního spojení při zvýšení intraabdominálního tlaku extraperitonealizuje a tím vážně transmise intraabdominálního tlaku na oblast proximální třetiny uretry

– **nedostatečnost tzv. intrinsického sfinkteru**

Nedostatečnost intrinsického sfinkteru je podmíněna zejména redukcí jeho mukózní a submukózní složky na základě hormonální dysbalance v periklimakteriu a má za následek snížení uzávěrového tlaku uretry.

Inervace močových cest

Pro pochopení etiopatogeneze stresové inkontinence je nutná alespoň bazální znalost systému inervace dolních cest močových. Ta je velmi složitá, několikaúrovňová a v některých aspektech ještě ne zcela objasněná.

Základní inervační osa zahrnuje šedou kůru mozkovou, pontinní mikční centrum, sakrální mikční centrum ve výši S2-S4 a periferní autonomní a somatické nervy. **Korové centrum** mikce není zatím exaktně identifikováno, víme však, že se na korové kontrole mikce a kontinence podílí zejména frontální lalok (2). Korová centra zajišťují inhibici mikčního reflexu ve smyslu kontroly přepojení pontinního centra z jímací do mikční fáze. Podílí se tak na možnosti volně oddálit spuštění mikčního reflexu až do doby, kdy je to společensky přijatelné (doba a místo mikce).

Další úroveň kontroly kontinence je **pontinní mikční centrum**, které hraje roli jakéhosi přepínače mezi jímací a evakuační fází mikčního cyklu a má důležitou úlohu v procesu vzájemné koordinace činnosti (synergii) detruzoru a sfinkteru.

Somatická inervace odstupuje ze sakrální míchy ve výši S2-4 (Onufovo-Onufrowitzovo jádro) a inervuje svaly pánevního dna cestou nervus pudendus.

Sympatická nervová vlákna vycházejí z hrudní a lumbální míchy ve výši Th 10–L2 a cestou nervus hypogastricus sestupují k plexus pelvis. Inervují zejména oblast trigona, hrdla močového měchýře a proximální uretry. Právě zde je ve svalovině lokalizováno největší množství α -adrenergních receptorů, které na podráždění svými přirozenými

neurotransmitery noradrenalinem a serotoninem reagují svalovou kontrakcí s následným zvýšením uretrálního uzávěrového tlaku. β -3-adrenergní receptory jsou lokalizovány především ve fundu močového měchýře a na podráždění reagují svalovou relaxací. Parasympatická inervace vychází ze sakrální míchy (segmenty S2-4), pokračuje cestou plexus pelvis a směřuje především k fundu močového měchýře, kde je lokalizováno nejvíce muskarinových receptorů, které na podráždění acetylcholinem odpovídají kontrakcí svalového vlákna. Nikotinové parasympatické receptory jsou lokalizovány v oblasti uretrálního sfinkteru a na podráždění reagují relaxací.

V jímací fázi mikčního cyklu převládá tonus sympatiku, který zajišťuje relaxaci detruzoru a kontrakci hladké svaloviny hrdla močového měchýře a proximální uretry, **v mikční fázi převládá tonus parasympatiku**.

Kromě klasických neurotransmiterů sympatiku a parasympatiku (acetylcholin, adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin) moduluje funkci dolních močových cest (mnohdy ne zcela jasným mechanismem) ještě celá řada dalších substancí, z nichž nejznámější je vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP), neuropeptid Y (NPY), substance P (SP) a další.

Diagnostika a léčba stresové inkontinence

Základním kamenem diagnostiky stresové inkontinence je podrobná anamnéza a pečlivě zpracovaná mikční karta. Dále provádíme celkové a kultivační vyšetření moči, abdominální sonografii, lokální urogynnekologické vyšetření, Marshalův test, Froewisův test a kalibraci uretry. Na základě výsledků těchto obligatorních vyšetření pak individuálně indikujeme případné provedení dalších vyšetřovacích metod, jako jsou cystoskopie, introitální sonografie, pad-test a urodynamické vyšetření.

V léčbě stresové inkontinence lze u lehčích stupňů využít fyzioterapeutických metod, farmakoterapie, případně elektrostimulace; u závažnějších forem indikujeme operační řešení.

Farmakologická terapie stresové inkontinence

Farmakoterapie stresové inkontinence se opírá o znalosti distribuce jednotlivých druhů receptorů ve svalovině močového měchýře, uretry a dna pánevního.

1. α -adrenomimetika

Vzhledem k predominanci α -adrenergních receptorů v oblasti hrdla močového měchýře a proximální uretry užíváme v terapii směřující ke zvýšení uretrálního tlaku především α -adrenergních agonistů.

Efedrin (Ephedrin) byl zaveden do léčby stresové inkontinence empiricky již v r. 1948 (17). Jedná se o neselektivního α -, β -adrenergního agonistu s výrazným účinkem na převodní systém srdeční, s výrazným vazokonstrikčním a bronchodilatačním účinkem. Problémem je vysoké riziko návyku vzhledem k centrálním stimulačním účinkům. V léčbě stresové inkontinence efedrinem dosáhl Diokno výrazného zlepšení nebo vyléčení až u 71 % pacientek. Lepší výsledky pozoroval u mírných stupňů inkontinence (5). Dlouhodobé výsledky nebyly dosud seriózně vyhodnoceny.

Imipramin (Melipramin) je tricyklické antidepresivum s neselektivním α - i β -mimetickým účinkem. Stimulací α -receptorů dochází ke kontrakci hladké svaloviny hrdla močového měchýře, stimulace β -receptorů vede k inhibici detruzoru. V terapii stresové inkontinence se dnes využívá jen velmi zřídka.

U nás oblíbený **Midodrin (Gutron)** je takřka selektivní syntetický α -adrenergní agonista s dlouhým biologickým poločasem a výrazným periferním vazokonstrikčním účinkem. Na minimum je snížen centrální stimulační účinek a riziko návyku.

V dávce 2 x 5 mg má efekt u mírných stupňů stresové inkontinence, např. Kiesswetter uvádí částečný efekt u 75 % léčených pacientek (14), Awad ve své studii s jiným čistým α -adrenergním agonistou fenylpropanolaminem pozoroval efekt dokonce u 85 % nemocných s nárůstem uretrálního tlaku až o 70 % (4). Obecně je však postoj k α -mimetikům v léčbě stresové inkontinence rezervovaný.

2. Hormonální terapie

Jedním z nejvýznamnějších faktorů, který ovlivňuje morfolonii a funkci dolních močových cest u ženy, jsou pohlavní hormony, zejména estrogeny. V r. 1981 byly nalezeny estrogenové receptory v dolním močovém traktu žen (13) a na těchto základech byla později dokázána přímá souvislost mezi atrofií urogenitálního traktu v menopauze a deficitem estrogenů. Pochva ztrácí v důsledku deficitu estrogenů svoji přirozenou pružnost, atrofuje i mukóza a submukózní tkáň uretry. Nejvíce je těmito změnami deteriorován tzv. proximální venózní plexus submukózy, který je lokalizován v oblasti hrdla močového měchýře a který se podílí za normálních okolností asi z 30–40 % na celkovém uzávěrovém tlaku uretry (18).

Výsledky hormonální terapie inkontinence jsou hodnoceny velmi rozporuplně. Versi ve své metaanalýze dospěl k efektivitě 34–80 % (21), Fantl ve své metaanalýze 166 prací z let 1969–1992 uvádí, že zaznamenal jednoznačný subjektivní efekt, avšak bez signifikantního zlepšení objektivních parametrů (7).

3. Duloxetine

K registraci se v ČR připravuje zcela nová molekula – duloxetin. Cílovou strukturou duloxetinu je

laterální motorické (Onufovo-Onufrowiczovo) jádro, které se u člověka nachází v předních míšních rozích segmentů S1-2, nebo S2-3. Tento ostře ohraničený shluk asi 500 neuronů na každé straně se vyznačuje vysokou koncentrací serotoninových a noradrenalinových receptorů. Onufovo jádro cestou n. pudendus zásadně ovlivňuje tonus příčně pruhovaného svěrače uretry a podle posledních výzkumů se podílí rovněž na reflexním přenosu intraabdominálního tlaku na uzávěrový aparát uretry a močového měchýře (19). Duloxetin působí jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tímto mechanismem zvyšuje míru excitace serotoninových a noradrenalinových receptorů a tím pak i tonus uretrálního svěrače (6). Účinek serotoninu a noradrenalinu na příslušné receptory je však podmíněn současnou přítomností glutamátu v synaptických štěrbinách. Během mikce je však množství glutamátu

minimální, a proto duloxetin neovlivňuje volní evakuaci močového měchýře (3).

Dosavadní studie prokazují, že duloxetin statisticky signifikantně snižuje počet epizod inkontinence a signifikantně zvyšuje kvalitu života (20, 15). Dalšího zlepšení lze dosáhnout kombinací podávání duloxetinu s cvičením svalů pánevního dna (9).

V doporučených dávkách (2 × 40 mg/den) je duloxetin dobře snášen, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří přechodná nauzea (23 %), sucho v ústech (12 %), bolesti hlavy (15 %) a závratě (8 %) (16).

Indikací pro podání duloxetinu jsou zejména lehčí stupně inkontinence s relativně malou hypermobilitou uretry. Další možnou indikací jsou i případy smíšené inkontinence, kdy je kontraindikována operační léčba stresové složky z obavy ze zhoršení urgentní symptomatologie.

Závěr

Inkontinence moči patří k nejčastějším zdravotním problémům zejména ženské populace. V léčbě stresové inkontinence u žen lze využít konzervativních a operačních metod. V souvislosti s novými farmaky uváděnými na trh lze předpokládat, že se konzervativní terapie (farmakoterapie v kombinaci s cvičením svalů pánevního dna) stane metodou volby u pacientek s lehčím stupněm inkontinence.

MUDr. Jan Krhut

Urologické oddělení FNŠP

Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: jan.krhut@fnspo.cz

Literatura

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61(1): 37.
2. Andrew J, Nathan PW: Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain* 1964; 87: 233.
3. Ashburn TT, Thor KB: Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(8): 673.
4. Awad SA, Downie JW, Kiruluta HG: Alpha-adrenergic agents in urinary disorders of the proximal urethra. Part 1. Sphincteric incontinence. *Brit J Urol* 1978; 50: 332.
5. Diokno A, Taub M. Ephedrine in treatment of urinary incontinence. *Urology* 1975; 5: 624.
6. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group: Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol*. 2003; 170(4 Pt 1): 1259.
7. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A metaanalysis. First report of the Hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12.
8. Füsgen I: Inkontinenz – was bedeutet das für den Betroffenen, für die Gesellschaft und für das Gesundheitswesen? *J Urol Urogynecol* 1996; 1: 6.
9. Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, Freeman RM, Zhao YD, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine/Pelvic Floor Muscle Training Clinical Trial Group: A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2005; 173(5): 1647.
10. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol* 1997; 32 Suppl 2: 3.

11. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag*. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53(11): 1150.
12. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Zhou SZ, Hunt T. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology*. 2004 Mar; 63(3): 461–5.
13. Iosif CS, Batra S, Anders E. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817.
14. Kieswetter H, Hennrich F, Englisch M. Clinical and pharmacologic therapy of stress incontinence. *Urol Int* 1983; 38: 58.
15. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine UI Study Group: Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004; 93(3): 311.
16. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group: Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1): 40.
17. Rashbaum M, Mandelbaum CC. Non-operative treatment of urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynaecol* 1948; 56: 777.
18. Rud T. Urethral profile in continent women from childhood to old age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 331.
19. Thor K. Serotonin and Norepinephrine involvement in efferent pathways to the urethral Rhabdosphincter: Implication for treating stress urinary incontinence. *Urology* 2003; 62 (Suppl 4A): 3.
20. van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group: Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004; 111(3): 249.
21. Versi E, Cardozo LD. Estrogens and lower urinary tract function. In: Studd JWW, Whitehead MI (eds): *The Menopause*. Oxford, Blackwell Scientific, 1988, p. 76.