

A vizeletinkontinencia gyógyszeres kezelése

Simon Zsolt

Az inkontinens betegek konzervatív kezelésének egyik formája a gyógyszeres terápia. Az alkalmazandó gyógyszer kiválasztása a megfelelő diagnosztikai eljárásokkal megállapított kórismén alapul. Valójában a mindennapi klinikai gyakorlatban ma még csak az idiopathiás és a neurogen eredetű, akaratlan detrusorkontrakciók okozta inkontinencia kezelésére állnak rendelkezésünkre részben uroszelektív, elsősorban antikolinerg hatású készítmények. Stresszinkontinencia esetén olyan hatóanyagtól várható a tünetek csökkenése, amely fokozza a húgycső záróizomzatának tónusát. Tülfolyásos inkontinenciában a kifolyási ellenállás mérséklése a gyógyszeres kezelés célja.

inkontinencia, gyógyszeres kezelés

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE

One of the forms of conservative treatment of incontinent patients is pharmacological therapy. The choice of medicine for the conservative treatment of an incontinent patient is based on the diagnosis formulated by applying the appropriate diagnostic procedures. As far as pharmacological treatment is concerned, it is for the treatment of incontinence caused by idiopathic and neurogenic involuntary detrusor contraction. There are medicines for everyday clinical practice, partly uroselctive ones with mainly anticholinergic effects. In case of stress incontinence the reduction of the symptoms can be expected by using an agent that increases the tone of the closing muscle of the urethra. In overflow incontinence the aim of the pharmacological treatment is to reduce the overflow resistance.

urinary incontinence, pharmacological treatment

dr. Simon Zsolt (levelezési cím/correspondence): Országos Gyógyintézeti Központ, Andrológiai és Urológiai Osztály/National Medical Centre, Department of Andrology and Urology; H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35. E-mail: zsoltsimon@hotmail.com

Érkezett: 2004. május 4. Elfogadva: 2004. július 12.

A vizeletinkontinencia prevalenciája a felnőtt női populációban irodalmi adatok szerint mintegy 20–40%-ra tehető (1). Férfiaknál sokkal kisebb arányban alakul ki inkontinencia, náluk a prevalencia mintegy 8–10%. Középkorú nőknél leggyakoribb a stressz-, időskorban mindkét nemnél a sürgősségi inkontinencia. Gyermekkorban, a hetedik életévet meghaladóan 7–9%-ban fordul elő vizelettartási zavar. Az alsó húgyúti struktúrák – a hólyag, a hólyagnyak, a nyálkahártya – elváltozásai, a szomszédos szervek betegségei, valamint számos neurológiai kórforma egyaránt vizelet-visszatartási zavart okozhat. A Nemzetközi Kontinencia Társaság Standardizációs Bizottságának jelenlegi meghatározása szerint *a vizeletinkontinencia az akaratlan vizeletszivárgás panasz* (2). A vi-

zeletinkontinencia minden egyéb körülményét, olyan további, lényeges, hozzá tartozó tényezőkkal kell körülírni, mint a típusa, gyakorisága, hevessége, elősegítő tényezői, szociális hatása, higiénés és életminőségre vonatkozó hatása, a szivárgás megszüntetésére használt intézkedések, valamint hogy a beteg óhajt-e segítséget igénybe venni vizeletinkontinenciája miatt.

A vizsgálatok során alapvetően négy inkontinenciaformát különítünk el: a sürgősségi (urge), a stressz-, a reflex- és a tülfolyásos inkontinenciát. Az inkontinencia különböző formáit az alábbiak szerint definiálják:

Sürgősségi (késztesés, urge) inkontinencia: akaratlan vizeletfolyás panasz kísérő vagy megelőző készteséssel. Az urgencia kétféle típusú működési zavar tünete lehet:

- hiperszenzitivitás (például infekció, hólyagkő, tumor stb. miatt);
- a detrusorizomzat hiperaktivitása (neurogen vagy idiopathiás eredetű).

Ne csupán
a tünetet,
hanem
a kiváltó okot,
a betegséget
gyógyítsuk!

A sürgősségi inkontinencia gyakori oka a detrusor hiperaktív működése következtében észlelhető detrusorinstabilitás, amelyet akarattól független, elnyomhatatlan detrusorkontrakciók jellemeznek.

Sürgősségi inkontinencia esetén a késztetés, a hólyagkontrakció és a vizeletfolyás egyidejűleg jelentkezik. Jellemzői: urgencia, pollakiuria, nocturia, inkontinencia.

Stresszinkontinencia: akaratlan vizeletszivárgás, elfolyás panasa erőlködés, erőfeszítés vagy köhögés, tüszszentés alatt.

A valódi stresszinkontinencia akarattól független vizeletfolyást jelent, amely akkor jelentkezik, amikor a detrusor kontrakciója nélkül megemelkedő intravesicalis nyomás meghaladja a maximális húgycsőnyomást. A beteg tünetként azt említi, hogy akarattól független vizeletszorgást észlel fizikai aktivitás során. A valódi stresszinkontinencia oka a húgycső zárómechanizmusának elégtelen működése stresszepizódok (erőlködés, köhögés, nevetés, futás stb.) alatt. Férfiaknál a stresszinkontinencia leggyakoribb oka a hátsó húgycső, a külső sphincter sérülése következtében fellépő zárási elégtelenség, amely trauma vagy műtét – urethrotomia interna, transurethralis prostataresekció, prostatectomia, radikális prostatectomia stb. – kapcsán jöhet létre.

Reflexinkontinencia: detrusor-hiperaktivitás és azzal együtt vagy a nélkül jelentkező akaratlan urethrelaxáció következtében fellépő vizeletfolyás panasa, amely általában a vizelési ingerhez társuló érzés nélkül jön létre. Oka a központi vagy a perifériás idegrendszer veleszületett vagy szerzett elváltozása, például spina bifida, traumás vagy gyulladásos eredetű laesio, sclerosis multiplex, diabeteses polyneuropathia lehet.

Túlfolyásos inkontinencia: a hólyag túlfeszüléséhez társuló akaratlan vizeletvesztés panasa („gyenge hólyagürítéssel társult inkontinencia”).

A vizelettartási zavarok egyéb formái az alábbiak:

Kevert (vegyes) vizeletinkontinencia: akaratlan vizeletfolyás panasa késztetéssel és erőlködéssel, erőfeszítéssel egyidejűleg.

Enuresis nocturna: alvás alatt előforduló vizeletvesztés panasa.

Hiperaktív hólyag szindróma, urge szindróma, urgency-frequency szindróma: urgencia (késztetés), urge inkontinenciával vagy a nélkül, gyakori vizeléssel és nocturiával.

Természetesen a valódi vizeletinkontinencia fogalomkörébe csak a húgycsőön keresztül történő vizeletvesztés tartozik, a más okból és úton történő vizeletszorgást (például sipolyon keresztül) extraurethralis vizeletvesztésnek nevezzük.

Alapvető a terápia eredményessége szempontjából, hogy lehetőség szerint ne csupán a tünetet, hanem a kiváltó okot, a betegséget gyógyítsuk.

A házi orvos szerepe – kellő tájékozottság és felkészültség esetén – igen fontos a panaszával hozzá forduló beteg további sorsát illetően. Megfelelő ismeretekkel kidolgozható a diagnosztikus terv, és a kórisme birtokában, szakorvosi konzultációt követően a konzervatív terápiát a házi orvos is végezheti.

A vizeletinkontinencia konzervatív terápiaformái közé sorolható minden olyan, nem sebészi kezelési eljárás, amelynek célja az alsó húgyúti funkciók rehabilitációja. A gyógyszeres kezelés mellett ebbe a csoportba tartozik a szokás- és életmód-változtatás, a gátizomzat tréningje, a hólyag retréningje és a különféle, inkontinenciát gátló eszközök használata (3).

Az alsó húgyutak funkcionális zavarainak gyógyszeres kezelésére ma még meglehetősen kevés a megfelelően ható készítmény. A hólyag és a húgycső normális működése bonyolult és összehangolt idegi és muscularis szabályozáshoz kötött, ezért a diszfunkció farmakológiai befolyásolásához megfelelő ismeretek szükségesek az anatómiáról, az innervációról, az élettani és a kóros működésről.

Innerváció és fiziológia

A húgyhólyagból és a húgycsőből álló alsó vizelettraktusnak kettős feladata van: a vizelet tárolása és ürítése. A tárolási funkció zavara vizeletinkontinencia, míg az ürítési működés elégtelensége maradék vizelet formájában jelentkezik. Funkcionális szempontból három anatómiai struktúra szerepe emelhető ki: a túlnyomó részben kolinerg kontroll alatt álló hólyagé, a hólyagnyaké (régében belső sphincternek tartott, főként simaizomzatból álló struktúra), valamint a kontinencia megtartásában alapvető szerepet játszó, valódi sphincterként működő húgycsőé, amelynek aktív szakasza a húgycső simaizomzatából, harántcsíktolt izomzatából (intrinsic rhabdosphincter) és a medencefenékből származó és azzal összefüggő periurethralis harántcsíktolt izomzatból áll. Az utóbbi három elem alkotja az úgynevezett distalis sphinctermechanizmust. Mivel a harántcsíktolt izmot relaxáló anyagok hatása ezen a struktúrán érvényesülhet, fontos a területet érintő anatómiai és funkcionális, valamint farmakológiai tényezők alaposabb ismerete.

A vizeletinkontinencia a húgyhólyag effektív működésén és az idegi kapcsolatok integritásán alapul, ezek teszik lehetővé az akaratlagos kontrollt. A vizeléshez vezető folyamat két részre bontható: a tárolási és vizelési fázisra, mindkettő idegi szabályozás alatt áll.

Az alsó húgyutaknak paraszimpatikus és szimpatikus beidegzésük is van. A paraszimpatikus rendszer a hólyagot és a húgycsővet egyaránt innerválja, míg a szimpatikus rostok főleg a hólyagalap, a trigonum, a húgycső, a belső (simaizom) sphincter és az intramuralis külső húgycsősphincter beidegzésében játszanak szerepet. A harántcsíktolt külső sphinctert és a medencefenéki izomzatot somatikus motoros neuronok innerválják, ami lehetővé teszi ezeknek az izmoknak az akaratlagos kontrollját.

A szimpatikus és paraszimpatikus stimuláció hatása a jelen lévő receptorok relatív eloszlásától, sűrűségétől és típusától (α_1 -, β_2 -receptor: adrenerg; M_2 -, M_3 -receptor: kolinerg), valamint pre- és posztzinaptikus helyzetétől függ. A hólyagfalban posztzinaptikus M_3 -, muszkarinreceptorok vannak túlsúlyban, aránylag kevés β_2 -adrenerg receptor mellett. A kolinerg receptorok stimulációja hólyagkontrakciót okoz, míg a β -adrenerg receptorok ingerlése a hólyag relaxációját eredményezi.

A hólyagnyakon (beleértve a belső sphinctert is), a húgycsőben és az intramuralis külső sphincter területén túlnyomórészt α_1 -adrenerg receptorok vannak. Ezeknek a receptoroknak a stimulációja a húgycső és a sphincterek kontrakcióját eredményezi. Ismert, hogy legalább háromféle α_1 -adrenerg-receptor-altípus létezik: α_{1a} , α_{1b} és α_{1d} . Mindhárom előfordul a spinalis autonóm idegpályákban, de az α_{1d} típus domináns. A hólyagban α_{1a} és α_{1d} van túlsúlyban, ami lehetővé teszi a potenciális gyógyszer-szelektivitást az alsó húgyutakban.

Mind a vizelési, mind a tárolási fázis reflexkontroll alatt áll.

Vizelési reflex

Egy adott időpontban – amint a hólyag majdnem megtelik vizelettel – mechanoreceptorok révén afferens aktivitási jelek érkeznek az agykéregbe és vizelési ingert keltenek. Ha ezt tudatosan elnyomják, a medencefenéki (gáti) és az urethralis sphincter tónusa, valamint a detrusorgátlás fennmarad, és a vizelés ezáltal egy megfelelő időpontig eltolódik. A tudatos hatástalanítás megszüntetése kiváltja a vizelési reflexet. A gáti sphincter és a detrusor tónusát szabályozó reflex iránya megfordul. Elsőként a gát és a húgycső-sphincter lazul el, amit hosszan tartó detrusor-kontrakció követ. A hídban lévő vizelési központ aktiválja a paraszimpatikus és gátolja a szimpatikus rendszert, hólyag-összehúzóást és húgycső-relaxációt vált ki. A hatás mindaddig érvényesül, amíg a hólyag csaknem teljesen kiürül. A vizelés végén a tonikus út visszaáll, „visszazökken” nyugalmi állapotába, azaz a detrusor ellazul és a gát, valamint az urethralis sphincter tónusosan összehúzóódik, hogy ismét zárja a hólyagkimenetet.

Tárolási reflex

A kontinencia a paraszimpatikus efferentáció gátlása által eredményezett akaratlan detrusorkontrakció hiánya és a szimpatikus efferentáció aktivációja révén létrehozott hólyagrelaxáció (β -adrenerg hatás; alacsony detrusornyomás), valamint a húgycső-sphincter kontrakciója (α -adrenerg hatás; maximális húgycsőellenállás) által megtartott. Az uretereken keresztül a hólyagba érkező vizelet felgyülemlik a hólyagban. Ahogy a tárolt mennyiség növekszik, a hólyagfal tágul, úgy alkalmazkodva, hogy a nyugalmi nyomás szignifikáns mér-

tékben nem emelkedik, a detrusorizomzat tágulékony-ságának (compliance) megfelelően. A kontinencia feltétele az idegpályák és az alsó vizelettraktus funkcionális és morfológiai épsége. A húgycső megfelelő zárását ezenkívül még olyan tényezők is befolyásolják, mint a hasi nyomástranzmisszió, a hólyagnyak konfigurációja, a húgycsőnyálkahártya és a submucosus vascularis hálózat állapota, valamint a húgycső hossza. Dinamikailag a vizeletkontinencia addig biztosított, ameddig az intravesicalis nyomás alacsonyabb, mint a húgycső zárónyomása.

Az inkontinencia a vizelettárolás zavara.

Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Valójában a mindennapi klinikai gyakorlatban ma még csak az idiopathiás és a neurogen eredetű, akaratlan detrusorkontrakciók okozta inkontinencia kezelésére állnak rendelkezésünkre részben uroszelektív hatású készítmények.

Stresszinkontinencia esetén a húgycső záróizomzatának tónusát fokozó hatóanyagtól várható a tünetek csökkenése. Túlfolyásos inkontinenciában a kifolyási ellenállás mérséklése a gyógyszeres kezelés célja (4). Az inkontinencia kezelésére alkalmazott hatóanyagokat az 1. táblázat tartalmazza. Az ismertető gyógyszer között több olyan is van, amely a megfelelő hatás hiánya, illetve mellékhatásai miatt nem vált be a mindennapi klinikai gyakorlatban, mások még a klinikai kipróbálás stádiumában vannak. A Magyarországon is hozzáférhető hatóanyagokat csillaggal (*) jelöltük.

Hólyag-hiperaktivitás, sürgősségi és reflexinkontinencia

Mivel a hólyag kontrakcióját főként a detrusorizomzatban lévő muszkarin- (kolinerg-) receptorok stimulálása váltja ki, a muszkarinellenes (antikolinerg) hatású szerek jól alkalmazhatók a kontrakciókézség és -képesség csökkentésére. A hólyagfunkcióra gyakorolt kedvező hatásuk mellett azonban olyan jól ismert, perifériás antikolinerg mellékhatásokat is okozhatnak, mint az akkomodációs paralysis, a székrekedés, a tachycardia és a szájszárazság. Zárt zugú glaucoma esetén minden antikolinergikum adása kontraindikált. A kutatások eredményei szerint a farmakológiailag definiált kolinerg receptorok közül az M_3 -receptor közvetítésével jön létre a hólyagkontrakció, de ilyen receptorok vannak a nyálmirigyben és a bélben is.

Az *atropint** a klinikai gyakorlatban ritkán használják a detrusor-hiperaktivitás kezelésére, elsősorban szisztémás mellékhatásai miatt. Intravesicalis kezelés-ként hatásos lehet (5).

A *tropium chlorid* nem szelektíven kötődik a muszkarinreceptor egyes altípusaihoz. Klinikai tanulmányok szerint 2×20 mg-os dózisban per os alkalmazva emeli a hólyagkapacitást, csökkenti a maximális detrusornyomást és növeli a hólyag compliance-át.

1. TÁBLÁZAT

A vizeletinkontinencia kezelésére használt gyógyszerek

I. Sürgősségi és reflexinkontinencia (hólyag-hiperaktivitás)
Antikolinerg (antimuszkarin) gyógyszerek: atropin, trospium chlorid, tolterodin, darifenacin.
Membráncsatornára ható gyógyszerek: nifedipin, verapamil.
Kevert hatásmechanizmusú gyógyszerek: oxybutynin, propiverin, flavoxat.
α -adrenoceptor-antagonisták: alfusosin, doxasosin, terasosin, tamsulosin.
Antidepresszánsok: imipramin.
Prosztaglandinszintézis-gátlók: indometacin.
Vazopresszinanalógok: desmopressin.
Egyéb gyógyszerek: baclofen, kapszaicin, resiniferatoxin, botulinum neurotoxin.
II. Stresszinkontinencia
α -adrenoceptor-agonisták: adrenalin, noradrenalin.
Egyéb gyógyszerek: imipramin, duloxetin.
Kombinált kezelés: gyógyszer, ösztrogén és gátizomtréning.
III. Túlfolyásos inkontinencia
α -adrenoceptor-antagonisták: alfusosin, terasosin, doxasosin, tamsulosin.
Muszkarinreceptor-agonisták: bethanecol, carbachol.
Acetil-kolin-észteráz-gátlók: distigmin.
Egyéb gyógyszerek: baclofen, diazepam.

A kezelés során a szokásos mellékhatások jelentkeztek (6).

A *tolterodin** aránylag új, hatásos, specifikus kompetitív muszkarinreceptor-antagonista. Gyorsan felszívódik, felezési ideje két-három óra. Szignifikánsan erősebben gátolja a hólyagkontrakciót, mint a nyáleválasztást. Napi 1-4 mg dózisban jól tolerálható. Szokásos adagolása 2×2 mg per os, hatása napokon belül manifesztálódik. Idiopathiás detrusorinstabilitás és detrusor-hiperreflexia esetén dokumentáltan szignifikánsan csökkenti a vizeletgyakoriságot és az inkontinens epizódok számát (7). Mint minden antikolinergikum esetében, a mellékhatások elkerülése érdekében alacsony kezdő dózis javasolt, és a megfelelő hatás eléréséhez minimálisan szükséges napi adagot fokozatosan kell elérni.

Az antikolinerg hatású új gyógyszerek között a *solifenacin* hosszú hatású muszkarinantagonista. Gátolja a carbachol indukálta intracelluláris kalciummobilizációt a hólyag simaizomsejtjeiben. A klinikai tanulmányok adatai szerint napi 5–10 mg-os egyszeri dózisban azonos hatással, de kevesebb mellékhatással alkalmazható, mint a már régebben a klinikai gyakorlatban használt készítmények (8).

A *darifenacin* erősen M_3 -szelektív muszkarinreceptor-antagonista. Klinikai tapasztalatok szerint napi 7,5–15 mg dózisban adagolva csökkenti a vizeletgyakoriságot és az inkontinens epizódok számát, növeli a hólyag kapacitását. Mellékhatásként szájszárazságot, székrekedést leírtak, de szelektivitása miatt nem okoz látászavart, központi idegrendszeri tüneteket és tachycardiát (9, 10).

A kalciumantagonisták közül a *nifedipin*, valamint az intravesicalisan alkalmazott *verapamil* hatásossága a klinikai gyakorlatban nem meggyőző, emiatt nem terjedtek el.

A hólyag-hiperaktivitás kezelésére használt gyógyszerek közül néhány többféle hatással is rendelkezik. A változó erősségű antikolinerg hatás mellett a hólyagizomzatra egyéb hatást is kifejtenek. A legismertebb ilyen gyógyszer a klinikai gyakorlatban már évek óta elterjedten alkalmazott *oxybutynin**, amelynek farmakológiai hatása többretű. Antikolinerg és közvetlen izomrelaxáns hatása mellett lokális érzéstelenítő effektivitása is van (11). Szisztémásan elsősorban antikolinerg hatása érvényesül, erős affinitása van az emberi hólyag muszkarinreceptoraihoz, és hatásosan blokkolja a carbachol indukálta kontrakciókat. Szokásos napi dózisa per os 3×5 mg, de az ismert antikolinerg mellékhatások megelőzésére individuálisan, a legkisebb hatásos dózis alkalmazása ajánlott. Lokális (intravesicalis) alkalmazása is eredményes lehet (12).

A *propiverin* mind antikolinerg, mind kalciumantagonista hatású. Gyorsan felszívódik. Számos aktív metabolitja eredményezi a klinikai hatást. Dokumentáltan előnyös a detrusor-hiperaktivitás kezelésében. Mellékhatásprofilját – elsősorban a szájszárazságot illetően – kedvezőbbnek találták mint az *oxybutynin*-ét (13).

A *flavoxat* simaizom-relaxációt kiváltó hatásmechanizmusa nem tisztázott. A klinikai gyakorlatban nem terjedt el, elsősorban számos mellékhatása miatt.

Az α -adrenoceptor-antagonisták* – például a *tamsulosin* – jó hatással alkalmazhatók neurogen hiperreflexia, hólyag-hiperaktivitás és férfiakon a benignus prostata-hyperplasia okozta alsó húgyúti tünetek csökkentésére. Simaizom-relaxációt okozó hatásuk a prostata simaizomrostjain és a detrusorizomzatban is érvényesül. Suprasacralis gerincvelői laesiók és neurogen alsó húgyúti diszfunkció esetén is jó hatásúnak találták (14). Ugyanakkor nőknél hozzájárulhat a stresszinkontinencia kialakulásához (15).

Az antidepresszánsok közül az *imipramin** még ma is gyakorta használatos gyógyszer a hólyag-hiperaktivitásának kezelésére. Detrusor-hiperaktivitást csökkentő mechanizmusa mindeddig nem tisztázott. Gyermekeknél enuresis nocturna esetén alkalmazva 10–70%-os sikerességről számoltak be (16). Idős nőbetegeknél hatásos lehet, maximum 150 mg-os napi dózisban adagolva. Ugyanakkor cardiovascularis mellékhatásai gyakran megakadályozzák alkalmazását.

A prosztaglandinszintézis gátló *indometacin** 50–100 mg napi adagban szintén enyhítheti a detrusorinstabilitás tüneteit, de gyakori mellékhatásai miatt klinikai alkalmazása korlátozott mértékű (17).

A szintetikus vazopresszinanalóg *desmopressin** antidiuretikus hatása révén elsősorban a gyermek- és fiatalkori primer enuresis nocturna kezelésére alkalmas, de használható lehet polyuriás felnőtteken nocturia és a hólyag-hiperaktivitás kezelésére is. Mellékhatásai nem gyakoriak, de vízretenció vagy hyponatraemia előfordulhat a kezelés során (18).

*Baclofen** elsősorban a gerincvelői laesiók okozta detrusor-hiperreflexia kezelésében érhető el kedvező hatás. Intrathecalisan alkalmazva emelheti a hólyagkapacitást spasticus, hólyagdiszfunkciós betegekénél (19).

A *kapszaicin* a pirospaprika csípős alkotórésze. Két fázisban hat a hólyagot és a húgycsővet innerváló afferens neuronokra: kezdeti excitációt követően a primer érző, afferens rostokon hosszú tartamú blokádk alakul ki, amelyek így ellenállnak a természetes aktiválóingereknek. A hólyagba instillálva neurogen detrusor-hiperaktivitás esetén egyes szerzők sikeresen alkalmazták (20).

A *resiniferatoxin* az Euphorbia nevű kaktuszféle néhány fajtájából izolált hatóanyag. A kapszaicinéhoz hasonló, de lényegesen erősebb hatású a hiperaktív hólyag afferenciájára. Vizsgálatok folynak a klinikai alkalmazás lehetőségeiről (21).

A *botulinum neurotoxin (A-típusú)* a *Clostridium botulinum*-ból szintetizált, botulizmust okozó, igen erős mérge. Gátolja az idegi acetyl-kolin-szekrációt, végső soron időleges kemodénerváció alakul ki, amelynek következtében csökken az idegi aktivitás a célszervben. Megfelelő dózis esetén a denerváció reverzibilis. Egy multicentrikus tanulmányban detrusor-hiperaktivitást kezeltek úgy, hogy 300 egység botulinum-A toxint injektáltak a hólyagfal 30 pontjára; az eredmények szerint növekedett a hólyagkapacitás, és szignifikánsan csökkent a vizelési nyomás, miközben említendő mellékhatás nem lépett fel (22).

Stresszinkontinencia

A stresszinkontinencia kialakulásában szerepet játszó tényezők közül (húgycsőfelfüggesztés, hólyagnyaki és húgycsőfunkció) az anatómiai elváltozás gyógyszeresen nem javítható. A gyógyszeres kezelés célja csak az intraurethralis nyomás emelése lehet, amit az izomtónus fokozásával, valamint a húgycsőnyálkahártya és az interstitialis szövetek elaszticitásának növelésével érhetünk el. Tónusfokozóként régebben az α -adrenoreceptor-stimuláló *ephedrint** használták napi 3×25–50 mg-os dózisban, de mivel hatása nem csak a húgycső receptorain érvényesül, mellékhatásként vérnyomás-emelkedést, fejfájást, tremort okozhat.

A klinikai bevezetés alatt álló *duloxetine* kombinált szelektív szerotonin- és noradrenalin-visszavételt gátló szer, amely központi idegrendszeri hatása révén csökkenti a paraszimpatikus aktivitást, és fokozza a szimpatikus és szomatikus aktivitást az alsó vizelettraktusban. A hólyag ellazulását és a kifolyási ellenállás növekedését eredményezve fokozódik a hólyagkapacitás (23). Randomizált klinikai vizsgálatok eredményei szerint 2×40 mg/nap dózisban adagolva szignifikánsan csökkenti az inkontinens epizódok számát, növeli a vizelések közti időszakot, és így javítja a betegek életminőségét. Mellékhatásként 17%-ban – legtöbbször átmeneti – hányinger jelentkezett (24).

Túlfolyásos inkontinencia

Az inkontinencia e formájában a gyógyszeres kezelést csak az urodinamikai vizsgálatok eredményeit ismerve lehet megkezdeni. A kezelés célja a felső húgyutak károsodásának megelőzése a normális vizelet és húgycsőnyomás helyreállításával. Ezt úgy érjük el, hogy csökkentjük az alsó húgyúti obstrukció mechanikus, illetve funkcionális komponense által fokozott intraurethralis nyomást (α -adrenerg-receptor-blokkolók, *baclofen*, *diazepam*), és emellett stimuláljuk a detrusoraktivitást (*paraszimpatomimetikumok*, *acetyl-kolin-észteráz-inhibitorok**).

Nem neurogen eredetű túlfolyásos inkontinencia esetén gyakran csak a sebészi kezeléstől várható eredmény.

Hormonkezelés

A hólyag, a húgycső és a gát ösztrogénre érzékeny szöveti fontos szerepet játszanak a kontinencia mechanizmusában. A kontinencia megtartásához az urethra nyomásának – a vizelet kivételével – minden időben és helyzetben meg kell haladnia az intravesicalis nyomást. A húgycsőnek négy ösztrogénérzékeny funkcionális rétege van: az epithelium, az erek, a kötőszövet és az izomzat. Ezek mindegyike fontos eleme a pozitív húgycsőnyomás megtartásának. A menopauzát követő változások az alsó húgyutak funkcionális és strukturális állapotát, szenzitivitását is befolyásolhatják.

Az *ösztrogéneknek** fontos fiziológiai hatásuk van a női alsó húgyutakra, és hiányuk számos kórállapotban etiológiai tényező lehet. A rendszeres hormonpótló kezelés – akár csupán lokálisan a hüvelyben alkalmazva is – csökkenti az irritatív tüneteket (gyakoriság, késztetés), valószínűleg az urogenitalis atrófia gátlása révén. Stressz- és sürgősségi inkontinencia esetén kombinációs komponensként adva fokozza az eredményességet (25).

Az inkontinens betegek gondozása

Az inkontinenciát a betegek jobbra titkolják, szégyellik, és ha valamely más okból orvoshoz fordulnak, meg sem említik panaszuként. Ezért is fontos, hogy az anamnézis felvételekor rutinkérdésként szerepeljenek a vizelettartásra vonatkozó kérdések is (26). Az inkontinenciától szenvedő betegek panaszainak feltárására megfelelően hosszú időt kell biztosítani, hogy azok a szociális és higiénés problémák is felszínre kerüljenek, amelyek a fizikailag észlelt tünetek mellett a betegek életvitelét hátráltatják, és nemritkán pszichoszomatikus kórképek forrásai.

A beteg számára legmegfelelőbb gyógyszeres keze-

A szociális és higiénés problémák nemritkán pszichoszomatikus kórképek forrásai.

lést egyedi elbírálás alapján kell kiválasztani. A kórelőzményben szereplő urológiai, neurológiai és – nőknél – szülészeti-nőgyógyászati betegségeket megismerve, a kivizsgálás során fel kell mérni a panaszok mértékét, a beteg motivációját és kooperálóképességét, figyelembe kell venni a kísérő betegségeit. A rendszeresen szedett gyógyszerek ismerete különösen fontos, mivel néhány, más okból adagolt készítmény hatása, mellékhatása, interakciója előidézhetheti vagy ronthatja az inkontinenciát. Számos szedatívum, spazmolitikum, a diuretikumok és egyes antihipertenzív szerek (például prazosin, doxa-

zosin stb.) befolyásolhatják a vizelettartási képességet (27).

A vizelettartási panaszok kivizsgálását és elsődleges kezelését hazánkban általában urológus, rehabilitációs szakorvos vagy nőgyógyász végzi. Ugyanakkor, a megfelelő alapismeretek birtokában a teendők egy részét a háziorvos szintén el tudná végezni: a kompetenciáját meghaladó szakvizsgálatok megszervezése, az inkontinencia formájának megállapítása után a beteget konzervatív kezelésre irányíthatja, vagy a szakorvos javaslatára alapján gyógyszeres kezelésben részesítheti.

IRODALOM

- Hunskar S, et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence (UI). In: Abrams P, et al. (ed.). Incontinence. 2nd Edition. Health Publication Ltd.; 2002. p. 167-201.
- Abrams P, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurology and Urodynamics* 2002;21:167-78.
- Matányi S. A női vizeletinkontinencia konzervatív kezelése. *LAM* 2003;13(4):304-9.
- Anderson KE, et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999;84:923-63.
- Enskat R, Deane CN, Glickman S. Systemic effects of intravesical atropine sulphate. *BJU Int* 2001;87:613-7.
- Cardozo L, et al. Efficacy of tiroprium chloride with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000;85:659-68.
- Clemett D, Jarvis B. Tolterodine a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2001;18:277-82.
- Chapple CR, et al. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo – and tolterodine – controlled phase 2 dose – finding study. *BJU Int* 2004;93:71-7.
- Newgreen DT, et al. Darifenacin – a novel bladder – selective agent for the treatment of urge incontinence. *NeuroUrol Urolyn* 1995;14:95-9.
- Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M₃ selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-9.
- Yarker JE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995;6:243-8.
- Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutynin: Mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 1995;28:340-5.
- Madersbacher H, et al. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999;84:646-51.
- Abrams P, and European Tamsulosin NLUTD Study Group. Tamsulosin efficacy and safety in neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD). *J Urol* 2001;Suppl:276 (abstract 1137).
- Marshall HJ, Beevers DG. Alpha-adrenoceptor blocking drugs and female urinary incontinence: prevalence and reversibility. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:507-12.
- Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001;29:118-22.
- Cardozo L, Stanton SL. A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability. *J Urol* 1980;123:399-406.
- Robson WL, Norgaard JP, Leung AK. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996;155:959-64.
- Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamics evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurol Urodyn* 1993;12:163-70.
- Fowler CJ. Intravesical treatment of overactive bladder. *Urology* 2000;55(Suppl 5A):60-5.
- Silva C, Rio ME, Cruz F. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 2000;38:444-50.
- Reitz A, et al. European experience of 200 cases treated with Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-5.
- Norton PA, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:40-8.
- Millard RJ, et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-kontinenc randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93:311-8.
- Ishiko O, et al. Hormone replacement therapy plus pelvic floor muscle exercise for postmenopausal stress incontinence. A randomised, controlled trial. *J Reprod Med* 2001;46:213-8.
- Simon Zs, Demeter J. A női vizelet inkontinencia diagnosztikája és terápiája (diagnosztikus és terápiás ajánlások). *Budapest: Dictum Kiadó; 2002.*
- Fonda D, et al. Urinary incontinence and bladder dysfunction in older persons. (V. Causes of transient incontinence) In: Abrams P, et al. (editors). Incontinence. 2nd Edition. Health Publication Ltd.; 2002. p. 635-8.