

Jakość życia pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym po zastosowaniu toksyny botulinowej – doniesienie wstępne

The quality of life of patients with overactive bladder after local injections of botulinum toxin A – a preliminary report

Rechberger Tomasz, Miotła Paweł, Skorupski Paweł, Wróbel Andrzej, Tomaszewski Jacek

II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było porównanie zmiany subiektywnej oceny jakości życia pacjentek cierpiących na naglące nietrzymanie moczu, u których przeprowadzono leczenie z użyciem toksyny botulinowej A.

Materiał i metody: Badaniem prospektywnym stopnia zadowolenia z procesu leczniczego objęto 10 pacjentek, u których rozpoznano nagłą postać nietrzymania moczu (NNM). W przeszłości chore były leczone z wykorzystaniem leków antycholinergicznymi, przy czym ta forma terapii nie zmniejszyła stopnia nasilenia objawów NNM. W celu oceny zmiany jakości życia po leczeniu z użyciem toksyny botulinowej wykorzystano standaryzowany kwestionariusz Kinga, który pacjentki wypełniały przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas wizyty kontrolnej.

Wyniki: W przeprowadzonym przez autorów badaniu zaobserwowano poprawę jakości życia u 7 z 10 pacjentek z nagłym nietrzymaniem moczu poddanych leczeniu toksyną botulinową a w przypadku większości domen kwestionariusza Kinga (za wyjątkiem oceny wpływu NM na ogólny stan zdrowia oraz na relacje społeczne) wykazano istotny statystycznie charakter tej zmiany ($p < 0,05$).

Wnioski: W oparciu o uzyskane wyniki badania obserwacyjnego należy stwierdzić, że leczenie z wykorzystaniem toksyny botulinowej w grupie chorych z nagłym nietrzymaniem moczu niereagującym na klasyczne leczenie antycholinergiczne, powoduje istotną poprawę jakości życia w okresie trzymiesięcznej obserwacji.

Słowa kluczowe: **nadreaktywność pęcherza moczowego** /
/ **naglące nietrzymanie moczu** / **toksyna botulinowa A** /
/ **jakość życia** /

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel. 81 7244268
fax. 81 7244849
e-mail: rechbergt@yahoo.com

Otrzymano: 01.10.2009
Zaakceptowano do druku: 10.12.2009

Abstract

Objectives: The purpose of this work was to evaluate the quality of life of patients suffering from urge urinary incontinence resistant to anticholinergic therapy treated with intradetrusical injections of 200 U botulinum toxin A.

Materials and methods: The study group consisted of 10 female patients who were diagnosed with urge urinary incontinence. Standard King's questionnaire was used for the assessment of the change in the quality of life after treatment. Questionnaires were filled in by all patients before the treatment and during control visits, 3 months after the injection of botulinum toxin A.

Results: Statistically significant improvement in the quality of life for the majority of the domains of King's questionnaire (except the evaluation of urinary incontinence impact on the general health condition and social relations) was observed in 7 out of 10 patients subjected to botulinum toxin therapy ($p < 0.05$).

Conclusions: Based on the results of this study, we can conclude that treatment of patients with urge urinary incontinence not responding to classical anticholinergic treatment with botulinum toxin causes a significant improvement in the quality of their life.

Key words: **overactive bladder / urge urinary incontinence / botulinum toxin A / quality of life /**

Wstęp

Nadreaktywność pęcherza moczowego występuje u około 15% kobiet zgłaszających problemy z prawidłową kontrolą mikcji. Charakterystycznym objawem dla tej jednostki chorobowej jest uczucie uciążliwego parcia na pęcherz moczowy, któremu mogą towarzyszyć ucieczki moczu.

Zazwyczaj chore zgłaszają, że doświadczają potrzeby mikcji więcej niż ośmiokrotnie w ciągu doby, niejednokrotnie muszą korzystać z toalety powyżej 20 razy w okresie dwudziestoczterogodzinnym, również podczas wypoczynku nocnego sen jest wielokrotnie przerywany przez potrzebę oddania moczu (nokturia). Zazwyczaj objętość mikcji nie jest duża i nie przekracza 50-100ml, podczas gdy w warunkach fizjologicznych pojemność pęcherza wynosi 400-600ml.

Pacjenci z nadreaktywnością pęcherza moczowego lub nagłym nietrzymaniem moczu zgłaszają, że okres pomiędzy pojawieniem się pierwszych symptomów potrzeby mikcji, a koniecznością udania się do toalety jest bardzo krótki i może w nim dojść do mimowolnej ucieczki moczu. Analizując występowanie poszczególnych objawów w grupie pacjentek z nadreaktywnością pęcherza moczowego zaobserwowano, że najczęściej zgłaszanym symptomem jest częsta potrzeba mikcji zgłaszana przez 85% chorych, następnie jej nagły charakter (54%) oraz nietrzymanie moczu poprzedzone parciem obserwowane u około 36% pacjentów [1].

Objawy powyżej opisane mogą występować w przebiegu różnych schorzeń, na przykład ostrego zapalenia pęcherza moczowego, kamicy nerkowej, raka pęcherza, stwardnienia rozsianego czy też, jako efekt uboczny radioterapii; niemniej jednak najczęściej przyczyną pojawienia się nagłego nietrzymania moczu pozostaje nieznana. W przypadku ciężkich uszkodzeń rdzenia kręgowego obserwowano nietrzymanie moczu spowodowane nadreaktywnością wypieracza pęcherza moczowego u ponad 34% hospitalizowanych pacjentek [2]. Interesujące są wyniki badań Bumpa i wsp. z których wynika, że palenie tytoniu prowadzi nie tylko do występowania wysiłkowego nietrzymania moczu, ale również do nadreaktywności pęcherza moczowego [3]. Wpływ radioterapii na występowanie objawów nagłego nietrzymania moczu tłumaczy się zwłóknieniem ścian pęcherza, do którego dochodzi w następstwie oddziaływania promieniowania na tkanki.

Zmiany powyższe powodują uszkodzenie zakończeń nerwowych w obrębie tego narządu i jego wtórną, denerwacyjną nadreaktywność [4, 5].

W celu zmniejszenia stopnia nasilenia objawów nadreaktywności pęcherza moczowego zaleca się modyfikację nawyków żywieniowych polegającą na ograniczeniu spożywania płynów zawierających kofeinę, napojów gazowanych oraz alkoholowych. Leczenie nadreaktywności pęcherza moczowego rozpoczyna się od treningu behawioralnego, którego celem jest ograniczenie nasilenia dolegliwości związanych z uczuciem parcia oraz zwiększenie pojemności pęcherza. Niestety skuteczność treningu behawioralnego w przypadku nagłego nietrzymania moczu może okazać się niska, wówczas należy wdrożyć farmakoterapię z zastosowaniem leków o aktywności antycholinergiczej [6]. Wybór tego typu preparatów wynika z faktu, że skurcz mięśnia wypieracza pęcherza moczowego jest stymulowany przez acetylocholinę, neuroprzekaźnik uwalniany w obrębie synaps nerwowych i pobudzający receptory muskarynowe. Aktualnie wyróżnia się pięć podtypów receptora muskarynowego (M_1 - M_5), przy czym w pęcherzu moczowym występują receptory M_2 i M_3 [7]. Aktywacja receptorów muskarynowych pęcherza moczowego oprócz skurczu wypieracza odpowiada również za powstawanie uczucia parcia na mocz [8]. Aktualnie, w leczeniu parć nagłych, testowane są również substancje modyfikujące przepływ w kanałach jonowych komórek (antagoniści kanałów wapniowych, leki otwierające kanały potasowe), inhibitory Rho-kinaz czy antagoniści receptora purynergicznego $P2X_1$ [9, 10].

W ostatnim czasie w leczeniu objawów związanych z nagłym nietrzymaniem moczu lub nadreaktywnością pęcherza moczowego wykorzystuje się również toksynę botulinową (BTX). BTX jest syntetyzowana jako nieaktywny lub słabo aktywny łańcuch proteinowy. W celu jego aktywacji niezbędny jest proces proteolizy, w trakcie której powstaje forma aktywna składająca się z łańcucha lekkiego (około 50kDa) oraz połączonego z nim mostkiem dwusiarczkowym łańcucha ciężkiego (około 100kDa), z którym związany jest atom cynku [11]. Łańcuch ciężki uczestniczy w rozpoznawaniu gangliozydów błon presynaptycznych i pośredniczy w internalizacji łańcucha lekkiego [12, 13]. Po dotarciu do neuroplazmy łańcuch lekki katalizuje proteolizę białek zaangażowanych w egzocytozę pęcherzyków synaptycznych zawierających acetylocholinę.

Jakość życia pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym po zastosowaniu toksyny botulinowej...

Efektom tego procesu jest zablokowanie uwalniania acetylocholino w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego i powstanie porażenia wiotkiego [12]. Uwalnianie neurotransmitera w warunkach fizjologicznych następuje w konsekwencji transportu pęcherzyków synaptycznych (przy udziale ATP) z cytozolu do błony presynaptycznej [14].

Odpowiedzialny za prawidłowe uwalnianie neurotransmitera (acetylocholino) proces przemieszczania pęcherzyków z cytozolu do błony komórkowej zakończenia nerwowego polega na aktywacji, z udziałem ATP, specjalnych białek błonowych (SNARE – *synaptosomal associated membrane receptor*), które umożliwiają połączenie pęcherzyków synaptycznych z błoną zakończenia nerwowego, a następnie uwolnienie neurotransmitera.

Toksyna botulinowa poprzez trawienie kompleksu białek błonowych (szczególnie białka SNAP-25) zapobiega fuzji pęcherzyków synaptycznych wypełnionych acetylocholiną z błoną presynaptyczną [15]. Nieobecność acetylocholino w przestrzeni synaptycznej wywołuje zmiany, które nasilają proces denerwacji (tj. atrofię mięśni, obniżenie potencjału spoczynkowego błony mięśniowej czy redukcję aktywności acetolocholinerazy) [16]. Całość wspomnianych zmian określana jest mianem denerwacji chemicznej. Wywołana chemicznie denerwacja jest procesem odwracalnym i aksony regenerują się po około 3-6 miesiącach. Od około siódmej doby po iniekcji toksyny botulinowej rozpoczyna się proces reinerwacji mięśnia. Polega on na odtworzeniu unerwienia poprzez pączkowanie włókien nerwowych. W efekcie wytwarzane są odgałęzienia aksonu, które w przeważającej większości pozbawione są osłonek mielinowych. Część ze wspomnianych zakończeń kończy się „ślepo”. Efektom procesu reinerwacji jest zmiana sposobu unerwienia włókien mięśniowych. Pojedynczy neuron przy pomocy wypustek aksonalnych unerwia w konsekwencji wspomnianych zmian wiele włókien mięśniowych.

Dotychczas wyizolowano siedem immunologicznie różnych typów toksyny botulinowej, które oznaczono kolejno jako A, B, C, D, E, F i G. Tylko dwie z nich - A i B są stosowane w praktyce klinicznej. Dostępne są dwa preparaty handlowe toksyny botulinowej typu A (BTX – A): Dysport i Botox oraz jeden toksyny botulinowej typu B (BTX – B) (Myobloc). Potencjalnymi wskazaniami do leczenia toksyną botulinową są: dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy, neurogenne oraz nieneurogenne nadreaktywność wypieracza pęcherza moczowego, śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego, przeszkoda podpęcherzowa oraz nadreaktywność wypieracza na tle idiopatycznym. Iniekcje roztworu zawierającego botulinę (rozcieńczenie 200-300 jednostek Botoxu w 20ml 0,9% NaCl) w ścianę pęcherza moczowego wykonuje się podczas cystoskopii bez konieczności ogólnego znieczulenia pacjentki. Jest to metoda wykorzystywana w leczeniu tych pacjentek, które nie zareagowały na terapię preparatami antymuskarynowymi.

Aktualny stopień rekomendacji ICS dla stosowania toksyny botulinowej A, w przypadku opornego na leczenie lekami antycholinergicznymi pęcherza nadreaktywnego, wynosi II B. Niewątpliwą zaletą kliniczną toksyny botulinowej typu A jest fakt, że po jednorazowym wstrzyknięciu w wypieracz pęcherza moczowego efekt leczniczy utrzymuje się nawet przez 9 miesięcy, co zwalnia pacjentkę z obowiązku pamiętania o konieczności codziennego zażywania leków, czasami nawet trzykrotnego w ciągu doby, jak ma to miejsce w przypadku

najczęściej stosowanych doustnych leków antymuskarynowych (np. oksybutyniny) [17]. Do najczęściej spotykanych objawów niepożądanych wynikających z zastosowania toksyny botulinowej zalicza się: uczucie osłabienia, arefleksję wypieracza, retencję moczu (wymagającą przejściowego cewnikowania) czy też wzrost objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji.

Cel pracy

Celem pracy było porównanie zmiany subiektywnej oceny jakości życia pacjentek cierpiących na nagłą nietrzymanie moczu przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem toksyny botulinowej oraz podczas wizyty kontrolnej po upływie trzech miesięcy od wykonania iniekcji dopęcherzowych toksyny botulinowej.

Materiał i metody

Badaniem prospektywnym stopnia zadowolenia z procesu leczniczego dolegliwości związanych z nietrzymaniem moczu objęto 10 pacjentek w wieku od 41 do 76 lat (średnia wieku: 55,8±10,9 lat) hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, u których rozpoznano nagłą postać nietrzymania moczu (NNM), niereagującą na klasyczne leczenie z wykorzystaniem preparatów antycholinergicznymi.

Siedem ankietowanych chorych było w okresie menopauzy, przy czym jedna przyjmowała preparaty hormonalne w celu łagodzenia objawów wypadowych. W przeszłości dwie pacjentki były poddane leczeniu operacyjnemu w zakresie narządu rodnego (wycięcie macicy z przydatkami drogą brzuszna) z powodu obecności mięśniaków macicy. W badanej grupie nie stwierdzono występowania chorób neurologicznych, mogących mieć wpływ na występowanie objawów NNM. U jednej pacjentki rozpoznano cukrzycę typu II, przy czym chora przyjmowała doustne leki hipoglikemiczne. Ponadto w oparciu o przeprowadzone badanie fizykalne wykluczono obecność zaburzeń statyki narządu płciowego. Biorąc pod uwagę przedział czasowy, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów nadreaktywności pęcherza moczowego stwierdzono, że najkrótszy okres wyniósł 30 miesięcy, zaś najdłuższy 200 miesięcy (średnio około 84,2 miesięcy).

W celu oceny zmiany jakości życia wykorzystano standaryzowany kwestionariusz Kinga, który pacjentki otrzymywały podczas hospitalizacji oraz podczas wizyty kontrolnej, po upływie trzech miesięcy od momentu iniekcji neurotoksyny. Kwestionariusz Kinga zawiera pytania dotyczące dolegliwości związanych z nietrzymaniem moczu oraz ich interakcji z różnymi płaszczyznami zdrowia i życia pacjentki ze szczególnym uwzględnieniem następujących domen: percepcji stanu zdrowia, wpływu problemów z pęcherzem na życie, ograniczenia zdolności do wykonywania zwykłych czynności, zaburzeń relacji społecznych i rodzinnych, wpływu na życie emocjonalne, zaburzeń snu oraz ogólnego odczucia ciężkości choroby [18].

Pacjentki odpowiadały również na kilka dodatkowych pytań zamkniętych, których celem była ocena możliwości ewentualnego polecenia tej formy leczenia innym chorym. Każdą pacjentkę informowano o niestandardowym charakterze tej formy leczenia oraz uzyskiwano pisemną zgodę na przeprowadzenie w/w terapii. Ponadto w każdym przypadku niezbędne było uzyskanie imiennej zgody Narodowego Funduszu Zdrowia na refundację tej opcji terapeutycznej.

U wszystkich pacjentek wykonano cystoskopowe ostrzyknięcie wypieracza pęcherza moczowego 200 jednostkami Botoxu (Allergan Inc.).

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując program komputerowy Statistica 8.0 przy pomocy testów: χ^2 Pearsona oraz kolejności par Wilcozona. Za istotny statystycznie przyjęto poziom $p < 0,05$. Wykresy obrazujące analizowane parametry zostały wykonane w programie Statistica 8.0.

Wyniki

W oparciu o klucz do udzielanych przez pacjentki odpowiedzi w każdej domenie kwestionariusza Kinga stosowano punktację od 0 (najlepszy wynik, albowiem oznacza sytuację, w której nietrzymanie moczu nie wpływa na badaną kategorię) do 100 punktów (najgorszy wynik, gdyż jest równoznaczny z maksymalnym wpływem ucieczek moczu na zdrowie, samopoczucie lub aktywność pacjentki).

Uzyskanie niższej wartości liczbowej w danej domenie po wdrożonej terapii świadczy o mniejszym wpływie nietrzymania moczu na konkretną sferę życia pacjentki, a zatem jest wykładnikiem subiektywnej poprawy stanu zdrowia.

Ogólny stan zdrowia – w grupie pacjentek zgłaszających objawy naglącego nietrzymania moczu w obrębie tej kategorii nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy wizytą poprzedzającą podanie toksyny botulinowej (średnia 50,0) a wizytą kontrolną (średnia 50,0). (Rycina 1).

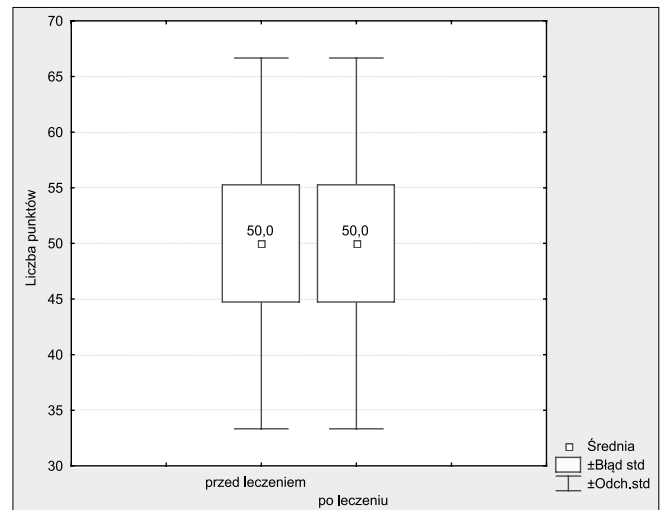
Wpływ na życie codzienne – przeprowadzona analiza otrzymanych danych wykazała, że podczas wizyty kontrolnej odnotowano istotne statystycznie obniżenie negatywnego wpływu objawów nadreaktywności pęcherza moczowego na życie codzienne pacjentek (średnia wartość wyjściowa 86,64; średnia wartość kontrolna 48,31; $p < 0,05$). (Rycina 2).

Ograniczenia w wykonywaniu pełnionych funkcji – porównując wyniki uzyskane w trakcie oceny wstępnej (średnia 73,31) oraz podczas wizyty kontrolnej (średnia 44,98) stwierdzono istotną statystycznie poprawę ($p < 0,05$) będącą skutkiem zastosowanego leczenia. (Rycina 3).

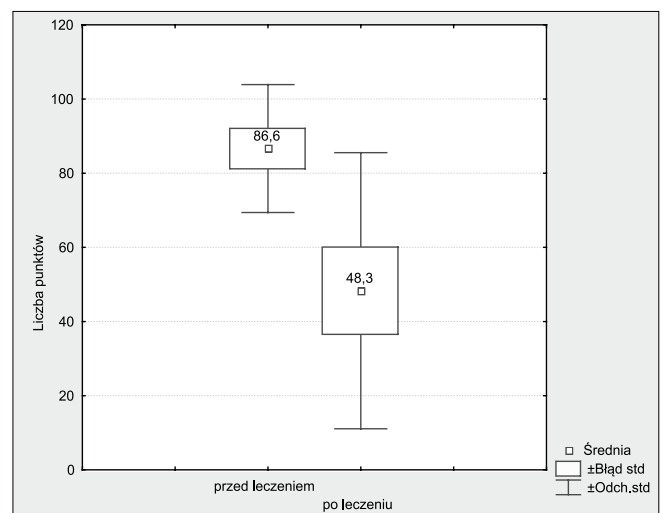
Ograniczenia aktywności fizycznej – zdecydowana większość pacjentek zaobserwowała istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie negatywnego wpływu niekontrolowanych ucieczek moczu na ich aktywność fizyczną (średnia uległa zmniejszeniu z 74,97 do wartości 43,31). (Rycina 4).

Ograniczenia w pełnieniu ról społecznych – podczas wizyty kontrolnej odnotowano poprawę w obrębie tej domeny w odniesieniu do wizyty wstępnej (zmniejszenie wyjściowej wartości średniej arytmetycznej 58,78 do 37,74), a zależność powyższa była istotna statystycznie ($p < 0,05$). (Rycina 5).

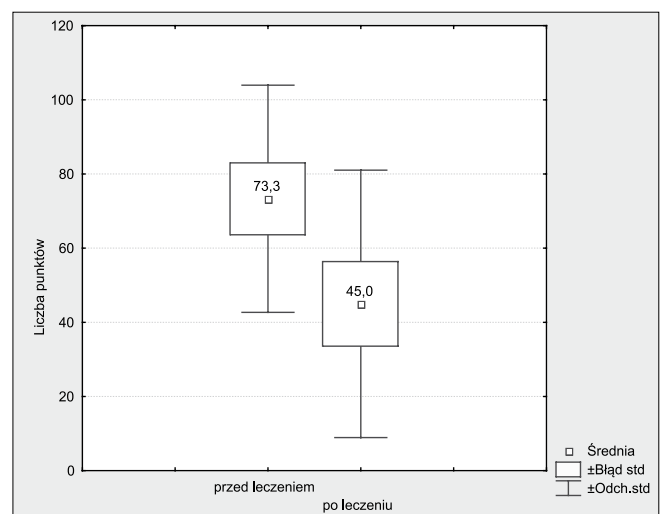
Wpływ na relacje partnerskie – wpływ dolegliwości związanych z wysiłkowym nietrzymaniem moczu na relacje partnerskie był oceniany w grupie liczącej 6 pacjentek, gdyż w przypadku czterech pacjentek z obiektywnych przyczyn nie można było ustalić wpływu nietrzymania moczu na relacje partnerskie i rodzinne. Informacje uzyskane od sześciu respondentek pozwoliły stwierdzić, że wpływ dolegliwości związanych z niekontrolowanymi ucieczkami moczu zmniejszył się ze średniej wartości 49,03 przed leczeniem farmakologicznym do 37,02 podczas wizyty kontrolnej, ale powyższa różnica nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). (Rycina 6).



Rycina 1. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na ogólny stan zdrowia przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcozona, $p > 0,05$).

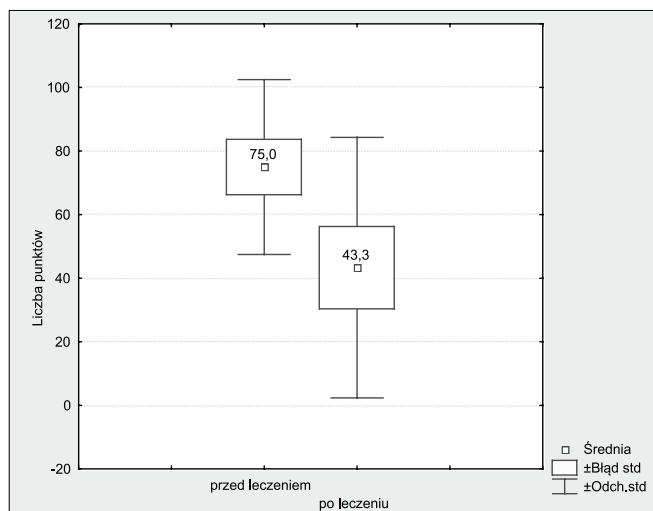


Rycina 2. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na życie codzienne przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcozona, $p < 0,05$).

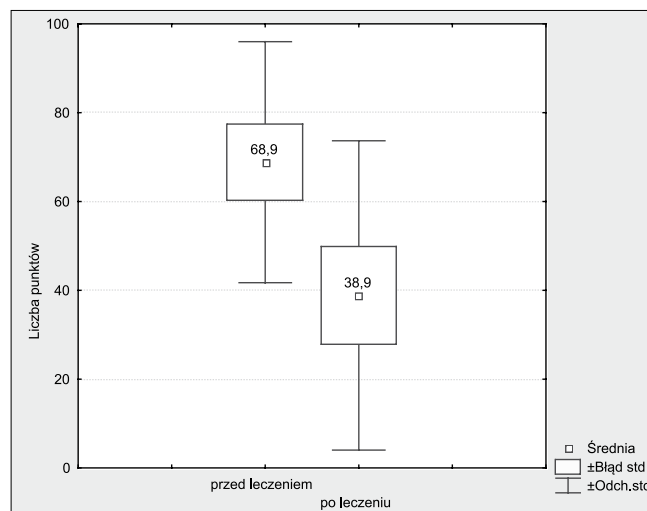


Rycina 3. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na ograniczenia w wykonywaniu pełnionych funkcji przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcozona, $p < 0,05$).

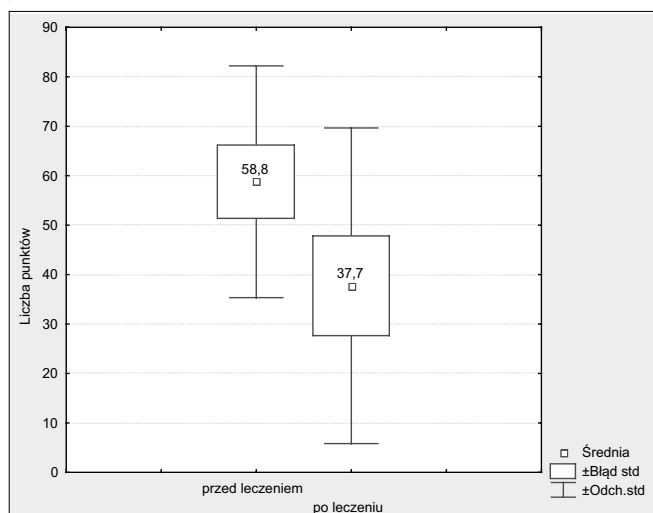
Jakość życia pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym po zastosowaniu toksyny botulinowej...



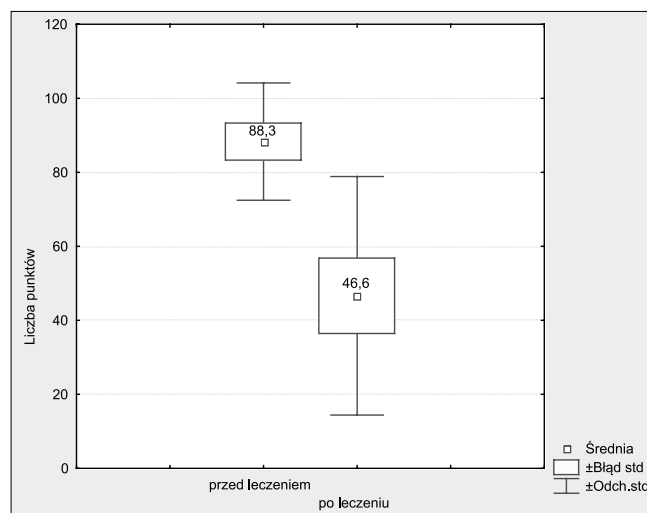
Rycina 4. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na ograniczenia aktywności fizycznej przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcoxon, $p < 0,05$).



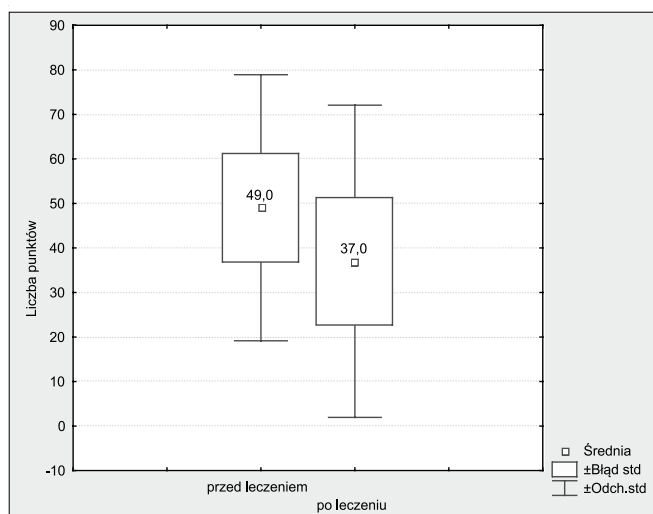
Rycina 7. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na kondycję psychiczną przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcoxon, $p < 0,05$).



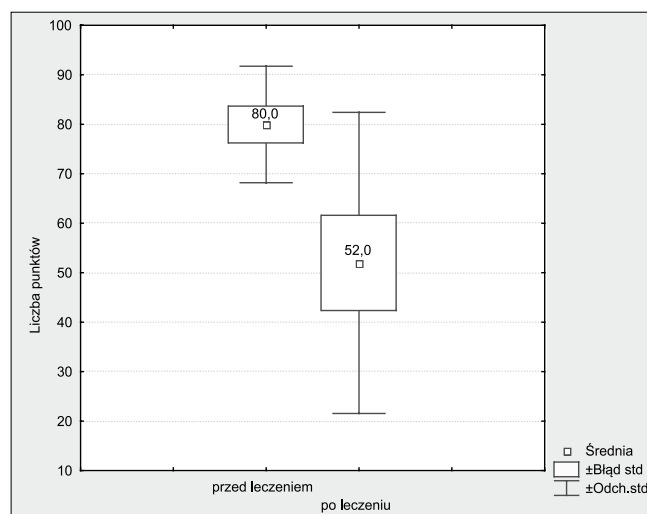
Rycina 5. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na ograniczenia w pełnieniu ról społecznych przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcoxon, $p < 0,05$).



Rycina 8. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na sen przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcoxon, $p < 0,05$).



Rycina 6. Wpływ nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM na relacje partnerskie przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcoxon, $p > 0,05$).



Rycina 9. Stopień nasilenia dolegliwości nietrzymania moczu w grupie pacjentek z NNM przed leczeniem i po leczeniu (test kolejności par Wilcoxon, $p < 0,05$).

Wpływ na kondycję psychiczną – nietrzymanie moczu w znaczący sposób wpływało na samopoczucie pacjentek przed zastosowanym leczeniem farmakologicznym (średnia arytmetyczna w obrębie tej podgrupy pytań wynosiła 68,86). Podczas wizyty kontrolnej respondentki zaobserwowały zmniejszenie się oddziaływania symptomów nietrzymania moczu na ich kondycję psychiczną (średnia 38,86) w sposób istotny statystycznie ($p < 0,05$). (Rycina 7).

Wpływ na sen – podczas wizyty kontrolnej zaobserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie się negatywnego wpływu nietrzymania moczu na sen w stosunku do okresu przed leczeniem z użyciem neurotoksyny (średnia wartość wyjściowa w obrębie tej domeny wynosiła 88,31 i uległa zmniejszeniu do 46,63 w okresie kontrolnym). (Rycina 8).

Stopień nasilenia dolegliwości – określano również ogólny stopień nasilenia objawów NM, który istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszył się podczas wizyty kontrolnej w porównaniu z okresem poprzedzającym niestandardowe leczenie farmakologiczne (średnia wartość w obrębie tej domeny wynosiła początkowo 79,96 i uległa zmniejszeniu do 51,98 podczas kontroli). (Rycina 9).

W odpowiedzi na dodatkowe pytania zamknięte dotyczące oceny leczenia nadreaktywności pęcherza moczowego z użyciem Botoxu siedem pacjentek (70% badanej grupy) potwierdziło spełnienie ich oczekiwań stawianych tej formie leczenia. Ponadto pomimo inwazyjnego sposobu podawania toksyny botulinowej A większość pacjentek (80%) zarekomendowałyby tę formę leczenia innym chorym.

Dyskusja

Nietrzymanie moczu, niezależnie od postaci klinicznej w istotny sposób obniża jakość życia chorych pacjentów (ograniczenia w zakresie aktywności fizycznej, interakcji społecznych i zawodowych, uczucie wstydu), przy czym stwierdzono, że największy wpływ na ten spadek wywierają objawy nadreaktywności pęcherza moczowego i naglącego nietrzymania moczu [19].

Problematyka subiektywnej oceny jakości życia pacjentów cierpiących na określone schorzenia systematycznie pojawia się coraz częściej w rozważaniach dotyczących terapii chorób przewlekłych. Jest to podyktowane faktem, że zastępcze punkty końcowe (np. wysokość ciśnienia tętniczego krwi, poziom glikemii), czy nawet taki wykładnik jak długość życia, mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego stopnia zadowolenia pacjenta z wybranej opcji terapeutycznej (silne działania niepożądane leczenia, np. chemioterapii, mogą być przyczyną braku akceptacji ze strony pacjenta dla takiej formy leczenia).

W przypadku terapii nietrzymania moczu, skuteczności leczenia nie można ocenić w tak obiektywnych wykładnikach jak np. śmiertelność czy średnia długość życia. Użyteczność poszczególnych skal oceny jakości życia w przypadku NM w grupie kobiet została omówiona przez Kieresa i wsp., którzy porównali wyniki uzyskiwane z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w NM (m.in. Kinga, Gaudenza, UDI 6SF) z parametrami badania urodynamicznego, wykazując ich wysoką czułość w rozpoznawaniu schorzenia [20]. Okamura i wsp. w przeprowadzonych badaniach wykazali, że stopień nasilenia objawów klinicznych związanych z NM (ucieczki moczu, częstomocz, obecność parć naglących) wysoce koreluje z wynikami uzyskiwanymi w poszczególnych domenach kwestionariusza Kinga zarówno wśród kobiet, jak też

i mężczyzn [21]. Z tego względu zdecydowano o wykorzystaniu w/w formularza w celu subiektywnej oceny terapii z użyciem toksyny botulinowej. W chwili obecnej dopęcherzowe podanie toksyny botulinowej jest w Polsce postępowaniem niestandardowym, zarezerwowanym wyłącznie dla chorych, u których leczenie lekami antycholinergicznymi nie przynosi żadnej poprawy. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Schurch i wsp. u pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym wykazano zwiększenie maksymalnej pojemności cystometrycznej pęcherza moczowego (z 296 do 480ml, $p < 0,016$) oraz istotne obniżenie ciśnienia śródpecherzowego podczas mikcji (z 65 do 35cm słupa wody, $p < 0,016$) [22].

W przeprowadzonym przez nas badaniu zaobserwowaliśmy istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie pacjentek z nagłym nietrzymaniem moczu poddanych leczeniu Botoxem w przypadku większości domen kwestionariusza Kinga (za wyjątkiem oceny wpływu NM na ogólny stan zdrowia oraz na relacje społeczne).

Podobne wyniki uzyskali Kalsi i wsp., którzy w oparciu o dane z kwestionariuszy IIQ-7 oraz UDI-6 opisali poprawę jakości życia pacjentów z objawami naglącego nietrzymania moczu o charakterze idiopatycznym oraz neurogenym. W cytowanym badaniu grupa pacjentów z idiopatycznym NNM liczyła jedenaśtu chorych, zaś istotna statystycznie poprawa jakości życia po podaniu do mięśnia wypielacza pęcherza 200 jednostek toksyny botulinowej została odnotowana w okresie szesnastu tygodni od momentu iniekcji. Ponadto wykazali oni skuteczność powyższej terapii w przypadku, niebadanej przez autorów pracy, postaci neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego (w przebiegu stwardnienia rozsianego, po urazach rdzenia kręgowego), przy czym dawka terapeutyczna toksyny botulinowej w tej grupie chorych została zwiększona do 300 j.m. [23].

W wieloośrodkowym, długofalowym badaniu obserwacyjnym obejmującym grupę 81 chorych również potwierdzono skuteczność terapii z użyciem 200 jednostek botuliny w leczeniu idiopatycznej postaci NNM [24]. Autorzy wykorzystując kwestionariusze UDI-6 oraz IIQ zaobserwowali istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów, utrzymującą się przez okres nawet kilkunastu miesięcy po jednorazowym podaniu leku. W przypadku nawrotu objawów choroby ponownie wykonywano dopęcherzowe iniekcje toksyny botulinowej obserwując powrót efektu terapeutycznego. Należy jednak również odnotować, że działanie niepożądane polegające na konieczności przejściowego samocewnikowania się zaobserwowano aż u 43% pacjentów i niewątpliwie powyższa dolegliwość mogła obniżyć ocenę jakości życia po zastosowaniu leczenia toksyną botulinową w tej grupie chorych [24].

W przeprowadzonym przez nas badaniu jedna chora musiała korzystać przez 4 tygodnie z samodzielnego cewnikowania po mikcji w celu całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, niemniej zadeklarowała, że poleciłaby zastosowane u niej leczenie innym pacjentkom. W obrębie całej grupy kobiet cierpiących z powodu NNM pełną satysfakcję z leczenia potwierdziło 70% respondentek. Wynik ten jest zbliżony do danych opublikowanych przez Brubaker i wsp., którzy uzyskali deklarację poprawy stanu klinicznego od 60% kobiet (w cytowanym badaniu u 28 pacjentek wykonano iniekcje z 200 j.m. toksyny botulinowej) [25].

Jakość życia pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym po zastosowaniu toksyny botulinowej...

Wnioski

W oparciu o uzyskane wyniki badania obserwacyjnego należy stwierdzić, że leczenie z wykorzystaniem toksyny botulinowej w grupie chorych z nagłym nietrzymaniem moczu niereagującym na klasyczne leczenie antycholinergiczne, powoduje istotną poprawę jakości życia w okresie trzymiesięcznej obserwacji.

W celu dokładniejszej oceny skuteczności tej formy terapii prowadzone są dalsze, długofalowe obserwacje tych chorych, przy jednoczesnym sukcesywnym zwiększeniu badanej grupy.

Piśmiennictwo

1. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, [et al.]. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population based prevalence study. *BJU Int.* 2001, 87, 760-766.
2. Van Kerrebroeck P, Koldewijn E, Scherpenhuizen S, [et al.]. The morbidity due to lower urinary tract function in spinal cord injury patients. *Paraplegia.* 1993, 31, 320-329.
3. Bump R, McClish D. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 167, 1213-1218.
4. Jankiewicz K, Markwitz E, Adamiak A, [i wsp.]. Delayed positioning of multifilament tape (IVS transobturator tape) in treatment of stress urinary incontinence caused by the radiotherapy. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 819-823. Polish.
5. Vale J, Liu K, Whitfield H, [et al.]. Post-irradiation bladder dysfunction: muscle strip findings. *Urol Res.* 1994, 22, 51-55.
6. Wallace S, Roe B, Williams K, [et al.]. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, (1):CD001308.
7. Gupta S, Sathyan G, Mori T. New perspectives on the overactive bladder: pharmacokinetics and bioavailability. *Urology.* 2002, 60, Suppl 1, 78-81.
8. Steers W. Therapeutic strategies for urge urinary incontinence. *Steers, Drug discover today. Therapeutic Strategies.* 2004, 1, 267-273.
9. Wibberley A, Chen Z, Hu E, [et al.]. Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2003, 138, 757-766.
10. Andersson K, Chapple C, Wein A. The basis for drug treatment of the overactive bladder. *World J Urol.* 2001, 19, 294-298.
11. Schiavo G, Rossetto O, Santucci A, [et al.]. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem.* 1992, 267, 23479-23483.
12. Marvaud J, Raffestin S, Popoff M. Botulism: the agent, mode of action of the botulinum neurotoxins, forms of acquisition, treatment and prevention. *C R Biol.* 2002, 325, 863-878.
13. Bullens R, O'Hanlon G, Wagner E, [et al.]. Complex gangliosides at the neuromuscular junction are membrane receptors for autoantibodies and botulinum neurotoxin but re-dundant for normal synaptic function. *J Neurosci.* 2002, 22, 6876-6884.
14. Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science.* 1993, 260, 487-489.
15. Schiavo G, Santucci A, Dasgupta B, [et al.]. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett.* 1993, 335, 99-103.
16. Thesleff S, Molgo J, Tagerud S. Trophic interrelations at the neuromuscular junction as revealed by the use of botulinum neurotoxins. *J Physiol.* 1990, 84, 167-173.
17. Kuo H. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007, 178, 1359-1363.
18. Kelleher C, Cardozo L, Khullar V, [et al.]. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997, 104, 1374-1379.
19. Robinson D, Pearce K, Preisser J, [et al.]. Relationship between patient reports of urinary incontinence symptoms and quality of life measures. *Obstet Gynecol.* 1998, 91, 224-228.
20. Kieres P, Rokita W, Stanisławska M, [i wsp.]. Wartość diagnostyczna wybranych kwestionariuszy (UDI 6SF, Gaudenza, MESA, ICIQ-SF oraz King's Health Questionnaire) w rozpoznawaniu postaci klinicznych nietrzymania moczu u kobiet. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 338-341.
21. Okamura K, Usami T, Nagahama K, [et al.]. "Quality of life" assessment of urination in elderly Japanese men and women with some medical problems using International Prostate Symptom Score and King's Health Questionnaire. *Eur Urol.* 2002, 41, 411-419.
22. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, [et al.]. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000, 164, 692-697.
23. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, [et al.]. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol.* 2006, 49, 528-535.
24. Khan S, Kessler T, Apostolidis A, [et al.]. What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. *J Urol.* 2009, 181, 1773-1778.
25. Brubaker L, Richter H, Visco A, [et al.]. Pelvic Floor Disorders Network. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008, 180, 217-222.