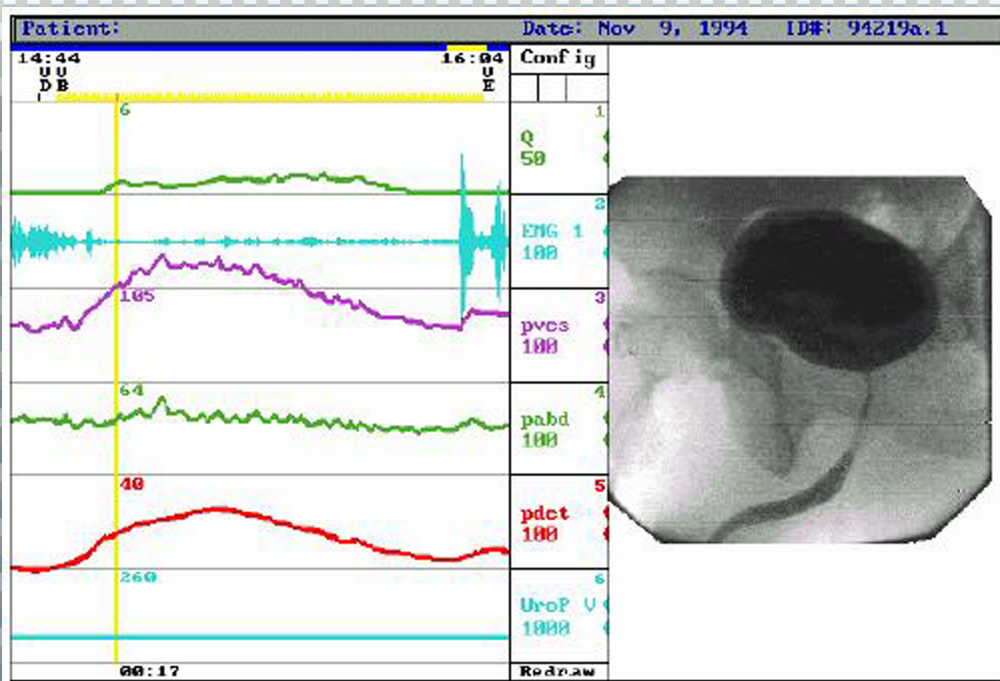




ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Κ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ

ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΥΣΤΗ



ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΚΤΟΕΤΩΝ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ - ΜΑΡΤΙΟΥ 2010

ΕΠΙΒΛΕΨΗ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΛΟΣ ΛΙΑΠΗΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΜΙΧΑΛΗΣ ΣΤΡΑΒΟΛΑΙΜΟΣ



ΑΘΗΝΑ 2010

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία είναι καρπός των φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών , της 4^{ης} σειράς του ακαδημαϊκού έτους 2009-2010, και πραγματεύεται την υπερλειτουργική κύστη με ιδιαίτερη έμφαση στην επιδημιολογία, διάγνωση, κλινική συμπτωματολογία, συμπεριφορική, και φαρμακευτική θεραπεία καθώς και επεμβατική αντιμετώπιση.

Η υπερδραστήρια κύστη αποτελεί συχνό και σοβαρό πρόβλημα και επηρεάζει μεγάλο αριθμό γυναικών, ευρέος ηλικιακού φάσματος με ποικίλες επιπτώσεις στην προσωπική και κοινωνική ζωή τους.

Για τη διεκπεραίωση της εργασίας οφείλουμε θερμές ευχαριστίες στον ειδικευόμενο κ. Μιχάλη Στραβόλαιμο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Άγγελο Λιάπη, που με την πολύτιμη καθοδήγησή τους διαμόρφωσαν το πλαίσιο εργασίας μας, αλλά και ξεχωριστά στον Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγητή κ. Γεώργιο Κρεατσά, που με τις εκπαιδευτικές του πρωτοβουλίες μας έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθούμε με ένα πιο εξειδικευμένο θέμα της Μαιευτικής και Γυναικολογίας.

Οι φοιτητές της 4^{ης} σειράς

Αθήνα, Φεβρουάριος 2010

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Κ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α' ΜΕΡΟΣ

**ΟΡΙΣΜΟΣ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Ορισμός και Ορολογία

- Ο σύγχρονος ορισμός
- Ιστορική αναδρομή
- Οι σχετικοί ορισμοί και ο όρος «σύνδρομο»
- Η εξέλιξη και η αποσαφήνιση της ορολογίας
- Συναφείς όροι

Επιδημιολογία και Στοιχεία Επιπολασμού

- Τα αναξιόπιστα στατιστικά έως το 2000
- Σύγχρονες μελέτες
- Η επίδραση της ηλικίας στον επιπολασμό
- Η επίδραση άλλων παραγόντων – Ο ρόλος της παχυσαρκίας

Κλινική Συμπτωματολογία

Διαγνωστική Προσέγγιση

- Γενικές αρχές διαγνωστικής προσέγγισης
- Διαφορική διάγνωση και ανάλυση της διαγνωστικής προσέγγισης
- Γενικά περί ουροδυναμικών εξετάσεων
- Τύποι ουροδυναμικών εξετάσεων

Βιβλιογραφία

Β' ΜΕΡΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ανατομία ουροδόχου κύστης

Ιστολογία και εμβρυολογία

Οι ουρητήρες και η ουροδόχος κύστη

- A) Ο ουρητήρας προωθεί τα ούρα από τη νεφρική πύελο προς την κύστη με περισταλτικά κύματα που εκκινούνται από ένα συγκύτιο από λεία μυϊκά κύτταρα
- B) Η ουροδόχος κύστη και οι σφιγκτήρες της νευρώνονται από συμπαθητικές, παρασυμπαθητικές και σωματικές νευρικές ίνες.
- Γ) Η πλήρωση της κύστης ενεργοποιεί τασεουποδοχείς που ξεκινούν το αντανakλαστικό της ούρησης, ένα νωτιαίο αντανakλαστικό τόξo το οποίο βρίσκεται υπό τον έλεγχο κέντρων του ανώτερου νευρικού συστήματος

Παθοφυσιολογία της υπερδραστήριας κύστης

- A) Ανώμαλη αίσθηση διούρησης στην υπερδραστήρια κύστη
- B) Αιτιολογία της υπερδραστήριας κύστης
- Γ) Ηλεκτρικές ιδιότητες του ασταθούς εξωστήρα
- Δ) Μορφολογικές αλλαγές του εξωστήρα
- E) Νευροπλαστικότητα
- ΣΤ) Μοριακή βάση της πλαστικότητας εξαιτίας του NGF

Η) Κεντρικός έλεγχος της κύστης σε φυσιολογικές γυναίκες και γυναίκες με ακράτεια

Υπερδραστήρια κύστη σε παθήσεις του νευρικού συστήματος

Το φύλο σε σχέση με την υπερδραστήρια κύστη

Βιβλιογραφία

Γ' ΜΕΡΟΣ

ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΥΣΤΗΣ

Ψυχοκοινωνική διάσταση

- ψυχολογική αιτιολογία στην εξωθητική αστάθεια
- ψυχιατρική συμπτωματολογία
- επίδραση υπερλειτουργικής κύστης στην ποιότητα ζωής

Συμπεριφορική-συντηρητική θεραπεία

- Ψυχοθεραπεία – Συμπεριφορικές παρεμβάσεις
- Εκπαίδευση κύστης
- Αλλαγή συνηθειών καθημερινής ζωής
- Ασκήσεις μυών πυελικού εδάφους
- Βιοπαλίνδρομος θεραπεία ή βιοανάδραση

Φαρμακευτική θεραπεία

- Εισαγωγή
- Φάρμακα που αναστέλλουν την υπερδραστικότητα του εξωστήρα μυ
 - ✓ Αντιχολινεργικά
 - ✓ Μυοχαλαρωτικά
 - ✓ Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
 - ✓ Αντικαταθλιπτικά
 - ✓ β-αδρενεργικοί αγωνιστές
 - ✓ α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
 - ✓ Αναστολείς προσταγλανδινών
- Φάρμακα που αυξάνουν την αντίσταση εξόδου των ούρων
 - ✓ α-αδρενεργικοί αγωνιστές
 - ✓ β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
 - ✓ Οιστρογόνα
- Φάρμακα που μειώνουν την παραγωγή ούρων:
 - ✓ Ανάλογα αντιδιουρητικής ορμόνης
- Φάρμακα που αυξάνουν τη χωρητικότητα της κύστης με τη μείωση της κεντρομόλου αισθητικής πλήρωσης
 - ✓ Βαλλινοειδή

Βιβλιογραφία

Δ' ΜΕΡΟΣ

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΥΣΤΗΣ

Εισαγωγή

Τεχνικές Ελάχιστης Επεμβατικότητας

- Διακυστική έγχυση του πυελικού πλέγματος με υγρή φαινόλη
- Καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης
- Θεραπεία μέσω ηλεκτροδιέγερσης (Neuromodulation)
- Ενδομυϊκή έγχυση τοξίνης Botulinum στον εξωστήρα

➤ Ενδοκυστική έγχυση Vanilloids (Καψαΐσίνη, Ρεσινιφερατοξίνη)

➤ **Βιβλιογραφία**

Χειρουργική Θεραπεία

➤ Τεχνικές μεγέθυνσης της ουροδόχου κύστης

○ Μυεκτομία του εξωστήρα

○ Ειλεοκυστεοπλαστική κατά clam

➤ Δημιουργία ορθότοπης ή ετερότοπης νεοκύστης

➤ Εκτροπή της ούρησης

➤ Επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης στην παιδική ηλικία

➤ **Βιβλιογραφία**

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Α' ΜΕΡΟΣ

Καψάλα Ζωή
Κόλα Βασίλης
Κοντιζάς Ιωάννης
Κουσαθανά Φωτεινή
Κουσούλης Αντώνης
Κούτουλας Αθανάσιος
Μπαμπινιώτη Φλώρα

Β' ΜΕΡΟΣ

Κιτρομίλης Ανδρέας
Κουτσιουμάρης Βασίλειος
Κρητικός Ευάγγελος
Χαραμή Ελένη

Γ' ΜΕΡΟΣ

Κεφαλογιάννη Θηρεσία
Κόκκαλη Αναστασία
Κοκοσιούλη Δέσποινα-Γεωργία
Κόλλια Χριστίνα
Κόνσολα Θεοδοσία
Τσάμπαλας Δημήτρης

Δ' ΜΕΡΟΣ

Κουσκούνη Ευαγγελία
Κουλούρη Αγγελική
Κουρουπάκης Παναγιώτης
Κολλάρας Βασίλειος
Κουτσιανάς Κων/νος
Κρασαδάκης Χρήστος

ΕΠΙΒΛΕΨΗ

Λιάπης Άγγελος

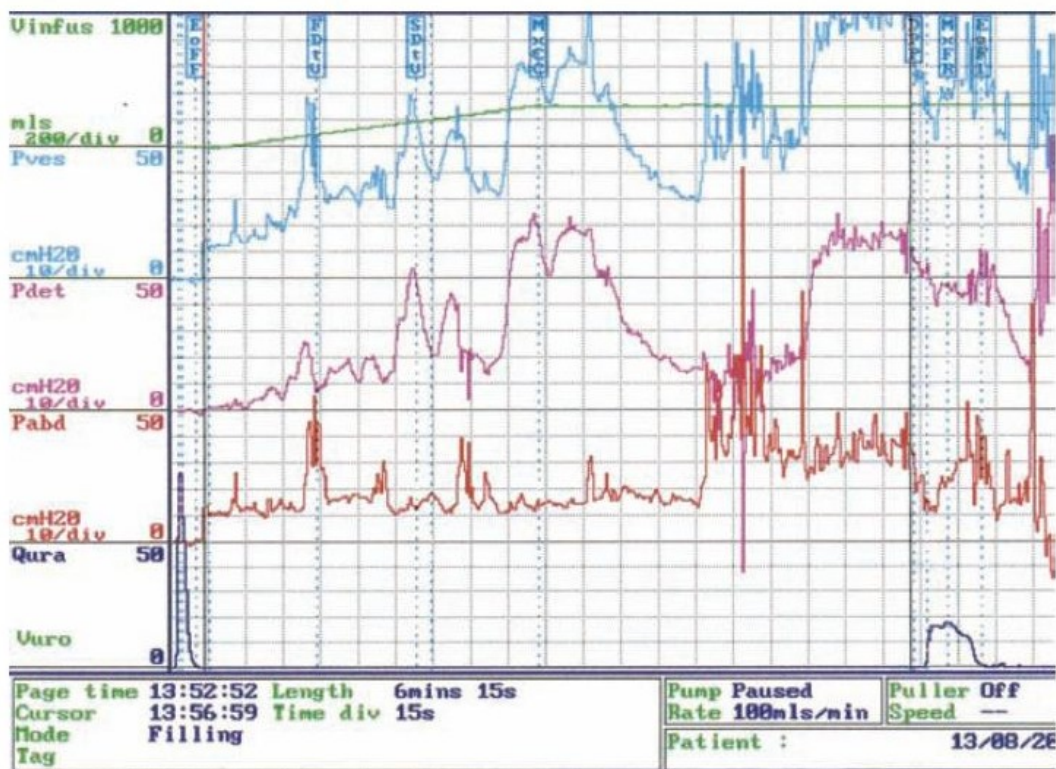
Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Στραβόλαιμος Μιχάλης

Ειδικευόμενος Ιατρός Β' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΜΕΡΟΣ Α'

Ορισμός και Ορολογία Επιδημιολογία και Στοιχεία Επιπολασμού Κλινική Συμπτωματολογία Διαγνωστική προσέγγιση



Κουσούλης Αντώνης
Καψάλα Ζωή
Κόλα Βασίλης
Κοντιζάς Ιωάννης
Κουσαθανά Φωτεινή
Κούτουλας Αθανάσιος
Μπαμπινιώτη Φλώρα

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Ο σύγχρονος ορισμός

Σήμερα, ο διεθνώς αναγνωρισμένος όρος είναι το «overactive bladder», ο οποίος στα ελληνικά αποδόθηκε ως «υπερλειτουργική κύστη» ή ως τον ισοδύναμο όρο «υπερδραστήρια κύστη». Η ICS (International Continence Society) αναγνωρίζει πλέον την *υπερλειτουργική κύστη* (overactive bladder) ως ένα «συμπτωματικό σύνδρομο υποδηλωτικό δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος». Πιο συγκεκριμένα, ορίζεται ως «έπειξη προς ούρηση (urgency), με ή χωρίς επιτακτικού τύπου ακράτεια (urge incontinence), συνήθως μαζί με συχνουρία (frequency) και νυχτουρία (nocturia)», εφόσον έχει αποκλειστεί η παρουσία λοίμωξης ή άλλης παθολογίας. Ο ορισμός αυτός της ICS δε διαμορφώθηκε νωρίτερα από τον Ιανουάριο του 2001 και δεν έτυχε αναγνώρισης και αποδοχής μέχρι το Σεπτέμβριο του ίδιου έτους. Συνεπώς, η συλλογή και επεξεργασία των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της υπερδραστήριας κύστης παρεμποδίστηκαν κατά κάποιο τρόπο λόγω της ύπαρξης διαφορετικών ορισμών της κατάστασης αυτής, που χρησιμοποιούνταν από τον εκάστοτε ερευνητή. Όπως αναμενόταν, οι περισσότερες ανακοινώσεις που πραγματοποιήθηκαν πριν το 2000 περιέγραφαν μάλλον τα χαρακτηριστικά της ακράτειας παρά την ίδια την υπερλειτουργική κύστη και επιπλέον, οι εκτιμήσεις της επίπτωσης του συνδρόμου παρουσίαζαν σημαντική διακύμανση από έρευνα σε έρευνα.¹

Ιστορική αναδρομή

Η αντίληψη ότι οι συστολές της ασταθούς κύστης ευθύνονται για την ακράτεια ούρων δεν είναι πρόσφατη. Από τις πρώτες αναφορές στην παθολογία της ουροδόχου κύστης είναι και αυτή του Ιπποκράτη (460 π.Χ.), ο οποίος, εικάζεται ότι, με τη φράση «*ασυνείδητη απώλεια μεγάλης ποσότητας ούρων*» αναφερόταν στην ακράτεια ούρων. Περιέγραψε, ακόμη, δύο τύπους ακράτειας ούρων: την άφθονη και την περιορισμένη με τη μορφή λίγων σταγόνων, πιθανώς αναφερόμενος στη νευρογενή κύστη και την ακράτεια εξ υπερπληρώσεως αντίστοιχα.² Στον 20^ο αιώνα, ο Dudley (1905) περιέγραψε ασθενείς με «ενεργό ακράτεια» που αποδόθηκε σε συστολές του εξωστήρα, ο Lappenen (1962) έκανε αναφορά για συστολές ασταθούς κύστης σε άνδρες μετά από προστατεκτομή και ο Hodgkinson (1963) περιέγραψε τη διαταραγμένη συνέργεια του εξωστήρα (detrusor dyssynergia) σε γυναίκες με συμπτώματα έπειξης και επιτακτικού τύπου ακράτειας. Ο όρος ασταθής κύστη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Bates (1971). Σε προηγούμενες αναφορές, χρησιμοποιούνταν συνήθως οι όροι μη καταστέλλομενη (uninhibited), συστολική (systolic), υπερτονική (hypertonic), υπερσυστελλόμενη (hypercontractile), ευερέθιστη (irritable), αυτόματη (automatic) και σπαστική (spastic).³

Η ICS το 1981 αποδέχθηκε τη χρήση των όρων ασταθής κύστη, ασταθής εξωστήρας και αστάθεια του εξωστήρα αλλά και υπεραντιδραστικότητα του εξωστήρα (σε ασθενείς με αποδεδειγμένη νευροπάθεια).

Με την εξέλιξη των ουροδυναμικών μελετών, οι ασταθείς συστολές μπορούν να καταδειχτούν και με τον τρόπο αυτό, η ασταθής κύστη κατέστη μία αυτοτελής κλινική οντότητα. Στην πρώτη αναφορά της ICS σχετικά με την ορολογία (ICS, 1976) γνωστοποιήθηκε ότι «η παρουσία συστολών μεγαλύτερων από 15 cm H₂O υποδηλώνουν ξεκάθαρα μη καταστέλλομενες συστολές του εξωστήρα, όταν ζητηθεί από τον ασθενή να αναστείλει την ούρηση. Ωστόσο, είναι αμφισβητήσιμο αν πρόκειται για μία μορφή ασταθούς κύστης, εφόσον η χαμηλή ενδοτικότητα μπορεί να

οφείλεται σε μικρής χωρητικότητας υπερευαίσθητες κύστες (για παράδειγμα μετακτινική κυστίτιδα) ή σε τεχνικό λάθος (artifact) λόγω ταχείας πλήρωσης της κύστης κατά την κυστεομανομετρία.³

Οι σχετικοί ορισμοί και ο όρος «σύνδρομο»

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η υπερδραστήρια κύστη ταξινομείται πλέον από την ICS ως συμπτωματικό σύνδρομο ενδεικτικό δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (άλλες μορφές διαταραχής του ελέγχου της ουροδόχου κύστης θα αναφερθούν παρακάτω). Η συνεχώς αυξανόμενη συζήτηση και αντιπαράθεση όσον αφορά τη σχετική ορολογία συνετέλεσε στη σύσταση μίας υποεπιτροπής με αντικείμενο τον ορισμό της συγκεκριμένης παθολογίας, γεγονός που κοινοποιήθηκε στη συνεδρίαση της ICS το 1999. Οι επόμενες συνεδριάσεις διεξήχθησαν στην ετήσια συνάντηση της ICS τον Αύγουστο του 2000 καθώς και σε διήμερη διάσκεψη της επιτροπής στο Λονδίνο τον Ιανουάριο του 2001. Χάριν της τελευταίας διαμορφώθηκε ένα επίσημο και αποδεκτό προσχέδιο, το οποίο, στη συνέχεια, παρουσιάστηκε αφενός μεν στην ολομέλεια της ICS μέσω της ιστοσελίδας της ICS, αφετέρου δε στη συνάντηση της ICS το Σεπτέμβριο του 2001. Ελάχιστες αλλαγές πραγματοποιήθηκαν σε αυτό το σημείο και το σχετικό έγγραφο αναγνωρίστηκε επίσημα μετά από ένα επιπλέον δίμηνο ανακοινώσεων στην ιστοσελίδα της ICS. Ειδικότερα, ως υπερλειτουργική κύστη ορίζεται σήμερα η έπειξη προς ούρηση με ή χωρίς επιτακτικού τύπου ακράτεια, συνήθως μαζί με συχνουρία και νυχτουρία.¹

Ως **έπειξη** νοείται η αιφνίδια και επιτακτική ανάγκη για ούρηση με ελάχιστη ή καθόλου δυνατότητα για αναστολή της.⁴ Από την άλλη, θεωρούμε ότι ένα άτομο έχει **συχνουρία** όταν ουρεί περισσότερες από 8 φορές τη μέρα, ενώ ως **νυχτουρία** αναφέρεται η ανάγκη για ούρηση που αφυπνίζει τον ασθενή κατά τη διάρκεια της νύχτας (εμφανίζεται συνηθέστερα στους ηλικιωμένους). Σε φυσιολογικές περιπτώσεις, θα μπορούσε να οφείλεται σε υπερβολική πρόσληψη υγρών πριν τη νυχτερινή κατάκλιση (απαντάται σε νεαρές ηλικίες). Σε παθολογικές περιπτώσεις, όμως, μπορεί να οφείλεται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ουρολοίμωξη, ακράτεια ούρων, διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια, διάμεση κυστίτιδα, υπερπαραθυρεοειδισμό, υπνική άπνοια και στους άνδρες σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη ή σε καρκίνο του προστάτη. Τέλος, ως **ακράτεια ούρων** ορίζεται κάθε ακούσια απώλεια ούρων. Πρόκειται για μία κοινή και βασανιστική πάθηση που είναι δυνατό να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα της ζωής του ατόμου. Σχεδόν πάντοτε η ακράτεια ούρων οφείλεται σε μία υποκείμενη θεραπεύσιμη παθολογία. Ωστόσο, αμφιβολίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με τη χρήση του όρου *overactive bladder* καθώς τα παραπάνω συμπτώματα είναι δυνατό να επικαλύπτονται από τις εκδηλώσεις άλλων παθήσεων της ουροδόχου κύστης περιλαμβανομένης της διάμεσης κυστίτιδας ή ακόμη και σπάνιων όγκων της ουροδόχου κύστης.⁵

Στο επίσημο έγγραφο, η πάθηση αυτή αναφέρεται ως **σύνδρομο υπερδραστήριας κύστης**. Συνώνυμά της αποτελούν οι ακόλουθοι όροι: **σύνδρομο έπειξης και σύνδρομο έπειξης – συχνότητας**. Τα παραπάνω προκύπτουν από το χωρίο που ακολουθεί: «Τα σύνδρομα περιγράφουν ένα σταθερό, ή μη, συνδυασμό συμπτωμάτων. Ωστόσο, ο όρος «σύνδρομο» δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σαφής διάγνωση. Η χρήση του προαναφερθέντος όρου μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο στην περίπτωση που υπάρχει τουλάχιστον ένα ακόμη σύμπτωμα εκτός του ενός που χρησιμοποιείται προκειμένου να περιγραφεί το σύνδρομο. Στις επιστημονικές ανακοινώσεις είναι σημαντικό να επισημαίνεται εκτός του αριθμού των ατόμων που εμφανίζουν το σύνδρομο και η επίπτωση των μεμονωμένων συμπτωμάτων στο πλαίσιο

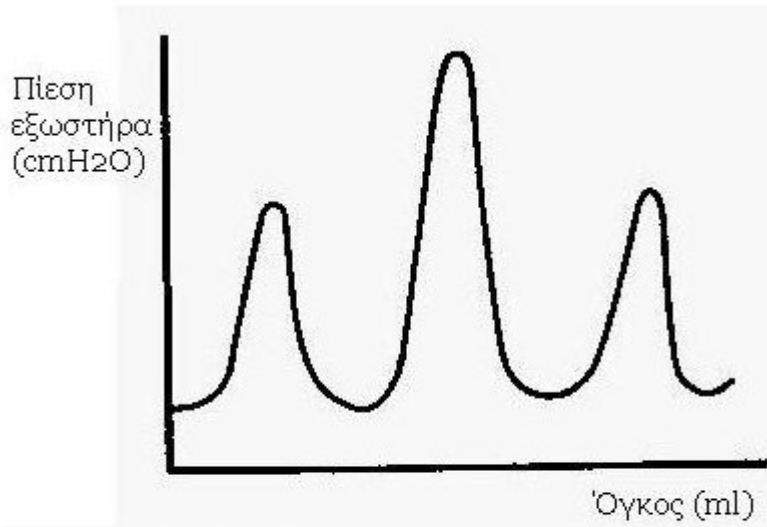
του συνδρόμου. [...] Τα σύνδρομα που περιγράφονται είναι λειτουργικές ανωμαλίες για τις οποίες είναι δύσκολο να καθοριστεί μία ακριβής αιτία. Θεωρείται ως δεδομένο ότι με τον έλεγχο ρουτίνας (λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και άλλες κατάλληλες εξετάσεις) έχουν αποκλειστεί προφανείς τοπικές παθολογίες όπως λοιμώξεις, νεοπλασίες, μεταβολικές ή ορμονικές διαταραχές.» Στο έγγραφο αυτό συμπληρώνεται ότι οι συνδυασμοί συμπτωμάτων που απαιτούνται για τη χρήση του όρου «σύνδρομο» υποδηλώνουν υπερλειτουργία του εξωστήρα μυός (που ορίζεται ως συροδυναμικά καταδεικνυόμενες ακούσιες συστολές της συροδόχου κύστης) αν και μπορεί να οφείλονται σε άλλους τύπους συρηθροκυστικής δυσλειτουργίας. Στο έγγραφο δηλώνεται εκ νέου ότι οι όροι αυτοί είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν μόνο εφόσον είναι αποδεδειγμένο ότι δεν υπάρχει λοίμωξη ή άλλη εμφανής παθολογία. Στο ίδιο κείμενο αναφέρεται ότι η υπερλειτουργική κύστη είναι μία εμπειρική διάγνωση, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση για τη αρχική αντιμετώπιση μετά τον προσδιορισμό των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, των ευρημάτων από την κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο καθώς και άλλους ενδεδειγμένους – για τη συγκεκριμένη περίπτωση – ελέγχους. Οι ορισμοί και οι περιγραφές επρόκειτο να επαναπροσδιορίσουν ή και να αναβαθμίσουν τους αντίστοιχους που χρησιμοποιούνταν σε προηγούμενες αναφορές της ICS στην ορολογία.⁴

Η εξέλιξη και η αποσαφήνιση της ορολογίας

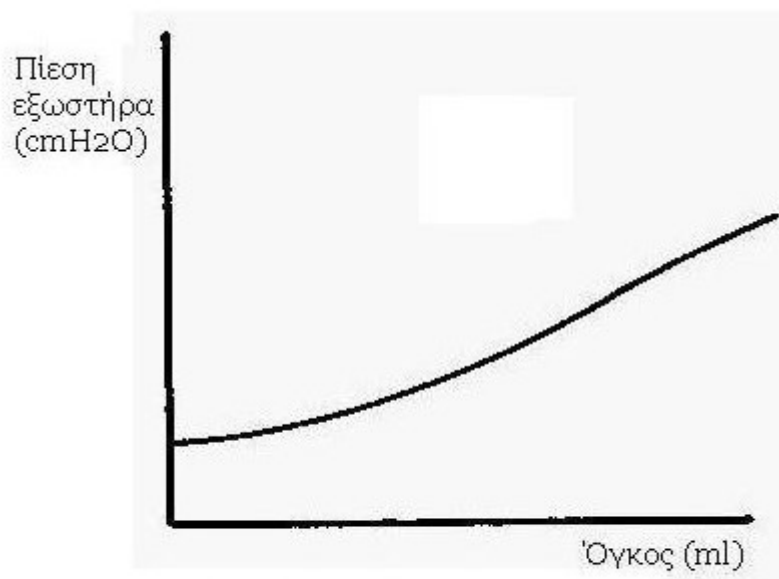
Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι παρόλο που η χρήση του όρου υπερδραστήρια κύστη προκάλεσε αναστάτωση και διαφωνίες στους κόλπους της επιστημονικής κοινότητας, ο όρος αυτός δεν είχε στην πραγματικότητα οριστεί ή περιγραφεί ποτέ από την ICS σε παλαιότερες αναφορές. Ο όρος *υπερλειτουργία του εξωστήρα* (overactive detrusor function), που συχνά αναφέρεται πιο σύντομα ως *υπερδραστήριος εξωστήρας* (overactive detrusor), κάνει την εμφάνισή του και υποδηλώνει την κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ακούσιες (αυτόματες ή επαγόμενες,¹ αλλά σίγουρα αδύνατες να κατασταλούν πλήρως από τον ασθενή) συστολές του εξωστήρα μυός κατά τη διάρκεια της φάσης πλήρωσης της κυστεομανομετρίας. Στην περίπτωση που πρόκειται για ακούσιες επαγόμενες συστολές, αυτές πιθανώς οφείλονται σε ταχεία πλήρωση, μεταβολή της στάσης του σώματος, βήχα, βάδιση, άλματα ή άλλες γενεσιουργές των ακούσιων συστολών διαδικασίες και κινήσεις.⁶

Στη συνέχεια, ο ανωτέρω όρος ταξινομήθηκε σε *υπεραντιδραστικότητα του εξωστήρα μυός* (detrusor hyperreflexia), η οποία οφείλεται σε νευρολογική πάθηση και σε *ασταθή εξωστήρα μυ* (unstable detrusor) που οφείλεται σε μη νευρογενή αίτια.¹ Ως *υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα* ορίζεται η υπερλειτουργία εξαιτίας διαταραχής των μηχανισμών νευρικού ελέγχου. Ο όρος αυτός επιβάλλεται να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που υπάρχουν αντικειμενικά στοιχεία ενδεικτικά σχετικής νευρολογικής διαταραχής. Η χρήση αόριστων εννοιών όπως υπερτονική, συστολική, μη καταστέλλόμενη, σπαστική ή αυτόματη πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγεται. Από την άλλη, *ασταθής εξωστήρας* καλείται αυτός που συστέλλεται είτε αυτόματα είτε επαγόμενα κατά τη φάση πλήρωσης της κυστεομανομετρίας ενόσω ο ασθενής προσπαθεί να καταστείλει την ούρηση. Οι συστολές του ασταθούς εξωστήρα ενδέχεται να είναι ασυμπτωματικές ή να ερμηνεύονται ως φυσιολογική πρόθεση προς κένωση. Η παρουσία των συστολών αυτών δεν υποδηλώνει απαραίτητα την παρουσία νευρολογικής διαταραχής. Οι ασταθείς συστολές παρουσιάζουν συνήθως φασικό πρότυπο (**Εικ.1**). Μία σταδιακή αύξηση της πίεσης του εξωστήρα χωρίς μετέπειτα ελάττωσή της θεωρείται ως μεταβολή της ενδοτικότητας (**Εικ.2**).³ Η δεύτερη από τις δύο έννοιες (ασταθής

εξωστήρας μυς) χρησιμοποιείτο εναλλακτικά του όρου *ιδιοπαθής αστάθεια του εξωστήρα* (idiopathic detrusor instability), ενώ ο όρος *υπερδραστήρια κύστη* εναλλακτικά του όρου *υπερλειτουργία του εξωστήρα* μύος και *υπερδραστήριος εξωστήρας* (παρόλο που καθίσταται σαφές ότι αυτή δεν ήταν ποτέ η πρόθεση της αρμόδιας για την ορολογία επιτροπής της ICS όπως και άλλων παραπλήσιων επιτροπών).



Εικ.1: Ασταθείς συστολές με φασικό πρότυπο.
ΠΗΓΗ: Freeman R. & Malvern J., 1989.



Εικ.2: Αύξηση στην πίεση του εξωστήρα.
ΠΗΓΗ: Freeman R. & Malvern J., 1989.

Κατά συνέπεια, η *υπερλειτουργία του εξωστήρα* και οι όροι που σωστά ή λανθασμένα έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί (υπερδραστήριος εξωστήρας, υπερλειτουργία του εξωστήρα και υπερδραστήρια κύστη) είναι όλοι βασισμένοι στην ουροδυναμική και περιγράφουν ανωμαλίες της λειτουργίας του εξωστήρα κατά τη διάρκεια της κυστεομανομετρίας πλήρωσης. Κατά τη λογική αυτή, ήταν απαραίτητη μία ουροδυναμική μελέτη προκειμένου να τεθεί μία οριστική διάγνωση. Οι Abrams και Wein και συν. αναγνώρισαν τη δυσκολία της χρησιμοποίησης ενός συχνά

απαντώμενου όρου ο οποίος θα μπορούσε να προσδιοριστεί μόνο μετά από μία πολύπλοκη μελέτη. Υποστήριζαν, ακόμη, ότι πολλοί ασθενείς ήταν δυνατό να αντιμετωπιστούν αρχικά με αναστρέψιμη συντηρητική θεραπεία μετά από μία βραχεία εκτίμηση και επιπλέον, ότι οι επαγγελματίες πρωτοβάθμιας φροντίδας της υγείας θα μπορούσαν και θα έπρεπε να επικεντρώνονται περισσότερο στην αρχική αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών. Ισχυρίζονταν, επίσης, πως η υπερδραστήρια κύστη, ένας πολύ προσφιλής όρος τόσο για τους ιατρούς όσο και για τους ασθενείς, ήταν δυνατό να χρησιμοποιείται ως διάγνωση βασισμένη σε συμπτώματα και να επαρκεί για την αρχική αντιμετώπιση σε πολλές περιπτώσεις. Τέλος, πρότειναν τη διατήρηση του όρου υπερλειτουργία του εξωστήρα ή υπερδραστήριος εξωστήρας ως βασισμένου στην ουροδυναμική ορισμού που περιγράφει ένα συγκεκριμένο τύπο δυσλειτουργίας του εξωστήρα κατά τη διάρκεια της κυστεομανομετρίας πλήρωσης. Ζωηρές συζητήσεις αναφορικά με την ορολογία αυτή προέκυψαν μετά το συνέδριο με τίτλο «Η Υπερδραστήρια Κύστη: Από τη βασική γνώση στην κλινική αντιμετώπιση» στο οποίο

κατείχαν την προεδρεία οι Abrams και Wein. Ακολούθησε περαιτέρω αλληλογραφία σχετικά με αυτό το θέμα, η οποία τελικά συνετέλεσε στη διαμόρφωση της υπερλειτουργικής κύστης ως αναγνωρισμένο σύμπλεγμα συμπτωμάτων.⁴

Πίνακας 1: Η τροποποίηση της ορολογίας

Παλαιότερος όρος	Νέος όρος
Υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα (<i>Detrusor hyperreflexia</i>)	Νευρογενής υπερδραστηριότητα του εξωστήρα (<i>Neurogenic detrusor overactivity</i>)
Αστάθεια του εξωστήρα (<i>Detrusor instability</i>)	Ιδιοπαθής υπερδραστηριότητα του εξωστήρα (<i>Idiopathic detrusor overactivity</i>)
Κινητική έπειξη (<i>Motor urgency</i>)	Εγκαταλείφθηκε
Αισθητηριακή έπειξη (<i>Sensory urgency</i>)	Εγκαταλείφθηκε
Κινητική επιτακτικού τύπου ακράτεια (<i>Motor urge incontinence</i>)	Ακράτεια από υπερδραστηριότητα του εξωστήρα με έπειξη (<i>Detrusor overactivity incontinence with urgency</i>)
Αντανακλαστική ακράτεια (<i>Reflex incontinence</i>)	Ακράτεια από υπερδραστηριότητα του εξωστήρα χωρίς αισθητικότητα (<i>Detrusor overactivity incontinence without sensation</i>)

ΠΗΓΗ: ICS

Ωστόσο, οι Artibani, Wein και συν. έχουν υπογραμμίσει μερικά από τα προβλήματα που αποδίδονται στη χρήση ενός μεμονωμένου ορισμού - που βασίζεται στην ουροδυναμική - για την υπερδραστήρια κύστη: (α) η κυστεομανομετρία είναι μία εκτεταμένη δοκιμασία που απαιτεί εφαρμογή και εκτίμηση από εκπαιδευμένους και κατάλληλα κατηρτισμένους επαγγελματίες υγείας, (β) εξαιτίας της αυξημένης παγκόσμιας επίπτωσης της υπερλειτουργικής κύστης, δεν είναι ούτε αναγκαίο ούτε οικονομικά εφικτό να εκτιμηθεί αυτή αρχικά για κάθε ασθενή από ειδικούς χρησιμοποιώντας την κυστεομανομετρία, (γ) η ευαισθησία κατά τον προσδιορισμό των ακούσιων συστολών του εξωστήρα σε ασθενείς με συμπτώματα υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης ποικίλλει σημαντικά και ανάλογα με τον τύπο της εκάστοτε

μελέτης, (δ) περισσότεροι από το 60% των υγιών εθελοντών παρουσιάζουν ακούσιες συστολές του εξωστήρα κατά τη διάρκεια της περιπατητικής ουροδυναμικής και (ε) όταν πραγματοποιείται μακροπρόθεσμη περιπατητική παρακολούθηση, τα περισσότερα στοιχεία που αφορούν την κυστεομανομετρία και είναι ενδεικτικά χαμηλής ενδοτικότητας μετατρέπονται σε φασικές ακούσιες συστολές του εξωστήρα.⁴

Όλες αυτές οι σκέψεις υπαγόρευσαν στην υποεπιτροπή της ICS να τροποποιήσει έναν αριθμό όρων (**Πίνακας 1**). Οι όροι υπεραντιδραστικότητα του εξωστήρα καθώς και αστάθεια του εξωστήρα περιορίστηκαν από τους αντίστοιχούς τους, νευρογενής υπερλειτουργία του εξωστήρα και ιδιοπαθής υπερλειτουργία του εξωστήρα. Οι δύο παλαιότεροι προαναφερθέντες όροι χρησιμοποιούνταν πριν την πρώτη αναφορά της ICS το 1976. Η πρόσφατη υποεπιτροπή της ICS προέβη στον περιορισμό και αντικατάσταση των όρων αυτών στηριζόμενη στη σκέψη ότι αυτοί στερούνται κάθε λογικής και σημασίας και συνεπώς θα έπρεπε να εγκαταλειφθούν προς υιοθέτηση άλλων πιο περιγραφικών και ευκόλως κατανοητών. Επιπροσθέτως, το εύρος της νευρολογικής εξέτασης και έρευνας ποικίλλει στην κλινική και ερευνητική πράξη και επιπλέον, είναι πιθανό μετά από μία πιο πλήρη νευρολογική εκτίμηση να αυξηθεί η αναλογία των ασθενών που υπάγονται στην ομάδα της νευρογενούς σε σχέση με την ομάδα της ιδιοπαθούς υπερδραστηριότητας. Τέλος, οι όροι κινητική και αισθητηριακή έπειξη έχουν εγκαταλειφθεί τελείως και δεν έχουν αντικατασταθεί από νεότερους.

Συναφείς όροι

Σημαντικό είναι να γίνει έστω και μία σύντομη αναφορά όχι μόνο στο σύνδρομο της υπερλειτουργικής κύστης, αλλά και στις άλλες παθήσεις που ταξινομούνται μαζί με αυτή ως διαταραχές ελέγχου της ουροδόχου κύστης.⁷

- Ακράτεια ούρων από προσπάθεια (Stress Urinary Incontinence). Η ακράτεια ούρων από προσπάθεια συνήθως εμφανίζεται όταν οι μυς πέριξ της ουρήθρας (οι οποίοι συγκρατούν τα ούρα εντός της κύστης) είναι αδύναμοι. Σαν αποτέλεσμα, ακόμη και μία μικρή αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι ικανή να προκαλέσει απώλεια μικρής ποσότητας ούρων. Συνήθως σχετίζεται με βήχα, παταμό, γέλιο, άσκηση ή άρση βαρέων αντικειμένων. Δε συνοδεύεται όμως από την έπειξη που χαρακτηρίζει την υπερδραστήρια κύστη. Απαντάται σε γυναίκες μετά την κύηση ή την εμμηνοπαυση αλλά και σε άνδρες μετά χειρουργική πράξη στον προστάτη.

- Μικτή ακράτεια ούρων (Mixed Urinary Incontinence). Η μικτή ακράτεια ούρων αναφέρεται σε συνδυασμό συμπτωμάτων της ακράτειας από προσπάθεια και της ακράτειας επιτακτικού τύπου. Απαντάται συχνότερα σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας.

- Ακράτεια ούρων από υπερπλήρωση (Overflow Urinary Incontinence). Ακράτεια ούρων εξ υπερχειλίσεως οφείλεται, όπως μαρτυρά και το όνομά της, σε υπερπλήρωση της ουροδόχου κύστης. Χαρακτηρίζεται από απώλεια μικρής ποσότητας ούρων ή από συμπτώματα ακράτειας ούρων από προσπάθεια ή ακράτειας επιτακτικού τύπου.

- Άλλες διαταραχές της ουροδόχου κύστης. Μία ουρολοίμωξη είναι λοίμωξη σε οποιοδήποτε, σε συνδυασμό τους ή σε όλα τα τμήματα του ουροποιητικού συστήματος. Συνήθως χαρακτηρίζεται από συμπτώματα παρόμοια με αυτά της υπερδραστήριας κύστης, περιλαμβανομένης της συχνουρίας. Ωστόσο, παθογνωμονικό της ουρολοίμωξης σύμπτωμα είναι το αίσθημα καύσου κατά την ούρηση.⁸ Οι

ουρολοιμώξεις μαζί με έναν αριθμό νευρολογικών παθήσεων (νόσος του Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), με τη λήψη φαρμάκων (διουρητικά, οπιοειδή, φαινοθειαζίδες) ή αλκοόλ, την ακράτεια από προσπάθεια και την καλοήγη υπερτροφία του προστάτη στους άνδρες αποτελούν μερικά από τα σημαντικότερα και συχνότερα αίτια της υπερδραστήριας κύστης⁷.

Γίνεται, λοιπόν, σαφές από τα παραπάνω ότι πρόκειται για μία αρκετά συχνή πάθηση που προσβάλλει άνδρες και γυναίκες⁵ και που, ωστόσο, δυσκόλεψε σημαντικά την επιστημονική κοινότητα στην προσπάθειά της να προσδιορίσει τον ακριβή ορισμό της. Βαρύνουσας σημασίας είναι η ενημέρωση του κοινού καθώς και των επαγγελματιών υγείας σχετικά με το σύνδρομο της υπερλειτουργικής κύστης καθώς οι περισσότεροι ασθενείς αγνοούν την κατάσταση αυτή και αποδίδουν συχνά τα συμπτώματα στη λήψη υγρών, το ψύχος, την ηλικία ή σε παθήσεις του προστάτη, ενώ πάλι άλλοι διστάζουν οι ντρέπονται να αποκαλύψουν το πρόβλημά τους.⁹ Πρέπει να διασαφηνιστεί, επομένως, ότι σε καμία περίπτωση η προαναφερθείσα κλινική εικόνα δεν είναι φυσιολογική και είναι απαραίτητη η εκτίμηση και αντιμετώπιση (η οποία είναι εφικτή, αντίθετα από ό,τι αρκετές φορές θεωρούν οι ίδιοι οι ασθενείς) από επαγγελματίες υγείας κατάλληλα καταρτισμένους επιστήμονες.⁷

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ

Οι στατιστικές εκτιμήσεις για την επιδημιολογία της υπερλειτουργικής κύστης είναι σήμερα αρκετά ακριβείς και βελτιωμένες σε σχέση με το παρελθόν, αφού υπάρχουν επαρκή στοιχεία, τόσο από την Ευρώπη, όσο και από τις ΗΠΑ. Έχουν διεξαχθεί πολλαπλές έρευνες που αναζητούν τον ακριβή επιπολασμό της κατάστασης και η αναφορά στις σημαντικότερες από αυτές οδηγεί σε χρήσιμα συμπεράσματα.

Τα αναξιόπιστα στατιστικά έως το 2000

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μέχρι και το 2000, η μελέτη των ατόμων με υπερδραστήρια κύστη ήταν δύσκολη και δεν υπήρχαν αξιόπιστα αριθμητικά δεδομένα. Ο επιπολασμός της κατάστασης αναφερόταν ανάμεσα στο 3%-43%, υψηλότερος στις γυναίκες και αυξανόμενος με την ηλικία¹⁰, ενώ από ποικίλες πηγές η συχνότητα της αστάθειας του εξωστήρα κυμαινόταν μεταξύ 30-50%³. Σε μία μεταανάλυση που κάλυψε 48 επιδημιολογικές μελέτες από το 1954 έως και το 1995 παρατηρήθηκε εξαιρετική ποικιλία και μεγάλες διαφορές στα δεδομένα¹¹, ενώ τα ίδια προβλήματα κατέδειξε και μελέτη από την Πενσυλβάνια των ΗΠΑ, που επεσήμανε ότι πριν τον επίσημο ορισμό (το 2001 από την International Continence Society) δεν ήταν σαφές στις μελέτες ποιοι ασθενείς πρέπει να καταταχθούν υπό την έννοια της «υπερδραστήριας κύστης»¹².

Όσες έρευνες διεξάγονταν πριν από τον 21^ο αιώνα αναφέρονταν βασικά στην επιτακτική ακράτεια και τα αποτελέσματά τους δε θεωρούνται αξιόπιστα σήμερα/ Ενδεικτικά: (α) σε μελέτη του 1980, από τις ΗΠΑ, τα ποσοστά μοιάζουν πολύ υψηλά για τα σημερινά δεδομένα (Πίνακας 2).¹³

Πίνακας 2 (ΗΠΑ)

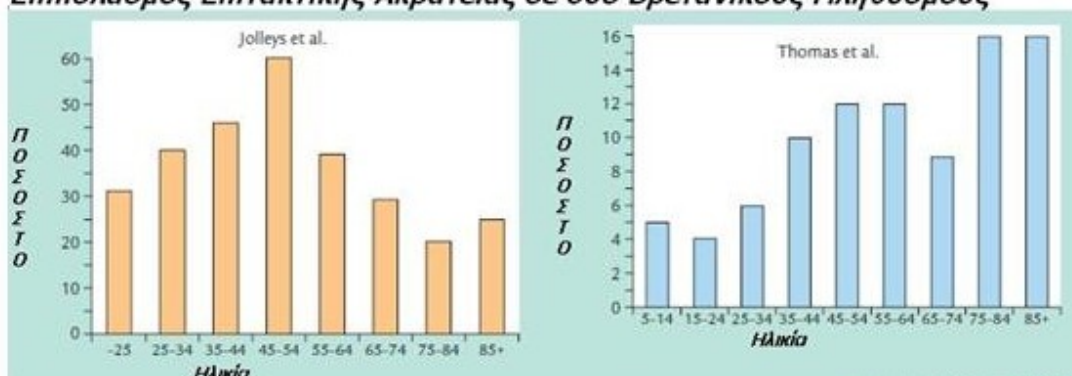
Επιπολασμός της επιτακτικής ακράτειας στις γυναίκες			
Ηλικίες	Μόνιμη Ε.Α. (%)	Περιστασιακή Ε.Α. (%)	Συνολικά (%)
15-24	4.0	11.9	15.9
25-34	5.5	20.0	25.5
35-44	10.2	20.7	30.9
45-54	11.8	21.9	32.9
55-64	11.9	18.6	30.5
65-74	8.8	14.6	22.4
75-84	16.0	13.6	29.6
> 85	16.2	16.2	32.4

ΠΗΓΗ: Br Med J 1980.

(β) Σε σύγκριση δύο βρετανικών μελετών, οι διαφορές στον επιπολασμό της επιτακτικής ακράτειας είναι πολύ μεγάλες (Πίνακας 3).^{14,15}

(γ) Μελέτη από 11 ασιατικά κράτη έδωσε κατανομή των ηλικιακών ομάδων σε σχέση με τον επιπολασμό υπερδραστήριας κύστης, που απέχει πολύ από τη σημερινή άποψη (Πίνακας 4). Τα στοιχεία αυτής της μελέτης, παρότι είναι πιο σύγχρονη, θεωρούνται ανακριβή λόγω του ότι δεν ήταν τυχαιοποιημένη.¹⁶

Πίνακας 3
Επιπολασμός Επιτακτικής Ακράτειας σε δύο Βρετανικούς Πληθυσμούς



Br Med J 1988 / 1980

Πίνακας 4 (Ασία)

Επιπολασμός της Υπερδραστήριας Κύστης ανάλογα με την Ηλικία.

	<i>n</i>	<i>Ποσοστό</i>
18-28	1501	27.3
29-39	1521	27.6
40-49	1159	21.1
50-59	754	13.7
60-69	368	6.7
≥70	176	3.2
Μη αναφερόμενη	23	0.4
Σύνολο	5502	100.0

ΠΗΓΗ: Int U J 2001

Σύγχρονες μελέτες

Έτσι, έπρεπε να φθάσει το 2001 για να συγκεντρωθεί το μεγαλύτερο δείγμα σε διεθνή έρευνα (από 6 χώρες), των Milsom και συν, όπου ερωτήθηκαν είτε με τηλεφωνική είτε με κατά πρόσωπο συνέντευξη, 16.776 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 40 ετών και άνω. Όσον αφορά τις γυναίκες, ο επιπολασμός της υπερδραστήριας κύστης εκτιμήθηκε στο 17,4% (ενώ ο ολικός επιπολασμός ήταν 16,6%)¹⁷.

Για τις ΗΠΑ, μια τηλεφωνική έρευνα της NOBLE (National Overactive BLadder Evaluation), του 2001, σε δείγμα 11.740 ατόμων, παρείχε στοιχεία για τον επιπολασμό της υπερδραστήριας κύστης στη χώρα. Η NOBLE όρισε ως υπερδραστήρια κύστη χωρίς ακράτεια την έπειξη προς ούρηση τουλάχιστον 4 φορές τον προηγούμενο μήνα, είτε τις περισσότερες από 8 ουρήσεις την ημέρα, είτε το να ακολουθούν οι ασθενείς 1 από τις ακόλουθες τακτικές: περιορισμός της λήψης υγρών, αναζήτηση τουαλέτας σε κάθε καινούριο μέρος στο οποίο βρίσκονται, περιορισμός των ταξιδιών ή αμυντική ούρηση. Η υπερδραστήρια κύστη με ακράτεια

περιελάμβανε το επιπλέον κριτήριο των τουλάχιστον 3 διαφυγών ούρων τον προηγούμενο μήνα, που δεν έγιναν κάτω από κατάσταση stress. Ο συνολικός επιπολασμός της υπερδραστήριας κύστης ήταν 16,9% στις γυναίκες.¹⁸ Η εφαρμογή του συνολικού επιπολασμού στον πληθυσμό των ΗΠΑ μεταφράστηκε σε 33,3 εκατομμύρια ενήλικες με τη νόσο.¹ Τα άτομα της έρευνας χωρίστηκαν περαιτέρω, σύμφωνα με το αν είχαν ακράτεια ούρων ή όχι. Το 7,6% των γυναικών είχαν υπερδραστήρια κύστη χωρίς ακράτεια, ενώ περισσότερες (9,3%) ήταν αυτές που εμφάνιζαν ακράτεια¹⁸.

Οι δύο αυτές έρευνες με τα μεγαλύτερα, ως τώρα, μελετημένα δείγματα πληθυσμού, καταλήγουν σε έναν επιπολασμό της νόσου γύρω από το 17%, δηλαδή περίπου 1 στις 6 γυναίκες^{19,20}, με το 1/3 αυτών να εμφανίζουν ακράτεια ούρων.¹⁹ Παρόμοια νούμερα έδειξε και μία μελέτη από την Ταϊβάν (δείγμα 1253 γυναικών), με επιπολασμό 18,6%²¹.

Εν αντιθέσει με τα ανωτέρω δεδομένα, πιο σύγχρονες έρευνες φαίνεται να αμφισβητούν την τόσο υψηλή επίπτωση της υπερδραστήριας κύστης. Οι έρευνες ακολούθησαν κατά κανόνα τον τηλεφωνικό τρόπο επικοινωνίας. Σε πολυκεντρική μελέτη από την Ισπανία βρέθηκε ότι το 9,94% των γυναικών, ηλικίας 25-64 ετών, εμφανίζει υπερλειτουργική κύστη ή/και επιτακτική ακράτεια.²² Στην Πορτογαλία, σε δείγμα 1934 ατόμων, άνω των 40 ετών, βρέθηκε στις γυναίκες επιπολασμός 29,4% για την υπερδραστήρια κύστη και 21,4% για την επιτακτική ακράτεια.²³ Στην Κορέα, από δείγμα 1112 γυναικών άνω των 18 ετών, καταγράφηκε υπερλειτουργική κύστη στο 14,3% και επιτακτική ακράτεια στο 28,4%.²⁴ Τέλος, σε τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη με δείγμα 3744 ατόμων, από τη Φινλανδία, σημειώθηκε επιπολασμός της υπερδραστήριας κύστης 9,3% στις γυναίκες, με το 27% εξ αυτών να εμφανίζει και επιτακτική ακράτεια.²⁵ Είναι σαφές ότι στην Πορτογαλία τα μεγαλύτερα νούμερα που καταγράφηκαν οφείλονται στη μεγαλύτερη ηλικία των ατόμων του δείγματος.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα (που συγκεντρώνονται κατά προσέγγιση στον **Πίνακα 5**) από τις δημοσιεύσεις της τελευταίας τετραετίας φαίνεται να διαφωνούν με τις δύο μεγαλύτερες μελέτες των αρχών του 2000, καταγράφοντας έναν επιπολασμό της υπερλειτουργικής κύστης περίπου 10%, ή 1 στις 10 γυναίκες. Οι λόγοι για αυτές τις διαφορές μπορεί να είναι πολλοί: Πιθανή υπερεκτίμηση του επιπολασμού από τις πρώτες μελέτες λόγω μεθοδολογικών περιορισμών²⁵, επίπτωση που επηρεάζεται από την εκάστοτε χώρα ή πιθανή αλλαγή στον επιπολασμό της νόσου. Πάντως, ειδικά για το τελευταίο, διάστημα μικρότερο της δεκαετίας δε φαίνεται αρκετό για να αιτιολογήσει διαχρονική μεταβολή στη συχνότητα. Επιπλέον, υπάρχει μία μελέτη από τη Σουηδία που συνέκρινε δύο έρευνες, σε γυναίκες άνω των 20 ετών, που διεξήχθησαν στο Γκέτεμποργκ το 1991 (δείγμα: 2911 γυναίκες) και το 2007 (δείγμα: 3158), και δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό τόσο της υπερδραστήριας κύστης όσο και της επιτακτικής ακράτειας²⁶.

Όποια και να είναι η αλήθεια και τα ακριβή νούμερα, είναι σίγουρο ότι η υπερλειτουργική κύστη συνιστά σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, κάτι που φαίνεται και μόνο από το γεγονός ότι υπολογίζονται 50-100 εκατομμύρια νέων ασθενών παγκοσμίως κάθε χρόνο²⁰, ενώ, για τις ΗΠΑ, η οικονομική επιβάρυνση για

το σύστημα υγείας ανέρχεται κάπου μεταξύ σε 24,9 και 49,1 δισεκατομμύρια δολάρια^{27,28}.

Πίνακας 5

Επιπολασμός Υπερλειτουργικής Κύστης – Ανασκόπηση Μελετών			
Χώρα	Επιπολασμός σε γυναίκες >18 ετών	Χρονολογία	Πηγή
ΗΠΑ	27,5%	1980	13
6 Ευρωπαϊκές χώρες	17,4%	2001	17
ΗΠΑ	16,9%	2001	18
11 Ασιατικές χώρες	21,9%	2001	16
Ταϊβάν	18,6%	2003	21
Φινλανδία	9,3%	2007	25
Ισπανία	9,94%	2009	22
Κορέα	14,3%	2009	24

Η επίδραση της ηλικίας στον επιπολασμό

Είναι σαφές και επιβεβαιωμένο από πολλαπλές έρευνες ότι ο επιπολασμός της υπερδραστήριας κύστης αυξάνει όσο αυξάνει και η ηλικία. Στην ευρωπαϊκή μελέτη των Milsom και συν. ο επιπολασμός της κατάστασης ανήλθε σε 31,3% των γυναικών άνω των 75 ετών.¹⁷ Στη μελέτη της NOBLE η συχνότητα των συμπτωμάτων μεγάλωνε με την αύξηση της ηλικίας, ενώ στις γυναίκες με υπερδραστήρια κύστη, η επιτακτική ακράτεια αύξανε αισθητά στις ηλικίες 35-44 ετών, με ακόμα μεγαλύτερη αύξηση μετά τα 55 έτη.¹⁸ Άλλη Αμερικανική έρευνα έδειξε επιπολασμό 53,71% σε γυναίκες άνω των 65 ετών.¹ Πάντως, η μελέτη από την Πορτογαλία που αναφέρθηκε ανωτέρω έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ηλικίας με τη συχνότητα της κατάστασης για τους άνδρες, αλλά όχι για τις γυναίκες²², ενώ αντίθετα η αντίστοιχη από την Κορέα κατέδειξε τη διαφορά²⁴.

Ειδικά για τους ηλικιωμένους, η ακράτεια ούρων αφορά το 30% του πληθυσμού άνω των 60 ετών²⁹ και περίπου το 50% αυτών που διαμένουν σε οίκους ευγηρίας³⁰. Η μελέτη από την Ταϊβάν έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας με την ηλικία, που έφτασε το 25% στις ηλικίες 50-65 ετών και το 39,3% σε άνω των 65²¹, ενώ και μελέτη από την Ιαπωνία αναφέρει αυξημένο επιπολασμό στους ηλικιωμένους³¹.

Λιγότερα είναι τα στοιχεία για τον επιπολασμό της υπερλειτουργικής κύστης στα παιδιά, αλλά έχουν γίνει προσπάθειες να καταγραφεί. Συγκεκριμένα, μελέτη από την Ιαπωνία σε 5285 παιδιά κατέγραψε ποσοστό 17,8% (συμπεριλαμβανομένων και αυτών που είχαν περάσει κυστίτιδα, στα οποία η συχνότητα φάνηκε να αυξάνει)³², ενώ μελέτη από την Κορέα σε 16516 παιδιά ηλικίας 5-13 ετών έδειξε συνολικό επιπολασμό 16,59% (με τα ποσοστά στα παιδιά του νηπιαγωγείου να είναι στο 22,99%, ενώ σε αυτά του δημοτικού 12,16%)³³. Αυτές είναι οι πιο πρόσφατες έρευνες με αναφορά στα παιδιά. Η μελέτη της NOBLE, δεν ασχολήθηκε ειδικά με παιδιά, αλλά κατέγραψε μονοψήφια ποσοστά στις ηλικίες κάτω των 25.¹⁸

Γενικώς, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να μπορούμε να συμπεράνουμε ένα γενικό ποσοστό για τον επιπολασμό της υπερδραστήριας κύστης στα παιδιά. Οι

περισσότερες μελέτες εστιάζουν στη νυκτερινή ενούρηση, ενώ υπάρχουν και αναφορές για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της κατάστασης σε γυναίκες που ως παιδιά είχαν περάσει παθήσεις του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος³⁴.

Η επίδραση άλλων παραγόντων – Ο ρόλος της παχυσαρκίας

Ο επιπολασμός της υπερδραστήριας κύστης έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται θετικά με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Αυτό είναι γνωστό από την αρχή της δεκαετίας, αφού στην έρευνα NOBLE η υπερδραστήρια κύστη ήταν 2,2 φορές συχνότερη σε γυναίκες με BMI $\geq$ 30, σε σχέση με αυτές που είχαν BMI $<$ 24.¹⁸ Οι πιο σύγχρονες δημοσιευμένες μελέτες πιστοποιούν αυτήν τη συσχέτιση. Οι Liberman και συν., βασιζόμενοι σε έρευνα σε άλλη περιοχή των ΗΠΑ, βρήκαν ότι το 42,1% των ατόμων που είχαν ακράτεια, είχαν BMI στο ανώτερο τρίτο των τιμών διακύμανσής του. Ένα μικρότερο ποσοστό (35,9%) των ατόμων με το υψηλότερο αυτό BMI ανέφερε συμπτώματα της υπερλειτουργικής κύστης αλλά όχι ακράτεια ούρων, ενώ μόνο 23% ήταν ασυμπτωματικοί.³⁵ Στην έρευνα HERS (Heart and Estrogen\Progestin Replacement Study) βρέθηκε ότι το αυξανόμενο BMI επιτείνει την έπείξη κ την ακράτεια των ούρων.³⁶ Ερευνητές από τη Νορβηγία, επίσης, βρήκαν θετική σχέση μεταξύ του αυξανόμενου BMI και όλων των τύπων της ακράτειας³⁷, ενώ μελέτη από την Καλιφόρνια συσχέτισε την παχυσαρκία με την επιτακτική ακράτεια³⁸. Σε μελέτη πρωτοβάθμιας περίθαλψης από τη Νέα Υόρκη, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ γυναικείας παχυσαρκίας και υπερδραστήριας κύστης (p=0.018, RR=1.71), ενώ η σχέση ήταν ακόμη ισχυρότερη στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (p=0.011, RR=1.98).³⁹ Επιπλέον, εκτός από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερδραστήριας κύστης σε γυναίκες με BMI $>$ 30, η παχυσαρκία φαίνεται να σχετίζεται και με την εμφάνιση σοβαρότερης κλινικά κατάστασης.

Τέλος, αυξημένο γυναικολογικό ενδιαφέρον πιθανώς παρουσιάζει μία έρευνα από το Σαν Σεμπαστιάν της Ισπανίας κατά την οποία μελετήθηκαν 217 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε κολπικές επεμβάσεις λόγω πρόπτωσης πυελικών οργάνων. Το αποτέλεσμα ήταν ότι το 19,8% των ασθενών εμφάνισαν υπερδραστήρια κύστη χωρίς να έχουν ανάλογα συμπτώματα, με μέσο χρόνο εμφάνισης 3 μήνες μετά την επέμβαση. Το 12,9% εμφάνισαν επιτακτική ακράτεια, ενώ γυναίκες που έπασχαν από ακράτεια ούρων από προσπάθεια είχαν ακόμη πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης de novo υπερδραστήριας κύστης μετά την επέμβαση.⁴⁰

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα κλασσικά συμπτώματα που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο της υπερλειτουργικής κύστης είναι η επιτακτική ούρηση, με ή χωρίς επιτακτικού τύπου ακράτεια, η συχνουρία και η νυκτουρία.²⁰

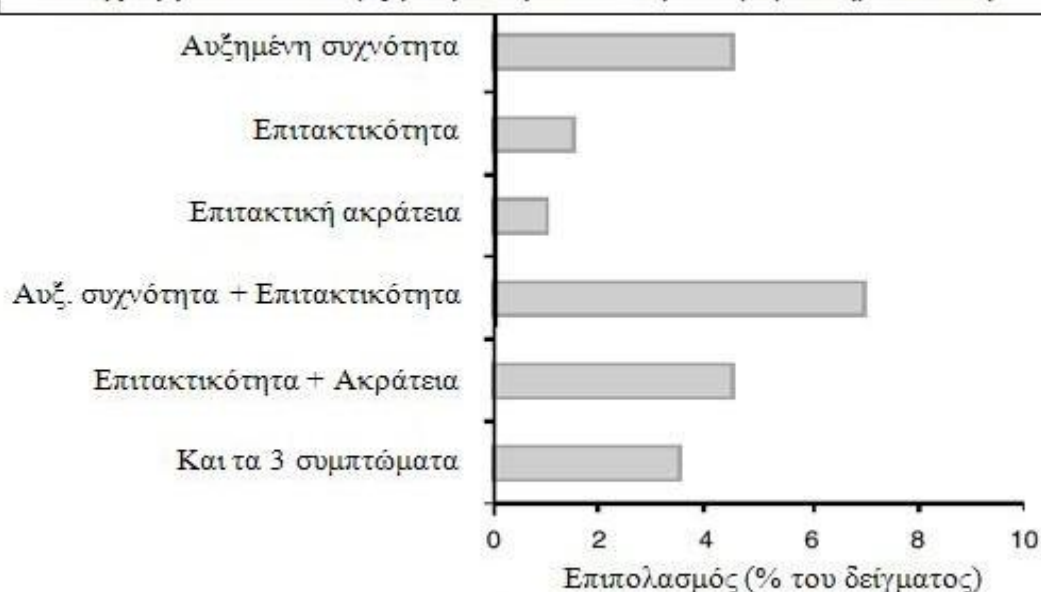
Ορισμένοι από τους ορισμούς έχουν δοθεί και ανωτέρω, υπό το πρίσμα της διαχρονικής εξέλιξης της ορολογίας, οπότε είναι σκόπιμο να αναλύσουμε λίγο περισσότερο τα συμπτώματα και στην παρούσα φάση. Ορίζουμε ως επιτακτική ούρηση την έντονη και ξαφνική επιθυμία του ατόμου για ούρηση. Η επιτακτικότητα μπορεί να προκαλέσει επιτακτικού τύπου ακράτεια, δηλαδή ακούσια απώλεια ούρων την οποία ο ασθενής δεν μπορεί να καταστείλει. Η επιτακτικότητα μπορεί να σχετίζεται με δύο τύπους δυσλειτουργίας: πρώτον, την υπερλειτουργία, όσον αφορά τη μηχανική – μυϊκή λειτουργία (**Εικ.3**) και δεύτερον, την υπεραντανακλαστικότητα. Το τελευταίο, σύμφωνα με τον ορισμό, δεν προκαλείται από την ασταθή κύστη.³ Το άτομο με υπερδραστήρια κύστη μπορεί να έχει συχνουρία, δηλαδή να παρουσιάζει άνω των οκτώ ουρήσεων το εικοσιτετράωρο (πρέπει ωστόσο να ελέγχουμε και τις ποσότητες των υγρών που λαμβάνει ο ασθενής). Αξίζει επίσης να σημειωθεί και η νυκτουρία που μπορεί να παρουσιαστεί σε άτομα με υπερδραστήρια κύστη, ένα ενοχλητικό σύμπτωμα που αναγκάζει τα άτομα να επισκέπτονται την τουαλέτα πάνω από δύο φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας.⁴¹



Εικόνα 3

Ωστόσο, τα συμπτώματα των ασθενών που εμφανίζουν ασταθείς μηχανικές – μυϊκές συσπάσεις στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως, μπορεί να ποικίλουν. Για παράδειγμα, στις γυναίκες η πλειοψηφία θα εμφανίσει συμπτώματα όπως συχνουρία,

Διάγραμμα 1: Συνύπαρξη συμπτωμάτων στην υπερδραστήρια κύστη



ΠΗΓΗ: Milsom et al. Br J Urol Int 2001

έπειξη προς ούρηση και επιτακτική ακράτεια, ενώ ένα μικρό ποσοστό θα παραπονεθεί επίσης και για ακράτεια από προσπάθεια.⁴² Στη διεθνή έρευνα του 2001 των Milsom και συν.¹⁰, που έχει παρουσιαστεί ανωτέρω, ο επιπολασμός της συχνουρίας, της αυξημένης έπειξης προς ούρηση και της ακράτειας των ούρων ήταν χαμηλός για κάθε ένα από τα συμπτώματα μεμονωμένα, όπως άλλωστε και ο επιπολασμός της συνύπαρξης και των τριών συμπτωμάτων (**Διάγραμμα 1**). Ο επιπολασμός της ακράτειας των ούρων είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλο σύμπτωμα ήταν 9%. Επομένως, οι ασθενείς, σε πάνω από το ήμισυ των περιπτώσεων, εμφανίζουν «βρεγμένη» («wet») υπερλειτουργική κύστη.¹⁰

Έχει, επίσης, δειχθεί ότι ασθενείς οι οποίοι παραπονούνται για συχνουρία, επανειλημμένες μολύνσεις του ουροποιητικού ή ακράτεια από προσπάθεια, σπανίως έχουν ασταθείς κύστες σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς που παραπονούνται για επιτακτικού τύπου ακράτεια και νυκτουρία.⁴³ Σε μερικούς ασθενείς, οι ασταθείς μυϊκές συσπάσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα ακράτεια των ούρων χωρίς προειδοποίηση, δηλαδή χωρίς το αίσθημα της έπειξης. Σε άλλους, οι ασταθείς συσπάσεις μπορεί να είναι ασυμπτωματικές. Η έλλειψη ουροδυναμικών δεδομένων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, κάνει αυτήν την κατηγορία ατόμων δύσκολη να ποσοτικοποιηθεί. Έχει υποστηριχθεί ότι τουλάχιστον το 10% του φυσιολογικού πληθυσμού, έχει ασταθή κύστη.⁴⁴ Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ασταθείς μυϊκές συσπάσεις μπορεί να προκληθούν από φυσική άσκηση, τον βήχα και την αλλαγή της στάσης του σώματος. Εξαιτίας αυτού, γυναίκες ασθενείς μπορεί να παραπονιούνται για το σύμπτωμα της ακράτειας από προσπάθεια.⁴² Η εξέταση αυτών των ασθενών μπορεί να υποδείξει το σημάδι της ακράτειας από προσπάθεια, αλλά η διαφυγή ούρων μπορεί να συνεχιστεί και αφού ο βήχας έχει τελειώσει. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τους ασθενείς που έχουν γνήσια ακράτεια από προσπάθεια όπου (εκτός και αν ο σφιγκτήρας είναι εμφανής), η διαφυγή ούρων είναι συνήθως συγχρονισμένη. Πρέπει να επισημανθεί, ότι, άτομα με ασταθή-υπερδραστήρια κύστη οφείλουν να υποβάλλονται σε ουροδυναμικό έλεγχο πριν καν υποβληθούν σε οποιοδήποτε είδος θεραπείας, ειδάλλως τα αποτελέσματα επιτυχίας στην αντιμετώπιση του συγκεκριμένου συνδρόμου θα είναι απογοητευτικά.^{45,46}

Συμπερασματικά, τα συμπτώματα της υπερλειτουργικής κύστης είναι δυνατόν να προκαλέσουν δυσφορία στο άτομο που πάσχει από αυτό το σύνδρομο, ενώ μπορεί να ανακύψουν κοινωνικά, ψυχολογικά, επαγγελματικά, οικογενειακά, σωματικά και σεξουαλικά προβλήματα. Αυτά τα προβλήματα δεν θα πρέπει να χαρακτηριστούν ως φυσιολογικά λόγω ηλικίας (όσον αφορά στα άτομα μέσης ηλικίας), πόσο μάλλον όταν μπορεί να υποβόσκει κάποιο σοβαρότερο πρόβλημα στην εν λόγω περιοχή (για παράδειγμα, η ύπαρξη ενός όγκου). Γι' αυτούς τους λόγους, χρειάζεται τα άτομα με συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης να απευθυνθούν στους ειδικούς, προκειμένου να βρεθεί λύση στο πρόβλημά τους.⁴⁷

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Γενικές αρχές διαγνωστικής προσέγγισης

Οι γενικές αρχές της διαγνωστικής προσέγγισης, όπως καθορίζονται από το εξειδικευμένο Τμήμα Γυναικολογικής Ουρολογίας του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών, περιλαμβάνουν: Σε κάθε γυναίκα που αντιμετωπίζει πρόβλημα ακράτειας ούρων ή δυσουρικά ενοχλήματα και προσέρχεται για πρώτη φορά στο ιατρείο γυναικολογικής ουρολογίας, λαμβάνεται λεπτομερές γυναικολογικό, μαιευτικό και ουρολογικό ιστορικό. Ακολούθως, γίνεται αδρά γυναικολογική εξέταση και εξέταση από τον κόλπο της ασθενούς. Στη συνέχεια, εξετάζεται η ταχύτητα ελεύθερης ροής των ούρων και δίδεται στην ασθενή ένα διάγραμμα καταμέτρησης των ούρων, προκειμένου να καταγραφούν οι συνήθειες της ουροδόχου κύστης. Η διάγνωση συμπληρώνεται με την ουροδυναμική μελέτη, η οποία συνίσταται βασικά στην κυστεομανομετρία πληρώσεως και εκκενώσεως της κύστης, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις γίνεται και προφίλομετρία ουρήθρας. Βάσει της εξέτασης αυτής αποφασίζεται αν η ασθενής θα ακολουθήσει συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία.⁴⁸

Διαφορική διάγνωση και ανάλυση της διαγνωστικής προσέγγισης

Το σύνδρομο υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης (*overactive bladder*)

Πίνακας 6: Διαφορική Διάγνωση της Υπερδραστικής Κύστης στις Γυναίκες

1. Λοιμώδη Νοσήματα
• βακτηριακή κυστίτιδα • βακτηριακή προστατίτιδα • κολπίτιδα
2. Λιθίαση ουροποιητικού
• λιθίαση κύστης • λιθίαση κατώτερου ουρητήρα
3. Μη λοιμώδεις κυστίτιδες
• χημική κυστίτιδα (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη) • ακτινική κυστίτιδα • διάμεση κυστίτιδα
4. Νεοπλάσματα
• κυστικά • ουρήθρας • τραχήλου • κόλπου • προστάτη
5. Άλλες καταστάσεις
• εκκολπώματα ουρήθρας • ψυχογενής πολυδιψία-πολυουρία • άπιος διαβήτης

ΠΗΓΗ: Μάλλιαρης / Αθανασόπουλος

αποτελεί μια διαταραχή πυελικού εδάφους η διάγνωση του οποίου τίθεται από εξειδικευμένο ουρολόγο – γυναικολόγο με επιμελή διερεύνηση του ουροποιητικού συστήματος και αποκλεισμό ασθενειών που συνυπάρχουν ή προκαλούν παρόμοια συμπτώματα. Συνεπώς, η διαφορική διάγνωση της κατάστασης περιλαμβάνει τις παθήσεις που αναγράφονται στον **Πίνακα 6**^{49,50}.

Έτσι λοιπόν η αρχική διάγνωση της υπερδραστηριότητας κύστης μπορεί να γίνει με βάση τα συμπτώματα. Συγκεκριμένα, η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει⁴⁹:

- 1) Λεπτομερής λήψη ιατρικού ιστορικού, με έμφαση στο γυναικολογικό-μαιευτικό κομμάτι. Το είδος των συμπτωμάτων μπορεί να μας καθοδηγήσει στη προσπάθεια αιτιολόγησης διερεύνησης του προβλήματος με μια σειρά ερωτήσεων σχετικά με τις συνήθειες της ασθενούς κατά την ούρηση με στόχο να διαπιστωθεί αν η ακράτεια είναι δευτερογενές σύμπτωμα ή αν οφείλεται σε κάποια άλλη (πρωτογενή) αιτία.

OAB V8

Υπερδραστηριική Ουροδόχος Κύστη – Εργαλείο εκτίμησης

Οι παρακάτω ερωτήσεις ερευνούν κατά πόσο μπορεί να ενοχλείστε από ορισμένα συμπτώματα της ουροδόχου κύστης. Ορισμένα άτομα ενοχλούνται από συμπτώματα της ουροδόχου κύστης και μπορεί να μην συνειδητοποιούν ότι υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες για τα συμπτώματά τους. Παρακαλώ βάλτε σε κύκλο τον αριθμό εκείνο που περιγράφει με τον καλύτερο τρόπο πόσο έχετε ενοχληθεί από κάθε σύμπτωμα. Προσθέστε τους αριθμούς για τη συνολική βαθμολογία και καταγράψτε την στο αντίστοιχο τετραγωνάκι.

Πόσο έχετε ενοχληθεί από...	Καθόλου	Ελαφρώς	Λίγο	Αρκετά	Πολύ	Πόσο πολύ
1. Συχνή ούρηση κατά την ημέρα;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
2. Δυσάρεστη τάση για ούρηση;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
3. Ξαφνική τάση για ούρηση με μικρή ή καμία προειδοποίηση;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
4. Απροοδίκητη ανήλθεια μικρής ποσότητας ούρων;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
5. Νυκτερινή ούρηση;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
6. Αφύπνιση τη νύκτα επειδή έπρεπε να ουρήσετε;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
7. Ανεξέλεγκτη τάση για ούρηση;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
8. Απώλεια ούρων που σχετίζεται με έντονη επιθυμία για ούρηση;	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Είστε άντρας; ☐ Εάν είστε άντρας, προσθέστε **2 βαθμούς** στη βαθμολογία σας

Σύνολο βαθμολογίας

Παρακαλώ αθροίστε τις απαντήσεις σας στις παραπάνω ερωτήσεις και παραδώστε τη σελίδα αυτή στο γιατρό σας όταν τον δείτε κατά την επίσκεψή σας.

Εάν η βαθμολογία σας είναι 8 ή μεγαλύτερη, μπορεί να έχετε υπερδραστηριική ουροδόχο κύστη. Υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την κατάσταση αυτή. Μπορεί να βοηθήσετε να μιλήσετε με κάποιον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με τα συμπτώματά σας.

Πίνακας 7 Ερωτηματολόγιο V8

ΠΗΓΗ: *Adv Ther.* 2005

Επίσης ερωτήσεις σχετικά με προηγούμενες εγκυμοσύνες, τον αριθμό τους, το είδος τους (φυσιολογική ή καισαρική), το βάρος του νεογέννητου και πιθανά προβλήματα που αντιμετώπισε η ασθενής κατά τη κύηση. Πολύ σημαντική ερώτηση που σχετίζεται με τον τοκετό θεωρείται το χρονικό διάστημα μεταξύ της πλήρους διαστολής της μήτρας και τοκετού διότι έχει διαπιστωθεί ότι το μεγάλο χρονικό διάστημα σχετίζεται με τη καταστροφή των νεύρων που τροφοδοτούν τους μυς του πυελικού εδάφους.⁵¹ Θα πρέπει, επίσης, να διαπιστωθεί αν η ασθενής έχει υποβληθεί σε χειρουργεία που οφείλονται σε γυναικολογικά προβλήματα ή σε εγχειρίσεις ελάσσονος πυέλου. Υπάρχει πλέον ένα εγκεκριμένο εργαλείο εκτίμησης της υπερδραστικής κύστης, το OAB-V8, με 8 βασικές ερωτήσεις όπου το σύνολο των απαντήσεων μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.²⁰ Απαντώντας ο ασθενής με «ναι» ή «όχι» μπορούμε να διακρίνουμε την υπερλειτουργική κύστη από τα άλλα είδη ακράτειας. Ειδικότερα, σε αυτό το ερωτηματολόγιο (**Πίνακας 7**) απαντάμε τις ερωτήσεις και αθροίζουμε τον αριθμό που βρίσκεται κάτω από κάθε κουτάκι. (Σε περίπτωση που ο ασθενής είναι άντρας προσθέτουμε 2 βαθμούς στο τελικό σύνολο.) Αν το σύνολο ξεπερνά τους 8 βαθμούς, τότε υποπευόμαστε ότι η ασθενής έχει υπερδραστική κύστη.⁵²

Ταυτόχρονα με τη λήψη του ιστορικού και τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, ο γιατρός σε κάθε ασθενή με ακράτεια ούρων ή δυσουρικά ενοχλήματα δίδει ένα διάγραμμα καταμέτρησης ούρων (κάτι σαν ημερολόγιο κένωσης) προκειμένου να καταγραφούν οι συνήθειες της ουροδόχου κύστεως. Σε αυτό καταγράφονται τα συμπτώματα έπειξης και συχνότητας καθώς και τυχόν επεισόδια ακράτειας από επείγουσα έπειξη. Το ημερολόγιο καταμέτρησης ούρων εφαρμόζεται για 3-4 μέρες και μετά από μια εβδομάδα παραδίδεται στο γιατρό.

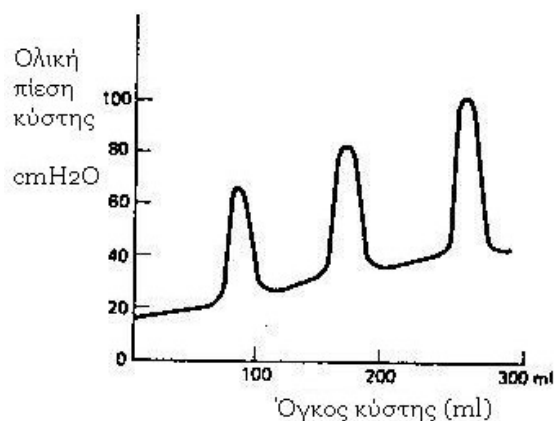
- 2) Κλινική γυναικολογική εξέταση
- 3) Εφαρμογή του τεστ βήχα
- 4) Εργαστηριακές εξετάσεις
 - Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας
 - Μέτρηση σακχάρου
 - Εξετάσεις ούρων
- 5) Απεικονιστικός έλεγχος
 - U/S νεφρών
 - U/S ουροδόχου κύστεως με μέτρηση υπολείμματος ούρων
- 6) Κυστεοσκόπηση η οποία μας παρέχει δομικές και λειτουργικές πληροφορίες τόσο για την ουρήθρα, όσο και για την ουροδόχο κύστη.
- 7) Ουροδυναμικός έλεγχος και συγκεκριμένα **κυστομανομετρία πλήρωσεως και κενώσεως της ουροδόχου κύστεως**, και σε επιλεγμένες περιπτώσεις και **προφίλομετρία ουρήθρας**. Η ουροδυναμική μελέτη αποτελεί μια ειδική εξέταση για τη διερεύνηση του τύπου ακράτειας και αντιμετώπισης της. Αποτελεί ουσιαστικά την αναπαραγωγή σε συνθήκες εργαστηρίου της φυσιολογικής λειτουργίας τη κύστεως, δηλαδή, την πλήρωση της και την κένωση της. Κατά τις δύο αυτές φάσεις ο ασθενής είναι συνδεδεμένος μέσω ειδικών αισθητήρων με ηλεκτρονικό υπολογιστή ο οποίος καταγράφει σε πραγματικό χρόνο όπως οι πιέσεις της κύστεως ή της ουρήθρας, η μυϊκή δραστηριότητα κ.ά. Όλα αυτά στη συνέχεια αναλύονται και μας δίνουν πολύτιμες πληροφορίες για τη περαιτέρω αντιμετώπιση και για τη πορεία του ασθενούς.⁵³

Τις περισσότερες φορές κλινική είναι και η διάκριση μεταξύ νευροπαθούς και ιδιοπαθούς υπερδραστηριότητας της κύστης. Η χρήση ειδικών κλινικοεργαστηριακών εξετάσεων για τη διαπίστωση υποκείμενης νευρολογικής παθολογίας βασίζεται σε υποκειμενικά κριτήρια. Η κλινική διάγνωση της υπερδραστήριας κύστης είναι ιδιαίτερα σημαντική και θεωρείται αρκετή για να δικαιολογήσει την έναρξη συντηρητικής θεραπείας χωρίς να είναι απαραίτητη και η ουροδυναμική διάγνωση. Η ουροδυναμική μελέτη σήμερα κρίνεται επιβεβλημένη μόνο σε περιπτώσεις αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας ή όταν σχεδιάζεται επεμβατική αντιμετώπιση.⁵⁴

Αξίζει να σημειωθεί αναφορικά με τη διάγνωση της υπερλειτουργικής κύστης ότι η κλασική ουροδυναμική μελέτη «αδυνατεί» να αναδείξει υπερδραστηριότητα του εξωστήρα σε ποσοστό μέχρι και 30% των ασθενών με ξεκάθαρα συμπτώματα έπειξης και συχνουρίας. Το πρόβλημα αυτό προσπάθησε να καλύψει η **περιπατητική ουροδυναμική**, η οποία εξ' ορισμού έχει το πλεονέκτημα ελέγχου περισσότερων του ενός κύκλων ούρησης υπό περισσότερες φυσιολογικές και πραγματικές συνθήκες. Η περιπατητική ουροδυναμική, όμως, δημιούργησε και νέες απορίες και ανέδειξε υπερδραστήριες (ακούσιες) συστολές σε εθελόντριες γυναίκες χωρίς ουρολογικά προβλήματα καθώς και σε γυναίκες με συμπτώματα ακράτειας από προσπάθεια ή δυσουρία χωρίς, όμως, έπειξη. Η φυσιολογική σημασία των συστολών αυτών δεν έχει ακόμη ερμηνευθεί.

Με τη διάδοση της ουροδυναμικής γρήγορα εδραιώθηκε η ορολογία «ήπια» και «σοβαρή» υπερδραστηριότητα παρά την υποκειμενικότητα και την ασάφεια των όρων αυτών. Για τον σκοπό αυτό, παράμετροι όπως η μέγιστη πίεση της υπερδραστήριας συστολής, η ταχύτητα εμφάνισης της υπερδραστηριότητας μετά την έναρξη της κυστεομανομέτρησης (όγκος πλήρωσης) και η κυστεομανομετρική χωρητικότητα χρησιμοποιήθηκαν με όρια λίγο ή πολύ αυθαίρετα.^{55,56} Επίσης, συνδυασμοί των παραπάνω παραμέτρων και διάφορα μαθηματικά μοντέλα επιστρατεύτηκαν για τον υπολογισμό δεικτών. Για παράδειγμα, **(α)** ο δείκτης

υπερδραστηριότητας των Massey και Abrams (1986) που υπολογιζόταν ως ο λόγος του αθροίσματος των πιέσεων από όλες τις υπερδραστήριες συστολές του εξωστήρα κατά τη διάρκεια της κυστεομανομέτρησης δια της κυστεομανομετρικής χωρητικότητας **(Εικ.4)**. **(β)** Ο δείκτης δραστηριότητας του εξωστήρα των Ernst και συν. (1997) που υπολογίζεται από τα δεδομένα περιπατητικής ουροδυναμικής και **(γ)** ο υπολογισμός του συνολικού εμβαδού της επιφάνειας κάτω από το ουροδυναμικό ίχνος από τους Groen και συν. (1998) που χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τη διάγνωση. Γενικά, όσο βαρύτερη είναι η ουροδυναμική εικόνα τόσο εντονότερη πρέπει να είναι και η συμπτωματολογία και δυσκολότερη η αντιμετώπιση του ασθενούς.⁵³



Εικ.4: Δείκτης υπερδραστηριότητας.

ΠΗΓΗ: Massey & Abrams, 1986

Γενικά περί ουροδυναμικών εξετάσεων

Αξίζει να αναλύσουμε λίγο τις ουροδυναμικές μεθόδους, οι οποίες αποτελούν το κατεξοχήν διαγνωστικό εργαλείο, μετά τη λήψη του ιστορικού και τη γυναικολογική εξέταση. Σκοπός των ουροδυναμικών εξετάσεων είναι η μελέτη των διαταραχών λειτουργίας της ουροδόχου κύστεως, της ουρήθρας και του πυελικού εδάφους σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα. Τις συχνότερες **ενδείξεις εφαρμογής ουροδυναμικών μελετών** στις γυναίκες στη καθημερινή ουρολογική πράξη αποτελούν^{53,57,58}:

- Καταστάσεις υπερδραστήριας κύστης (συχνουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία) ιδιοπαθούς αιτιολογίας (όχι νευρογενούς) ή αντίθετα υποδραστήριας (άτονης) κύστης.
- Επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων.
- Ακράτεια ούρων από προσπάθεια στη γυναίκα (αποκλεισμός μικτού τύπου ακράτειας) προεγχειρητικά.
- Νυχτερινή ενούρηση κυρίως κατά τη παιδική ηλικία.
- Άλλες διαταραχές ελέγχου ουρήσεως κατά τη παιδική ηλικία.
- Διερεύνηση υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων, κυρίως στις γυναίκες.
- Καταστάσεις πρόπτωσης του πυελικού εδάφους με συνοδά συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό πριν από τη σχεδιαζόμενη χειρουργική αποκατάσταση.
- Ακράτεια ούρων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, τόσο γυναικολογικές, όσο και μεγάλες επεμβάσεις στη κοιλιακή χώρα.
- Διαταραχές της ούρησης που συνδέονται με υποκείμενες νευρολογικές καταστάσεις όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, όγκοι του νευρικού συστήματος, εκφυλιστικά νοσήματα (N.Parkinson, N.Alzheimer, σκλήρυνση κατά πλάκας), κακώσεις εγκεφάλου – νωτιαίου μυελού.

Τύποι ουροδυναμικών εξετάσεων

Οι ακόλουθοι είναι οι συνηθέστεροι τύποι ουροδυναμικών εξετάσεων^{53,58}:

1. **Ουροροομετρία:** επιτυγχάνει ψηφιακή καταγραφή της ροής του ρεύματος των ούρων σε μια ελεύθερη ούρηση, εκπνευσμένης ως το πηλίκον του όγκου ανά μονάδα χρόνου (ml/sec). Μη-επεμβατική διαδικασία που παρέχει σημαντικές πληροφορίες, ενδείξεις για το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κύριων τελικών συντελεστών της ούρησης, όπως μυϊκό τοίχωμα κύστεως (συσταλτική ικανότητα), κυστικός αυχένας (εναρμονισμένη και επαρκής διάνοξη) και ουρήθρα (ακώλυτη βατότητα). Αποτελεί εξέταση μαζικού ελέγχου (screening test) των ασθενών
2. **Κυστομανομέτρηση:** ψηφιακή καταγραφή των πιέσεων που αναπτύσσονται στην ουροδόχο κύστη κατά τη διάρκεια σταδιακής πλήρωσης της με υγρό (φυσιολογικό ορό). Παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ικανότητα του τοιχώματος της κύστης (ποιότητα δομικών συστατικών της), να προσαρμόζεται σε αυξανόμενους όγκους ούρων (διατασιμότητα), για τη ποιότητα της προκύπτουσας αισθητικότητας (υπερ/υπο-αισθητικότητα) και για τον βαθμό βουλητικού ελέγχου (κεντρικό νευρικό σύστημα) στη λειτουργία του μυός της κύστεως.
3. **Μελέτη ροής-πίεσης:** επιτυγχάνει ταυτόχρονη καταγραφή των πιέσεων της κύστεως και της ροής των ούρων. Η ενδοκοιλιακή και ενδοκυστική πίεση (από τις οποίες ηλεκτρονικά προκύπτει η πίεση του μυϊκού τοιχώματος της κύστης) καθώς

και το ηλεκτρομυογραφικό σήμα των σφιγκτήρων καταγράφονται ταυτόχρονα κατά τη φάση της ούρησης. Ψηφιακή επεξεργασία των λαμβανομένων ενδείξεων και αναγωγή τους σε έγκυρα νομογράμματα παρέχει τεκμηριωμένες-αντικειμενικές ενδείξεις παρουσίας (διαβαθμισμένης) ή όχι συσταλτικότητας του τοιχώματος της κύστεως. Αποτελεί σημαντική και απαραίτητη εξέταση για επιβεβαίωση ή όχι της ένδειξης χειρουργικής επέμβασης για καλοήγη υπερπλασία προστάτη

4. **Μέτρηση ουρηθρικών πιέσεων:** καταγραφή των πιέσεων κατά μήκος της ουρήθρας κατά τη διάρκεια της πλήρωσης της κύστης με ούρα μέσω της οποίας συνάγονται συμπεράσματα για την επάρκεια της ουρήθρας ως τμήματος του σφιγκτηριακού μηχανισμού
5. **Ηλεκτρομυογραφία σφιγκτήρα:** καταγραφή σε ψηφιακή μορφή ηλεκτρικού δυναμικού (ηλεκτρικού ρεύματος) που εκλύεται κατά τη λειτουργία του σφιγκτηριακού μηχανισμού (μηχανισμού εγκράτειας ούρων) του κατώτερου ουροποιητικού. Με την εξέταση αυτή εξάγονται σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τον βουλητικό έλεγχο του σφιγκτηριακού μηχανισμού και τον βαθμό συντονισμού της λειτουργίας της κύστεως και των σφιγκτήρων
6. **Video-κυστομανομετρία:** ταυτόχρονη καταγραφή της ούρησης σε video που επιτρέπει την επεξεργασία εικόνας και δεδομένων, ανατομίας και φυσιολογίας
7. **Προφίλομετρία ουρήθρας:** είναι η καταγραφή της πίεσης σε διάφορες καταστάσεις. Διακρίνεται σε:
 - στατική προφίλομετρία: είναι η καταγραφή των πιέσεων καθ' όλο το μήκος της ουρήθρας με τη κύστη και την ουρήθρα σε ηρεμία
 - προφίλομετρία κατά τη προσπάθεια: ονομάζεται αυτή κατά την οποία μετράται ταυτόχρονα η ενδοκυστική πίεση (που εκπροσωπεί την ενδοκοιλιακή) και η ενδοουρηθρική καθ' όλο το μήκος της ουρήθρας με την ασθενή να αυξάνει σε τακτά χρονικά διαστήματα την ενδοκοιλιακή πίεση συνήθως με προκλητό βήχα
 - δυναμική προφίλομετρία: μετρά σε ένα μόνο σημείο της ουρήθρας τις αλλαγές πίεσης κατά τη πλήρωση, τη κένωση ή άλλες δυναμικές καταστάσεις

Οι κυριότερες παράμετροι στη προφίλομετρία: **(1)** μέγιστη ενδοουρηθρική πίεση, **(2)** μέγιστη ενδοουρηθρική πίεση σύγκλεισης, η οποία είναι η διαφορά μεταξύ της μέγιστης ενδοουρηθρικής πίεσης και της ενδοκυστικής πίεσης, **(3)** λειτουργικό μήκος της ουρήθρας, το οποίο είναι το τμήμα της ουρήθρας στο οποίο η πίεση είναι μεγαλύτερη από την ενδοκυστική (οι παράμετροι προσδιορίζονται με αργή προκαθοριζόμενης ταχύτητας έλξη του καθετήρα προς τα έξω), **(4)** μεταδιδόμενη πίεση, που είναι εκείνη η οποία μεταδίδεται στην ουρήθρα μετά από αύξηση ενδοκοιλιακής πίεσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

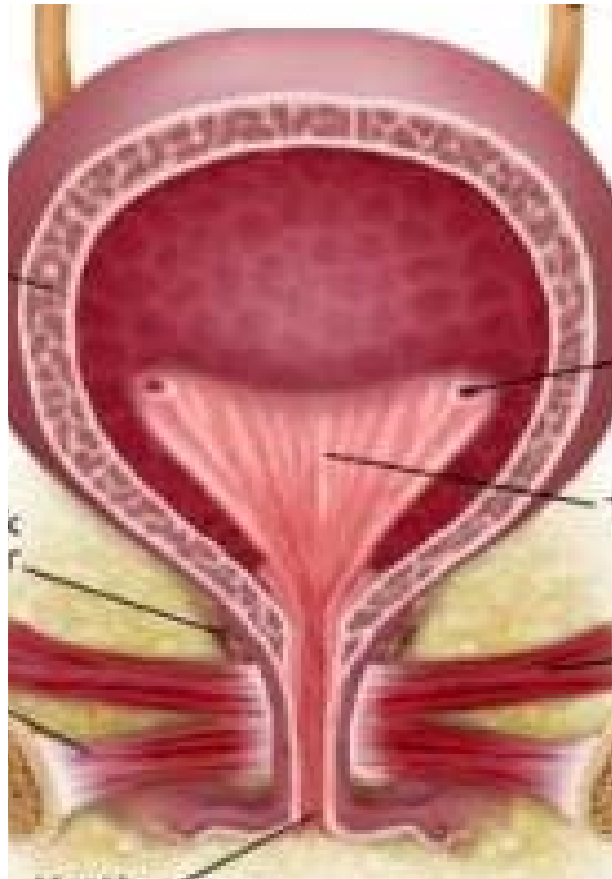
1. Wein AJ, Rovner ES, "Definition and epidemiology of overactive bladder". *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):7-12; discussion 12.
2. Saitoh H., "The descriptions on disorders of urination in the Hippocratic Collection". *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2005 Mar;96(3):432-41.
3. Freeman R. & Malvern J., "The unstable bladder", Butterworth @Co. Ltd., 1989.
4. Abrams, P. *et al.* "The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society". *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178.
5. Holmes B., "Overactive bladders play with the mind". *New Scientist*, 23 July 2008, Issue 2666.
6. Staskin D., Dmochowski R., "Future studies of overactive bladder: the need for standardization". *Urology*, Volume 60, Issue 5, Pages 90-93.
7. Cystitis and Overactive Bladder Foundation, "Overactive bladder", © 2006.
8. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, 1999.
9. Πούλιας Η., "Υπερδραστήρια κύστη: Μία συχνή αλλά άγνωστη ασθένεια", *Τα Νέα*, 27/12/2008.
10. Milsom I, Stewart W, Thüroff J., "The prevalence of overactive bladder". *Am J Manag Care*. 2000 Jul;6(11 Suppl):S565-73.
11. C.Hampel, D.Wienhold et al, "Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence", *Urology*, Volume 50, Issue 6, Pages 4-14.
12. Wein AJ, Rovner ES., "Definition and epidemiology of overactive bladder". *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):7-12; discussion 12.
13. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J et al. Prevalence of urinary incontinence. *Br Med J* 1980;281:1243-5.
14. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J et al. "Prevalence of urinary incontinence". *Br Med J* 1980;281:1243-5.
15. Jolleys J. "Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice". *Br Med J* 1988;296:1300-2.
16. Lapitan MC, Chye PLH. "The epidemiology of overactive bladder among females in Asia: A questionnaire survey". *Int Urogynecol J* 2001;12:226-31.
17. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. "How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study". *Br J Urol Int* 2001;87:760-6
18. Stewart W, Herzog R, Wein A, et al. "The prevalence and impact of overactive bladder in the U.S.: results from the NOBLE program". *Neurourol Urodynam*. 2001;20:406-408.
19. Nitti VW., "Clinical impact of overactive bladder". *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 4:S2-6.
20. Μονάδα Ουροδυναμικής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, «Ακράτεια ούρων και υπερδραστήρια κύστη», 2008.

21. Gin-Den Chen, Tzu-Li Lin et al, "Prevalence and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women", *Neurourol. Urodynam.* 22:109-117, 2003.
22. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL et al, "Prevalence of urinary incontinence and hyperactive bladder in the Spanish population: results of the EPICC study", *Actas Urol Esp.* 2009 Feb;33(2):159-66.
23. Correia S, Dinis P, Rolo F, Lunet N., "Prevalence, treatment and known risk factors of urinary incontinence and overactive bladder in the non-institutionalized Portuguese population". *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Aug 14.
24. Lee YS, Lee KS et al, "Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study". *World J Urol.* 2009 Nov 8.
25. Tikkinen KA, Tammela TL, Rissanen AM, Valpas A, Huhtala H, et al. (2007) "Is the Prevalence of Overactive Bladder Overestimated? A Population-Based Study in Finland". *PLoS ONE* 2(2): e195. doi:10.1371/journal.pone.0000195
26. Wennberg AL, Molander U, et al, "Lower urinary tract symptoms: lack of change in prevalence and help-seeking behaviour in two population-based surveys of women in 1991 and 2007". *BJU Int.* 2009 Apr 21.
27. Ganz ML, Smalarz AM et al, "Economic Costs of Overactive Bladder in the United States". *Urology.* 2009 Dec 24.
28. Ganz ML, Smalarz AM et al, "Economic Costs of Overactive Bladder in the United States". *Urology.* 2009 Dec 24.
29. Diokno AC, Brock BM, Brown MB, Herzog AR. "Prevalence of urinary and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly". *J Urol* 1986;136:1022-5
30. Ouslander JG, Kane RL, Abrass IB. "Urinary incontinence in elderly nursing home patients". *J Am Med Assoc* 1982;248:1194-8
31. Yoshida M., "Perspectives on overactive bladder in the elderly population". *World J Urol.* 2009 Dec;27(6):729-37.
32. Kajiwara M., Inoue K. et al, "Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: An epidemiological study". *Int.J.Urol.*, 2006 Jan;13(1):36-41.
33. Jae Min Chung et al, "Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5-13 years old: a nationwide multicenter study". *Urology.* 2009 Jul;74(1):234-5.
34. Fitzgerald MP, Thom DH et al, "Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms". *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):989-93.
35. Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, *et al.* "Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey". *Urology* 2001;57:1044-50.
36. Brown JS, Grady D, Ouslander J, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. "Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women". *Obstet Gynecol* 1999;94:66-70.
37. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. "Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence?". The Norwegian EPINCONT Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:247-54.

38. Subak LL, Richter HE, Hunskaar S., "Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update". J Urol. 2009 Dec;182(6 Suppl):S2-7.
39. Cheung WW, Khan NH et al, "Prevalence, evaluation and management of overactive bladder in primary care". BMC Fam Pract. 2009 Jan 23;10:8.
40. Diez-Itza I, Aizpitarte I, Becerro A, Sarasqueta C., "Incidence of overactive bladder after vaginal hysterectomy and associated repairs for pelvic organ prolapse". Gynecol Obstet Invest. 2009;68(1):65-70. Epub 2009 Apr 30.
41. Mayo Clinic Staff, "Overactive bladder". Sept. 26, 2008. © 1998-2010 Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER).
42. Cardozo LD, Stanton SL, "Surgical treatment of incontinence in elderly women". Surg Gynecol Obstet. 1980 Apr;150(4):555-7.
43. Farrar DJ et al, "A urosynamic analysis of micturition symptoms in the female". Surg Gynecol Obstet. 1975 Dec;141(6):875-81.
44. Turner-Warwick R., "Functional Reconstruction of the Urinary Tract and Gynaeco-Urology". Mediaduceus publishing, 2002.
45. Arnold EP, Bates CP, et al, "Urinary incontinence in women". Br Med J. 1972 Nov 11;4(5836):365.
46. Cardozo L et al, "Evaluation of female urinary incontinence device", Urology. 1979 Apr;13(4):398-401.
47. Nabili S., "Overactive bladder". ©1996-2010 MedicineNet, Inc.
48. "Πεπραγμένα Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Αρεταιείου Νοσοκομείου", Ακαδημαϊκού έτους 2008-2009. Σύνταξη: Γ. Κρεατσάς, Α. Λιάπης. Αθήνα, Οκτώβριος 2009. Σελ. 109-110.
49. Συλλογικό έργο, "100 ερωτήσεις και απαντήσεις για την ακράτεια ούρων και την υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη, βασική ιατρική εγκυκλοπαίδεια, εκδότης Μαλλιάρης-συλλογικό έργο". Εκδότης Μάλλιαρης
50. Αθανασόπουλος Α., "Η ακράτεια ούρων και η αντιμετώπισή της". Ιατρικό Βήμα.
51. Romanzi LJ, "Preliminary assessment of the incontinent woman". Urol Clin North Am. 1995 Aug;22(3):513-20.
52. Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. "Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings". Adv Ther. 2005;22(4):381-394.
53. Groen J, Klijn Aj, Nijman JM, Van Mastrigt R., "Diagnosis and grading of detrusor instability using a computerized algorithm". J Urol 159, 1669-1674, 1998
54. Irwin DE et al, "Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries". BJU Int. 2006 Jan;97(1):96-100.
55. Αθανασόπουλος Α., "Όταν η κύστη υπερλειτουργεί". 28 Νοεμβρίου 2008, © iatronet.gr 1999-2010.
56. Πρακτικά 11^{ου} πανελληνίου συνεδρίου μαιευτικής – γυναικολογίας: εξελίξεις στη μαιευτική – γυναικολογία.
57. Σπυρόπουλος, "Ουροδυναμική μελέτη". 15/11/07.
58. Θεοδώρου Χ.Γ., "Ουροδυναμική και νευρο-ουρολογία", εκδόσεις Παρισιάνου, 1999.

B ΜΕΡΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ



**ΚΙΤΡΟΜΗΛΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ
ΚΟΥΤΣΙΟΥΜΑΡΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΚΡΗΤΙΚΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
ΧΑΡΑΜΗ ΕΛΕΝΗ**

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η ουροδόχος κύστη είναι μυώδες κοίλο όργανο. Σε αυτήν καταλήγουν οι δύο ουρητήρες και από αυτήν ξεκίνα η ουρήθρα. Βασικός της ρόλος είναι η συλλογή των ούρων στα μεσοδιαστήματα της ούρησης.

Βρίσκεται μέσα στην ελλάσσονα πύελο, πάνω από το πυελικό έδαφος, υποπεριτοναϊκά, πίσω από την ηβική σύμφυση. Όταν γεμίζει με ούρα φθάνει έως τον προπεριτοναϊκό χώρο. Στον άνδρα ευρίσκεται όπισθεν της ηβικής σύμφυσης, έμπροσθεν του ορθού και άνωθεν του προστάτη. Στη γυναίκα ευρίσκεται ανάμεσα στην ηβική σύμφυση και τη μήτρα. Από πάνω της ευρίσκονται εντερικές έλικες.

Αποτελείται από τρία μέρη, την κορυφή, το σώμα και τον πυθμένα. Επίσης, διακρίνουμε δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, και δύο πλάγια χείλη, το δεξιό και το αριστερό, όταν η κύστη έχει ωοειδές σχήμα. Στο παιδί έχει σχήμα σαν αχλάδι και στον ενήλικο, όταν είναι άδεια, έχει σχήμα τριγωνικό, ενώ όταν είναι γεμάτη ούρα, παίρνει σχήμα ωοειδές ή σφαιρικό.

Το τοίχωμά της αποτελείται από τον μυϊκό χιτώνα εξωτερικά και τον βλεννογόνο εσωτερικά. Μεταξύ αυτών των χιτώνων βρίσκεται ο υποβλεννογόνιος χιτώνας. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από τρεις στιβάδες, την έξω, την μέση και την έσω ή υποβλεννογόνια.

Η έσω επιφάνεια της κύστης στα παιδιά είναι λεία και κόκκινη. Στους ενήλικους, όταν είναι κενή εμφανίζει πολυπληθείς πτυχές οι οποίες εξαφανίζονται κατά την πλήρωση αυτής. Σε γεμάτη ουροδόχο κύστη παρατηρούνται ακρολοφίες αντί των πτυχών εκτός από το κυστικό τρίγωνο. Αυτό είναι τρίγωνο του οποίου η κορυφή βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα της κύστης και φτάνει ως την ουρήθρα όπου σχηματίζει επιμήκη ακρολοφία την κιονίδα της κύστης. Το έσω στόμιο της ουρήθρας περιβάλλεται από κυκλοτερές έπαρμα του βλεννογόνου που παράγεται από τον έσω σφιγκτήρα της ουρήθρας. Το στόμιο της ουρήθρας με το πλησίον σε αυτό τμήμα του πυθμένα της ουροδόχου κύστης ονομάζεται αυχένas της κύστης. Η βάση του αφορίζεται από έπαρμα του βλεννογόνου, το ουρητηρικό όγκωμα, που σχηματίζεται από την ενδοτοιχωματική πορεία των ουρητήρων. Στα άκρα του ογκώματος αυτού βρίσκονται τα στόμια των ουρητήρων που καλύπτονται από βλεννογονική πτυχή που ονομάζεται βαλβίδα του ουρητήρα. Τέλος, πίσω από το ουρητηρικό όγκωμα βρίσκεται μία κοίλανση, η οποία ονομάζεται οπισθοουρητηρικός βόθρος και που αυξάνεται σε βάθος με την πάροδο της ηλικίας, ιδιαίτερα στους άνδρες.

Στις γυναίκες στηρίζεται αμέσως πάνω στο πυελικό έδαφος, ενώ στους άνδρες επάνω στον προστάτη με μυϊκές ίνες. Επιπλέον, στη στήριξή της συμμετέχουν το περιτόναιο, οι ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι, οι ηβοκυστικοί (ή ηβοπροστατικοί) σύνδεσμοι, η προκυστική περιτονία, το περικύστιο και τα αγγεία της.

Η ουροδόχος κύστη αιματώνεται από τις δύο άνω κυστικές αρτηρίες, δεξιά και αριστερή, που είναι κλάδοι της ομφαλικής αρτηρίας, δεξιά και αριστερά, και από τις δύο κάτω κυστικές, δεξιά και αριστερή, που είναι κλάδοι της έσω λαγόνιας αρτηρίας, δεξιά και αριστερά. Επίσης, στην αιμάτωσή της συμβάλλουν και μικροί κλάδοι προερχόμενοι από την μέση αιμορροϊδική αρτηρία.

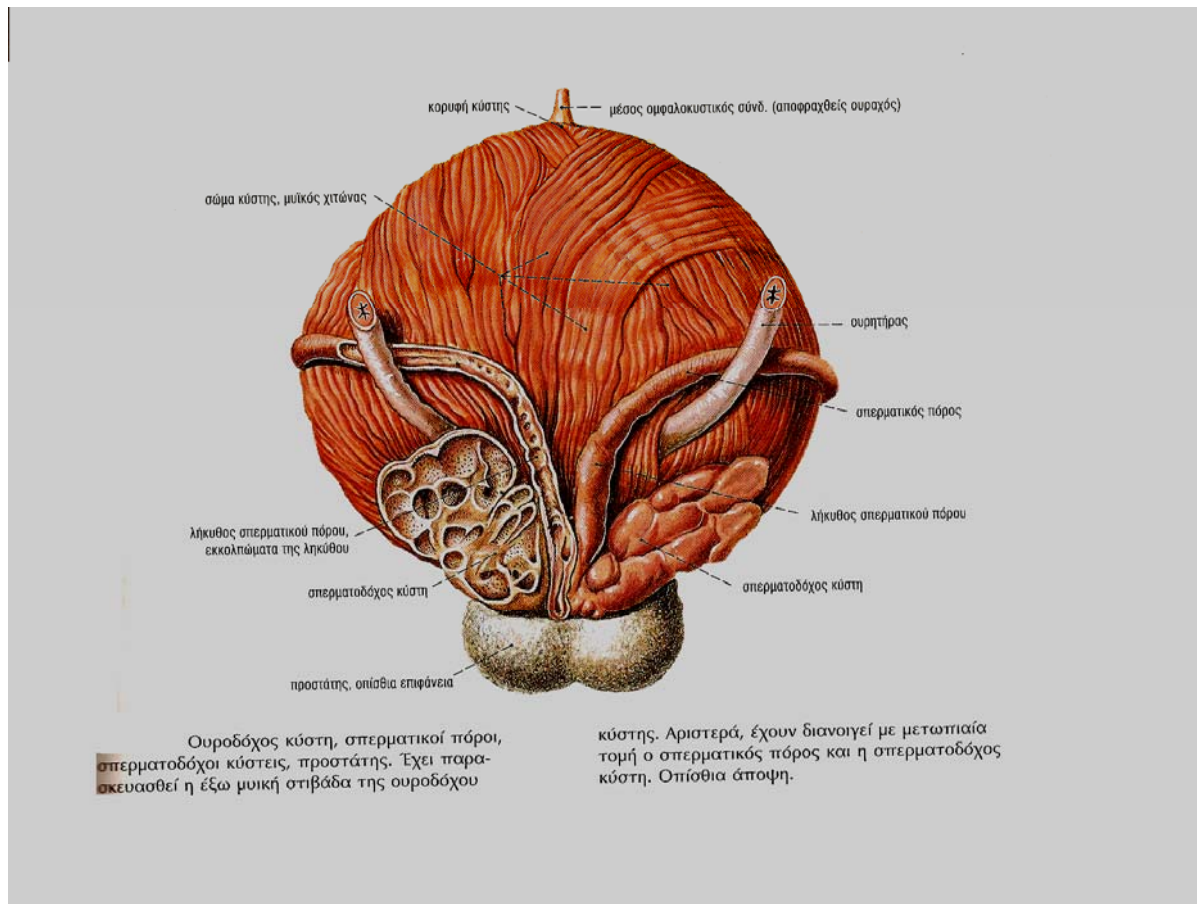
Η φλεβική αποχέτευση της κύστης ξεκινά από ένα λεπτό υποβλεννογόνιο φλεβικό δίκτυο, το οποίο δίνει μεγαλύτερες φλέβες στο τοίχωμα της κύστης που σχηματίζουν και πάλι πλέγματα. Αυτά τα πλέγματα συνδέονται με το αιδοϊκό και το προστατικό φλεβώδες πλέγμα και ακολούθως διά των κυστικών φλεβών εκβάλλουν στην έσω λαγόνια φλέβα.

Η λεμφική αποχέτευση της κύστης γίνεται προς τα πρόσθια και πλάγια κυστικά λεμφογάγγλια και το κυστικό τρίγωνο αποχετεύεται προς τα έσω λαγόνια

λεμφογάγγλια.

Η νεύρωση της ουροδόχου κύστης προέρχεται από το κυστικό πλέγμα. Αυτό αποτελείται από συμπαθητικές ίνες, οι οποίες προέρχονται από οσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού, και από παρασυμπαθητικές ίνες, που προέρχονται από την ιερή μοίρα του παρασυμπαθητικού.

Τέλος, κατά την κυστεοσκόπηση μπορούμε να δούμε το έσω στόμιο της ουρήθρας, το κυστικό τρίγωνο, το ουρητηρικό όγκωμα, τα στόμια των ουρητήρων, τον βλεννογόνο και τα αιμοφόρα αγγεία.



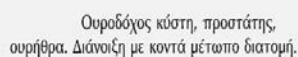
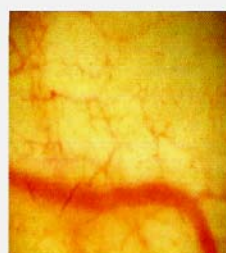


Figure 1 consists of two histological images, labeled 'a' and 'b', showing the internal structure of a honey bee larva. Image 'a' shows the foregut (στόμα της ευροδόχου κυστίδας) and the foregut lumen (σφιγκτικό όγκωμα). Image 'b' shows the foregut (στόμα της ευροδόχου κυστίδας) and the foregut lumen (σφιγκτικό όγκωμα). Both images show the foregut (στόμα του σφιγκτήρα) and the foregut lumen (κυστικό τρίγωνο).



a,b Ουροδόχος κύστη· εικόνα του ουρητηρικού στομίου με ενδοσκόπιο, μέσω της ουρήθρας (κυστεασκόπηση).

a Το ουρητηρικό στόμιο έχει ανοίξει και ένα περιστολτικό κύμα έγει εκφέρει ούρα στην ουροδόχο κύστη

b Κλειστό ουρητηρικό στόμιο

Ουροδόχος κύστη. Φωτογραφία με κυστεοσκόπιο του βλεννογόνου στο σώμα της κύστης. Όταν η υγιής ουροδόχος κύστη είναι πλήρης εξαφανίζονται οι πτυχές του βλεννογόνου.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

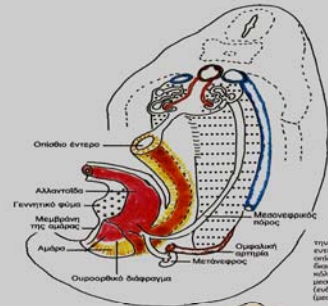
Ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστης αποτελείται από μεταβατικό επιθήλιο. Αυτό αποτελείται από πέντε ή έξι στρώματα κυττάρων. Τα επιφανειακά κύτταρα έχουν από μια ειδική μεμβράνη από παχιές πλάκες, που συμβάλλει στον φραγμό μεταξύ των ούρων και των υγρών του περιβάλλοντα ιστού. Βασικό συστατικό αυτής της μεμβράνης είναι η κερεβροσίδη. Σε γενικές γραμμές δεν διαθέτει αδένες, αν και μερικές φορές μπορεί να ανευρεθούν ορισμένοι πλησίον του στομίου της ουρήθρας. Το χόριο της ουροδόχου κύστης αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό.

Οι μυϊκές ίνες της ουροδόχου κύστης πηγαινούν προς όλες τις κατευθύνσεις. Θα μπορούσαμε όμως να διακρίνουμε τρεις στιβάδες, την έξω, την μέση και την έσω. Η έξω στιβάδα αποτελείται από επιμήκεις ίνες που εκφύονται από την ηβική σύμφυση στον άνδρα και από τον κολεό στη γυναίκα. Η μέση στιβάδα αποτελείται από κυκλοτερείς ίνες και λείπει από το κυστικό τρίγωνο. Η έσω στιβάδα αποτελείται από δεσμίδες που διαπλέκονται μεταξύ τους και είναι περισσότερο ανεπτυγμένη στην περιοχή του κυστικού τριγώνου. Στο έσω στόμιο της ουρήθρας διαμορφώνονται σε αγκύλη και συμβάλλουν κατ' αυτόν τον τρόπο στον σχηματισμό του σφιγκτήρα της ουρήθρας.

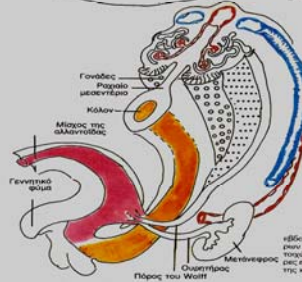
Εμβρυολογικά, η ουρήθρα προέρχεται από το πρόσθιο τμήμα της αμάρας που λέγεται ουρογεννητικός κόλπος. Κατά την τέταρτη εβδομάδα η αμάρα ή τελικό άκρο του οπίσθιου εντέρου διαιρείται σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα από το ουροορθικό διάφραγμα. Αυτό ολοκληρώνεται έως την έβδομη εβδομάδα. Η αμάρα χωρίζεται σε δύο τμήματα από τα σημεία εκβολής των ουραίων άκρων των πόρων του Wolff. Η περιοχή πάνω από την εκβολή αποτελεί την αρχέγονο ουροδόχο κύστη και κάτω από την εκβολή σχηματίζεται ο ουρογεννητικός κόλπος. Το τελικό τμήμα των πόρων του Wolff ενσωματώνεται στο κατώτερο τοίχωμα της κύστης έτσι ώστε τα στόμια των ουρητήρων να εκβάλλουν ανεξάρτητα στην κύστη. Τα στόμια των ουρητήρων μετατοπίζονται σταδιακά κεφαλικά ενώ τα στόμια των πόρων του Wolff μετατοπίζονται ουραία προς την ουρήθρα. Από αυτά τα στόμια σχηματίζεται στο τοίχωμα της κύστης το κυστικό τρίγωνο.

Στα αρχικά στάδια, το επιθήλιο του κυστικού τριγώνου είναι μεσοδερματικής προελεύσεως. Αργότερα αντικαθίσταται από επιθήλιο ενδοδερματικής προελεύσεως. Ο μυϊκός χιτώνας της κύστης προέρχεται από το σπλαγχοπλευρικό μεσόδερμα. Σε αυτό το σημείο διακρίνουμε το ευρύ ανώτερο τμήμα που αποτελεί την ουροδόχο κύστη και το στενό κατώτερο τμήμα που θα δώσει την ουρήθρα. Τότε κλείνει και η επικοινωνία της ουροδόχου κύστης με τον ομφαλό επειδή η αλλαντοΐδα αποφράσσεται και σχηματίζει ινώδη ταινία που ονομάζεται ουραχός. Ο ουραχός μετά τη γέννηση μετατρέπεται στον μέσο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο.

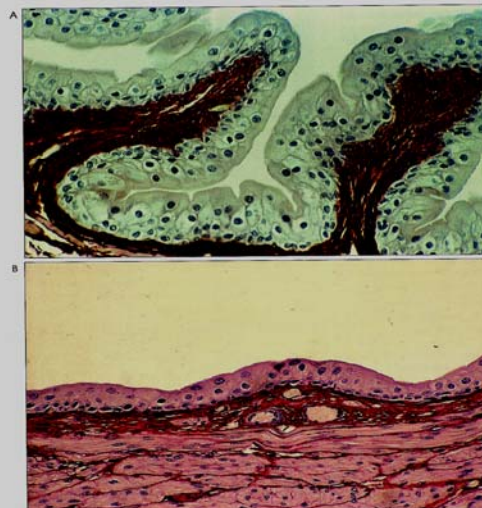
Ανάπτυξη του Ουροποιητικού Συστήματος



Ουρογεννητικά σύστημα εμβρύου ανθρώπου κατά την 4η εβδομάδα της ανάπτυξης. Το τελικό όργανο του αρσενικού ανθρώπου (σπέρμα) παράγεται από το ουροσφαιρικό διάφραγμα σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα. Μόλις την 7η εβδομάδα το πρόσθιο τμήμα αποχωρίζεται στην αλάντοα και παράγει σπέρμα και τον ουρογεννητικό πόρο. Όσο μεγαλώνουν δύο αποτελούν το αρσενικό ανθρώπου (επιδόχημα) ενώρετα με τη επιδόχη του μεσενεφρικού πόρου (μειόχημα).



Ουρογεννητικά σύστημα εμβρύου ανθρώπου την 6η εβδομάδα της ανάπτυξης. Το τελικό όργανο των μεσενεφρικών πόρων (σπέρμα του Wolff) συσσωματώνεται στο κοιλιακό τμήμα του κοιλιακού της ουροδόχου κύστης και οι συσσωματωμένοι σπέρματες εκβάλλουν ανεξάρτητα από τους πόρους στη περιοχή του κοιλιακού της κύστης.



Συγκρίνετε τη δομή του μεταβατικού επιθηλίου όταν η ουροδόχος κύστη είναι κενή (Α) με τη δομή του όταν είναι γεμάτη (Β). Όταν πληρώνεται η ουροδόχος κύστη, η ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων να διαλαβαίνουν μεταξύ τους, ελαττώνει το πάχος του επιθηλίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εσωτερικής επιφάνειας της ουροδόχου κύστης. Στο Β, παρατηρήστε τις λεπτές ήες, κολλαγόνου που χωρίζουν τις δεσμίδες των λείων μυϊκών κυττάρων. Χρώση πακρικού 3% (αυτοχρωμική). Μεγάλη μεγέθυνση.

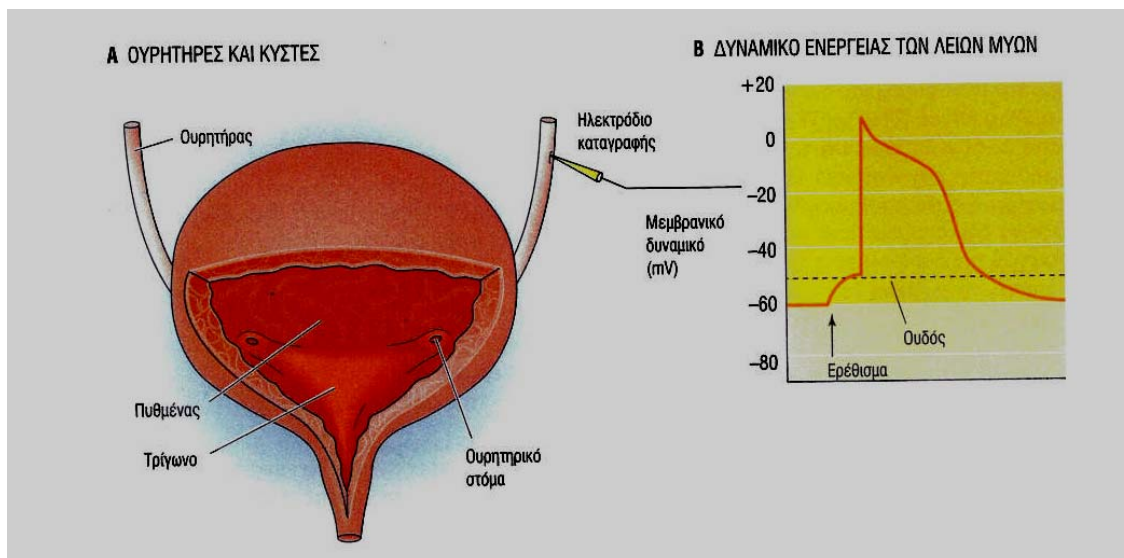
ΟΙ ΟΥΡΗΤΗΡΕΣ ΚΑΙ Η ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ

Ο Ουρητήρας Προωθεί τα Ούρα από τη Νεφρική Πύελο προς την Κύστη με Περισταλτικά Κύματα που Εκκινούνται από ένα Συγκύτιο από Λεία Μυϊκά Κύτταρα

Οι ουρητήρες αποτελούν έναν αγωγό ροής των ούρων από τη νεφρική πύελο προς την ουροδόχο κύστη. Οι ουρητήρες εντοπίζονται οπισθοπεριτοναϊκά και ο καθένας περιελίσσεται γύρω από την κορυφή της κοινής λαγονίου αρτηρίας και φλέβας και πορεύεται σύστοιχα προς την πύελο. Οι ουρητήρες εισέρχονται στο κατώτερο οπίσθιο τοίχωμα της κύστης (**κυστεοουρητηρικός σύνδεσμος**), περνούν παραβολικά το μυϊκό τοίχωμα και αδειάζουν το περιεχόμενο τους στο εσωτερικό της κύστης, 1 με 2 εκατοστά πάνω και πλάγια από το στόμιο της ουρήθρας. Τα δύο ουρητηρικά στόμια συνδέονται με μια ιστική προεξοχή και μαζί με το ουρηθρικό στόμιο αποτελούν τις κορυφές ενός τριγώνου (**κυστικό τρίγωνο**). Μία επίπεδη, βλεννογονομυϊκή μεμβράνη καλύπτει τα στόμια των ουρητήρων εκτελώντας χρέη βαλβίδας. Αυτή η ανατομική βαλβίδα σε συνδυασμό με τη φυσιολογική βαλβιδική λειτουργία που επιτελείται μέσω της λοξής πορείας των ουρητήρων μέσα από το τοίχωμα της κύστης αποτρέπει από την παλινδρόμηση των ούρων στους ουρητήρες κατά τη σύσπαση της κύστης.

Ο αυλός κάθε ουρητήρα καλύπτεται από **μεταβατικό επιθήλιο** που βρίσκεται πάνω από μία υποβλεννογόνια στιβάδα συνδετικού ιστού καθώς και από μια εσωτερική στιβάδα επιμηκών και μια εξωτερική στιβάδα κυκλοτερών λείων μυϊκών ινών. Οι **λείες μυϊκές ίνες** των ουρητήρων λειτουργούν ως ένα συγκύτιο. Οι συνάψεις μεταδίδουν τις ηλεκτρικές ώσεις από κύτταρο σε κύτταρο με μία ταχύτητα της τάξης των 2 με 6 cm/sec. Μηχανικά (τάση) και χημικά ερεθίσματα, καθώς επίσης και το ρεύμα εκπόλωσης της μεμβράνης, πυροδοτούν την εμφάνιση δυναμικού ενεργείας με την μορφή plateau.

Η **σύσπαση** των ουρητηρικών λείων μυών επιτελείται μέσω μηχανισμών που είναι χαρακτηριστικοί και άλλων λείων μυών, όπου τα σύμπλοκα Ca^{2+} -καλμοδουλίνης ενεργοποιούν την κινάση της ελαφρός αλύσου της μυοσίνης (MLCK). Η cAMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση (PKA) μπορεί να φωσφορυλιώσει την MLCK μειώνοντας τη συγγένεια της MLCK για τα σύμπλοκα Ca^{2+} -καλμοδουλίνης, εξασθενώντας έτσι τη φωσφορυλίωση των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να είναι εν μέρει υπεύθυνος για την χαλάρωση που επάγει η cAMP στους λείους μύες.



Ανατομία των ουρητήρων και της κύστης. Στην εικόνα *B* τα λεία μυϊκά κύπαρα του ουρητήρα έχουν ένα μεμβρανικό δυναμικό ηρεμίας των -60 mV, το οποίο καθορίζεται κυρίως από την υψηλή διαπερατότητα σε K^+ . Οι διάλυτοι Na^+ είναι υπεύθυνοι για την κορύφωση του δυναμικού ενέργειας, ενώ οι διάλυτοι Ca^{2+} είναι οι κυρίως υπεύθυνοι για το δυναμικό ενέργειας.

Τα ουρητηρικά **περισταλτικά κύματα** ξεκινούν από ηλεκτρικούς **βηματοδότες** που βρίσκονται στο άπω τμήμα της θηλής του νεφρού. Αυτά τα κύματα προωθούν τα ούρα κατά μήκος των ουρητήρων και μέσα στην ουροδόχο κύστη με μία σειρά παλμών σε συχνότητα των 2 με 6 ανά λεπτό. Η ενδο-ουρητηρική υδροστατική πίεση ξεκινά με τιμή βάσης από 0 έως 5 cm της στήλης ύδατος και φτάνει στα 20 με 80 cm της στήλης ύδατος κατά τη διάρκεια των περισταλτικών κυμάτων. Σε περιπτώσεις που εμποδίζεται η ροή στους ουρητήρες, όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις των λίθων των νεφρών, οι ουρητήρες διαστέλλονται, και η τιμή βάσης της υδροστατικής πίεσης αυξάνεται στα 70 με 80 cm της στήλης ύδατος σε χρονικό διάστημα μεταξύ 1 και 3 ωρών. Η πίεση αυτή μεταδίδεται παλίνδρομα πίσω στους νεφρόνες, προκαλεί ακινητοποίηση της ροής και η σπειραματική διήθηση σχεδόν σταματά. Η κατάσταση μέσα σε ώρες ή μέρες εξελίσσεται σε **υδρονέφρωση** με διάταση της νεφρικής πυέλου και των καλύκων. Οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονο άλγος (κωλικός νεφρού) που οφείλεται στη διάταση των εμπλεκομένων δομών. Αν το κώλυμα δεν αρθεί, οι συνέπειες του μπορεί να περιλαμβάνουν σημαντική νεφρική δυσλειτουργία ή ακόμη και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι κατά την εμμένουσα παρεμπόδιση της ροής στον ουρητήρα η πίεση μέσα στον αυλό του μειώνεται σε επίπεδο που είναι ελάχιστα υψηλότερο από την φυσιολογική τιμή βάσης του. Παρόλο που ο ασθενής δεν παράγει ούρα («ανουρία»), η σπειραματική διήθηση συνεχίζεται έστω και με σημαντικά μειωμένο ρυθμό, γεγονός που είναι ενδεικτικό ότι η επαναρρόφηση του υγρού από τα σωληνάκια ισούται με την διήθηση του.

Τα περισταλτικά κύματα των ουρητήρων συμβαίνουν και απουσία νεύρωσης. Παρόλα αυτά το αυτόνομο νευρικό σύστημα ρυθμίζει αυτή την λειτουργία. Όπως

συμβαίνει και με άλλους συγκυτιακούς λείους μύες, ο έλεγχος μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος επιτελείται μέσω διάχυτης απελευθέρωσης διαβιβαστών από πολλαπλές απολήξεις που αναπτύσσονται καθώς ο μεταγαγγλιακός άξονας προχωράει πάνω από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η *συμπαθητική* νεύρωση (μέσω του αορτικού, υπογαστρίου κι ωοθηκικού πλέγματος) ρυθμίζει την ουρητηρική σύσπαση καθώς η νορεπινεφρίνη δρα μέσω διέγερσης των α -αδρενεργικών υποδοχέων κι αναστολής των β -αδρενεργικών υποδοχέων. Η *παρασυμπαθητική* νεύρωση προάγει την ουρητηρική συσταλτικότητα μέσω της ακετυλοχολίνης (ACh), είτε με άμεση διέγερση των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων (δηλαδή ακετυλοχολινικών υποδοχέων συνδεδεμένων με G-πρωτεΐνες), ή έμμεσα αναγκάζοντας τις συμπαθητικές ίνες να απελευθερώσουν νορεπινεφρίνη, η οποία στη συνέχεια διεγείρει τους α -αδρενεργικούς υποδοχείς. Κάποιες από τις νευρικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι προσαγωγές **ίνες του άλγους**. Στην πραγματικότητα, το άλγος του νεφρικού κωλικού με τις βίαιες περισταλτικές συσπάσεις κοντά στην περιοχή της απόφραξης αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους πόνους που απαντώνται στην κλινική πράξη.

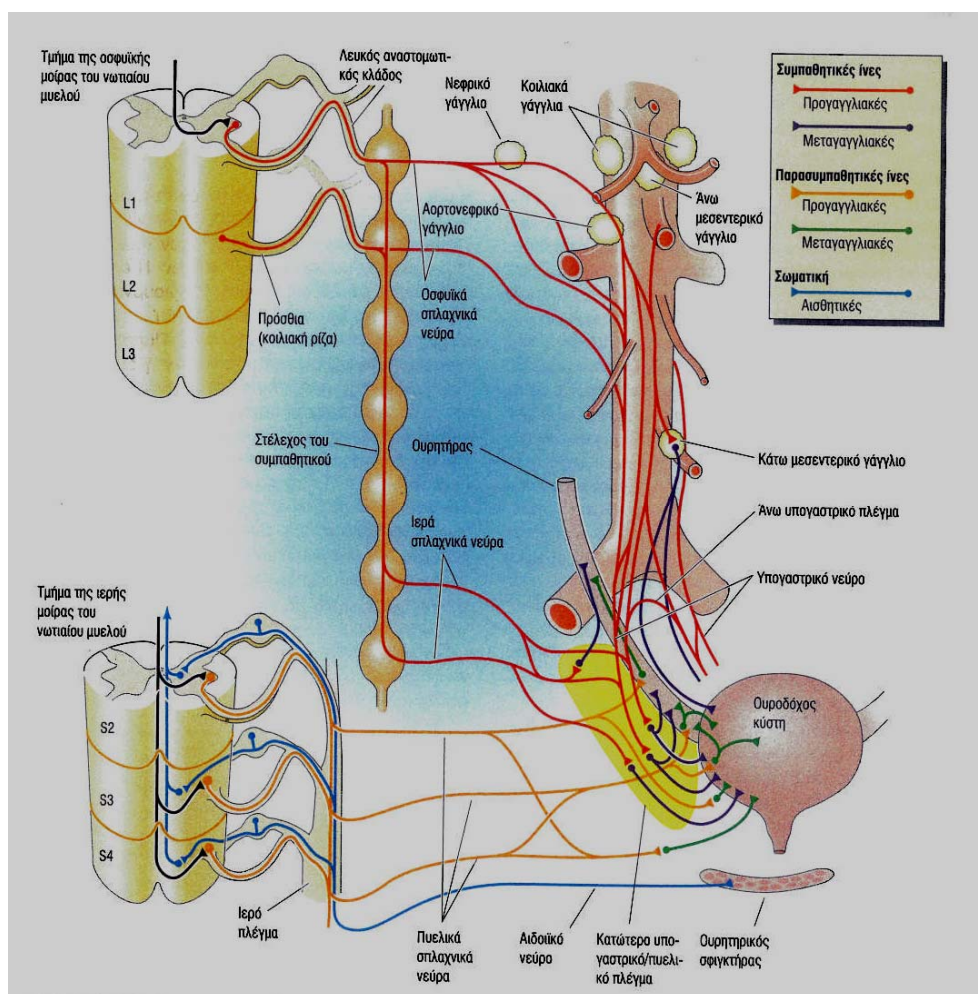
Η Ουροδόχος Κύστη και οι Σφιγκτήρες της Νευρώνονται από Συμπαθητικές, Παρασυμπαθητικές και Σωματικές Νευρικές Ίνες

Η ουροδόχος κύστη αποτελεί ένα κοίλο σπλάγχο που περιλαμβάνει το κυρίως τμήμα (σώμα) όπου συγκεντρώνονται τα ούρα, και μία χοανοειδή προέκταση (αυχένας) μέσω της οποίας συνδέεται με την ουρήθρα. Το εσωτερικό της καλύπτεται από μεταβατικό επιθήλιο. Το κύριο μέρος του τοιχώματος σχηματίζεται από τρεις πτωχά οριοθετημένες λείες μυϊκές στιβάδες που αποτελούν τον **εξωστήρα μυ**. Στο χαμηλότερο άκρο του κυστικού τριγώνου βρίσκεται το άνοιγμα της κοιλότητας της κύστης προς το οπίσθιο τμήμα της ουρήθρας (δηλαδή, το άπω τμήμα του αυχένα της κύστης), που εκτείνεται σε μήκος ίσο με 2 έως 3 cm. Το τοίχωμα της οπίσθιας ουρήθρας περιλαμβάνει τις *λείες* μυϊκές ίνες του εξωστήρα μυός κι ενδιάμεσα τους ελαστικές συνδετικές ίνες αμφότερες των οποίων σχηματίζουν τον **έσω σφιγκτήρα** (Πίνακας 1). Σε άμεση επαφή βρίσκεται ο **έξω σφιγκτήρας**, ο οποίος σχηματίζεται από ελεγχόμενες, βραδέως συσπώμενες *γραμμωτές* μυϊκές ίνες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΟΙ ΟΥΡΗΘΡΙΚΟΙ ΣΦΙΓΚΤΗΡΕΣ		
	Έσω σφιγκτήρας	Έξω σφιγκτήρας
Τύπος μυός	Λείος	Γραμμωτός
Νεύρωση	Υπογαστρικό	Αιδοϊκό
Τύπος νεύρωσης	Αυτόνομη	Σωματική

Η κύστη και οι σφιγκτήρες λαμβάνουν συμπαθητική και παρασυμπαθητική (αυτόνομη) νεύρωση καθώς και σωματική (ελεγχόμενη) νεύρωση.

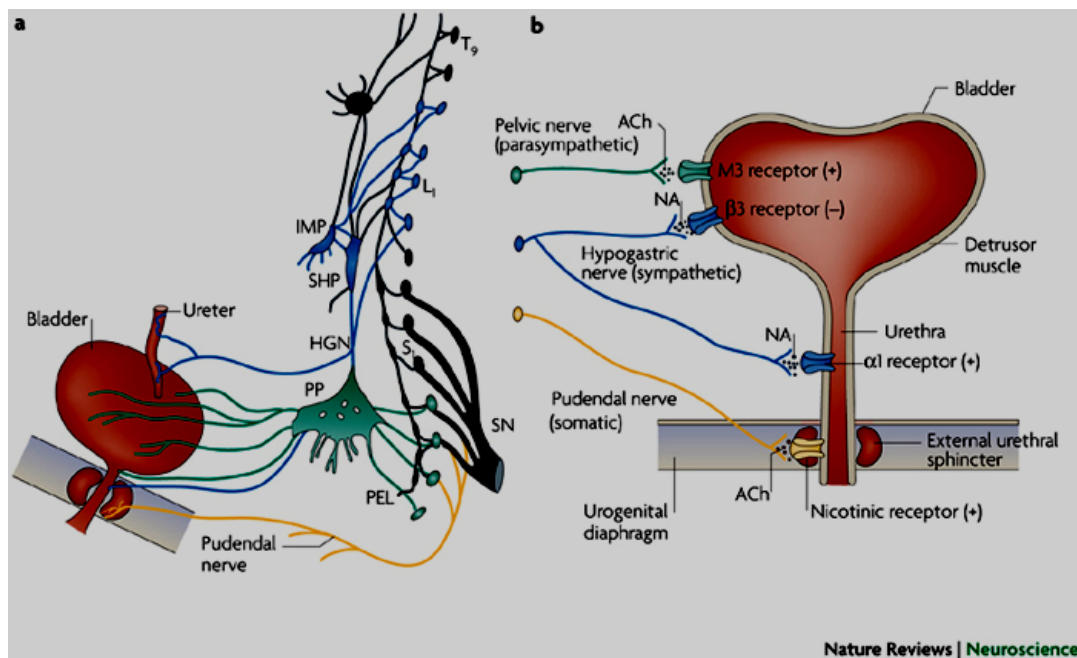


Αυτόνομη και σωματική νεύρωση της κύστης.

Η συμπαθητική νεύρωση της κύστης και των έσω σφιγκτήρων προέρχεται από νευρώνες του διάμεσου πυρήνα της κυτταρικής στήλης του τμήματος του νωτιαίου μυελού που εκτείνεται από το ύψος του 10ου θωρακικού έως το ύψος του 2ου οσφυϊκού σπονδύλου. Οι προγαγγλιακές ίνες περνούν μέσω των οσφυϊκών σπλαχνικών νεύρων στο άνω υπογάστριο πλέγμα, απ' όπου ξεκινούν το αριστερό και δεξιό υπογάστριο νεύρο. Αυτά τα νεύρα οδηγούν στο κάτω υπογάστριο/κοιλιακό πλέγμα, όπου οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες συνάπτονται με τις μεταγαγγλιακές ίνες. Μετά τις συνάψεις, αυτές οι μεταγαγγλιακές ίνες συνεχίζονται προς την κύστη μέσω του άπω τμήματος του υπογαστρίου νεύρου. Αυτό το άπω τμήμα περιέχει επίσης τις προ-γαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες για τις οποίες θα συζητήσουμε στην επόμενη παράγραφο.

Η **παρασυμπαθητική νεύρωση** της ουροδόχου κύστης προέρχεται από τη στήλη των ενδιάμεσων πυρήνων των νευροτομιών S2 έως S4 του ιερού νωτιαίου μυελού. Οι παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες που πλησιάζουν την κύστη μέσω του πυελικού σπλαχνικού νεύρου είναι ακόμη προγαγγλιακές. Συνάπτονται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες στο σώμα και τον αυχένα της ουροδόχου κύστης.

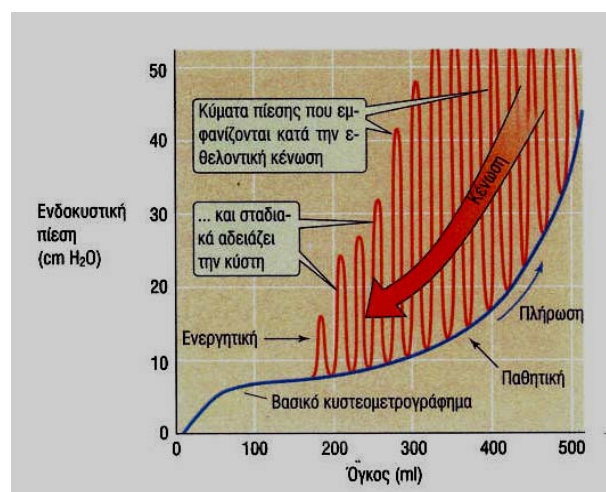
Η **σωματική νεύρωση** ξεκινάει από τους κινητικούς νευρώνες των νευροτομιών S2 έως S4. Μέσω του αιδοϊκού νεύρου νευρώνουν κι ελέγχουν τον γραμμωτό σκελετικό μυ του έξω σφιγκτήρα .



**Η Πλήρωση της Κύστης Ενεργοποιεί Τασσοϋποδοχείς που Ξεκινούν το
Αντανακλαστικό της Ούρησης, ένα Νωτιαίο Αντανακλαστικό Τόξο το οποίο
Βρίσκεται υπό τον Έλεγχο Κέντρων του Ανώτερου Νευρικού Συστήματος**

Ο **τόνος** της ουροδόχου κύστης καθορίζεται από τη σχέση ανάμεσα στον κυστικό όγκο και την πίεση που αναπτύσσεται στο εσωτερικό του. Μπορούμε να μετρήσουμε τη σχέση όγκου-πίεσης εισάγοντας ένα καθετήρα διαμέσου της ουρήθρας, αδειάζοντας το περιεχόμενο της κύστης και καταγράφοντας την πίεση καθώς τη γεμίζουμε εγχέοντας ποσότητες ύδατος ανά 50 ml. Η καταγραφή της σχέσης όγκων και πιέσεων στην κύστη ονομάζεται **κυστεομετρογράμμα** (Εικόνα , μπλε καμπύλη). Η αύξηση του κυστικού όγκου από 0 σε περίπου 50 ml προκαλεί μία σχετικά απότομη αύξηση της πίεσης. Η περαιτέρω αύξηση του όγκου μέχρι περίπου τα 300 ml, δεν προκαλεί σχεδόν καμία αύξηση στην πίεση. Αυτή η υψηλή ελαστικότητα αντικατοπτρίζει τη χαλάρωση των κυστικών λείων μυϊκών ινών. Επιπλέον αυξήσεις του όγκου πάνω από τα 400 ml, προκαλεί μία απότομη αύξηση της «παθητικής» πίεσης. Ο κυστικός τόνος -μέχρι το σημείο της ενεργοποίησης του αντανακλαστικού της ούρησης- είναι ανεξάρτητος της εξωτερικής κυστικής νεύρωσης.

Κέντρα ελέγχου στο φλοιό και στα ανώτερα τμήματα της γέφυρας φυσιολογικά ασκούν ανασταλτική δράση στο αντανακλαστικό της ούρησης, την οποία συντονίζει το κέντρο ούρησης της γέφυρας (PMC). Το κέντρο PMC ελέγχει τόσο τον εξωστήρα μυ της κύστης, όσο και τους ουρητηρικούς σφιγκτήρες. Κατά τη **φάση της πλήρωσης**, οι τασσοϋποδοχείς στέλνουν προσαγωγές πληροφορίες στον εγκέφαλο μέσω των πυελικών σπλαχνικών νεύρων. Η επιθυμία εθελοντικής κένωσης της κύστης δημιουργείται περίπου στο επίπεδο όγκου των 150 ml και η αίσθηση πλήρωσης σε όγκο 400 έως 500 ml. Παρά όλα αυτά μέχρι να υπάρχει κοινωνικά αποδεκτή δυνατότητα ούρησης, απαγωγές ώσεις από τον εγκέφαλο -μέσω ενός αντανακλαστικού μάθησης- αναστέλλουν τους προσυναπτικούς παρασυμπαθητικούς νευρώνες στην ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού που διαφορετικά θα είχαν ενεργοποιήσει τον εξωστήρα μυ της κύστης. Επιπλέον, η εκούσια σύσπαση του έξω σφιγκτήρα είναι δυνατό να υποβοηθά την αποθήκευση των ούρων στη κύστη.

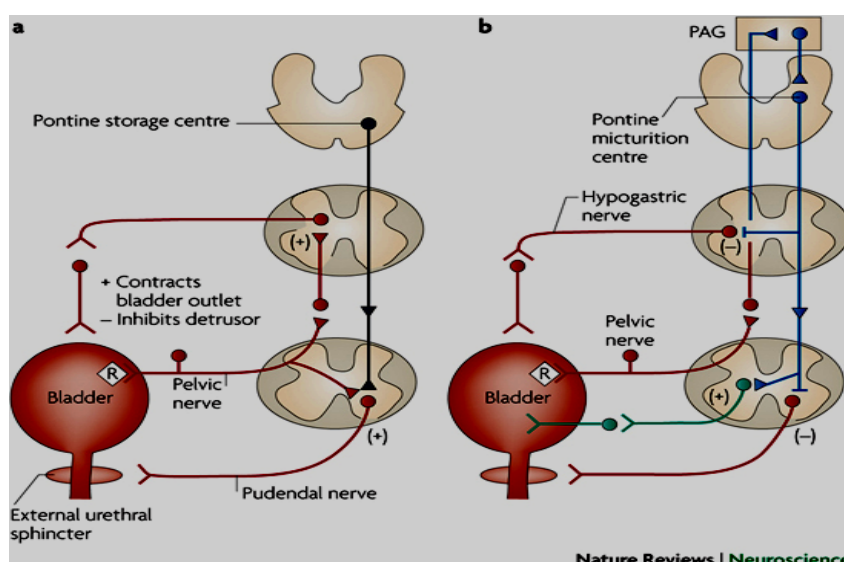


ΕΙΚΟΝΑ . Ένα κυστεομετρογράμμα.

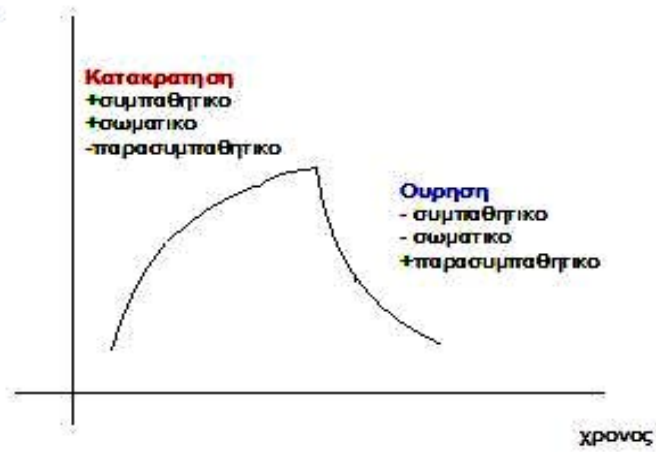
Η **φάση κένωσης** αρχίζει με την εκούσια χαλάρωση του έξω σφιγκτήρα την οποία ακολουθεί η χαλάρωση του έσω σφιγκτήρα. "Όταν μία μικρή ποσότητα ούρων φτάσει στην εγγύς ουρήθρα, προσαγωγές νευρικές ώσεις πληροφορούν το φλοιό ότι η κένωση βρίσκεται προ των πυλών. Το αντανακλαστικό της ούρησης παύει να αναστέλλεται. Σαν αποτέλεσμα, ο εξωστήρας μυς της κύστης συσπάται προωθώντας τα ούρα. Μόλις ενεργοποιηθεί το αντανακλαστικό της ούρησης, οι αρχικές συσπάσεις της κύστης οδηγούν στην παραγωγή περαιτέρω σημάτων από τους αισθητικούς υποδοχείς, ξεκινώντας έτσι μία αυτοτροφοδοτούμενη διεργασία κένωσης, κόκκινες αιχμές που κινούνται προς τα αριστερά). Στο σημείο αυτό τα κέντρα του φλοιού αναστέλλουν τη δράση των σφιγκτήρων. Η εκούσια ούρηση περιλαμβάνει επίσης την εκούσια σύσπαση των κοιλιακών μυών, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω την πίεση στην κύστη και υποβοηθώντας το άδειασμα της.

Το βασικό αντανακλαστικό της κύστης που μόλις περιγράψαμε παρόλο που αποτελεί ένα κληρονομούμενο αυτόνομο αντανακλαστικό, επηρεάζεται από ανώτερα κέντρα του κεντρικού νευρικού συστήματος που το διευκολύνουν ή το αναστέλλουν τροποποιώντας τον ουδό για την κένωση των ούρων.

Λόγω της συνεχούς ροής των ούρων από τους νεφρούς στη κύστη, τη δράση των διαφόρων σφιγκτήρων και τη σχεδόν πλήρη κένωση της κύστης κατά την ούρηση, ολόκληρο το ουροποιητικό σύστημα είναι φυσιολογικά στείρο μικροβίων.



ογκος ουρων
κυστης



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΔΡΑΣΤΗΡΙΑΣ ΚΥΣΤΗΣ

Η υπερδραστήρια κύστη είναι ένα σύνδρομο με ποικίλλουσα παθοφυσιολογία, η οποία μπορεί να είναι πολυπαραγοντική. Το σύνδρομο αυτό είναι επακόλουθο μυογενετικών ή υποκλινικών νευρογενετικών ανωμαλιών.

Ανώμαλη αίσθηση διούρησης στην υπερδραστήρια κύστη

Σε έναν ασθενή με υπερδραστήρια κύστη, τα μηνύματα στην κύστη επιτρέπουν σύσπαση και ως αποτέλεσμα διούρηση προτού η κύστη φτάσει τη μέγιστη χωρητικότητά της. Όταν το μήνυμα είναι απότομο, έντονο και δύσκολο να ανιχνευθεί, οι ασθενείς αναφέρουν την έπειξη για ούρηση που σχετίζεται με την υπερδραστήρια κύστη. Αυτό αντιτίθεται σε μία ομαλή αίσθηση διούρησης που προειδοποιεί τον ασθενή επαρκώς, ώστε να προετοιμάσει την κύστη του για κένωση. Δεν είναι γνωστό αν πρόκειται για ενίσχυση (αυξημένη ευαισθησία) των κεντρομόλων αισθητικών ινών ή αυξημένη απόδοση των κεντρομόλων κινητικών ινών.¹

Αιτιολογία της υπερδραστήριας κύστης

Μία πιθανή αιτιολογία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της υπερδραστήριας κύστης είναι η ακατάλληλη συστολή του εξωστήρα μυός, κατά τη διάρκεια της φάσης πλήρωσης. Άλλα πιθανά αίτια αυτών των συμπτωμάτων περιλαμβάνουν ανωμαλίες του πυελικού εδάφους ή της ουρήθρας. Οι μηχανισμοί για την χρόνια υπερδραστηριότητα του προστάτη μπορούν να αφορούν το νευρικό ή μυϊκό επίπεδο ή μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων.

Ορισμένες κεντρικές νευρικές οδοί μπορούν να υποστούν βλάβη από νευρολογικές καταστάσεις, όπως η νόσος του Πάρκινσον, η οστεοσκληρίωση, τραυματισμός του νωτιαίου μυελού ή εγκεφαλικό επεισόδιο, και επομένως μπορεί να είναι υπεύθυνες για ορισμένες περιπτώσεις υπερδραστηριότητας του εξωστήρα.

Η μυογενετική θεωρία της υπερδραστήριας κύστης αναφέρει ότι αλλαγές στις ιδιότητες των μυϊκών κυττάρων του εξωστήρα είναι υπεύθυνες για ανεξέλεγκτη αύξηση της πίεσης του εξωστήρα. Ορισμένοι ιζηματώδεις παράγοντες, όπως η απόφραξη του στομίου της κύστης, μπορεί να προκαλέσουν μερική απονεύρωση του λείου μυός, οδηγώντας σε αυξημένη διεγερσιμότητα μεταξύ των κυττάρων και έχοντας ως αποτέλεσμα συγχρονισμένες μυογενετικές συστολές ολόκληρου του εξωστήρα μυός (Πίνακας 1).

Επειδή οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες αλληλοσυνδέονται και καμία μεμονωμένη θεωρία δεν μπορεί να εξηγήσει όλες τις περιπτώσεις υπερδραστήριας κύστης, είναι πιο πιθανό ένας συνδυασμός παραγόντων να είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη του συνδρόμου.²

(Πίνακας 1) Προτεινόμενοι Παράγοντες που Σχετίζονται με την Παθογένεση της Υπερδραστήριας Κύστης.

Ηλικία

Απόφραξη του στομίου της κύστης

Μεγέθυνση προστάτη

Νευρογενετικός

Υπεργεφυρικές βλάβες

Άνοια, Εγκεφαλικό Επεισόδιο
Πάρκινσον

Βλάβες νωτιαίου μυελού

Πολλαπλή σκλήρυνση
Διαβητική νευροπάθεια
Δισχιδής ράχη

Τραυματισμός νωτιαίου μυελού

Μυογενετικός

Μερική απονεύρωση του
εξωστήρα μυός

Αυξημένη ηλικία, χρόνια
απόφραξη του στομίου της
κύστης, ιδιοπαθής αστάθεια

Δυσλειτουργία του λείου
μυός

Απόφραξη του στομίου της
κύστης, διαβήτης

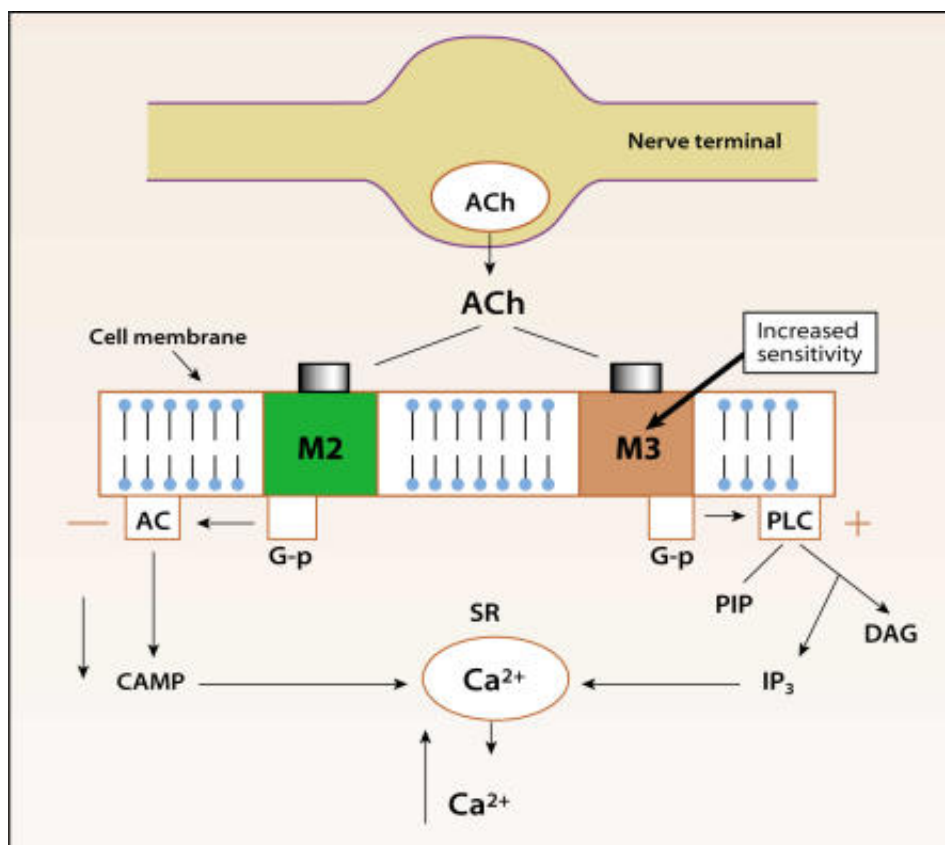
Alan J. Wein, MD. *Overactive Bladder: Defining the Disease*. The American Journal of Managed Care 2000.

Ηλεκτρικές ιδιότητες του ασταθούς εξωστήρα

Ο λείος μυς της ασταθούς κύστης συχνά εμφανίζει ενισχυμένη αυτόματη συστολική δραστηριότητα. Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στην απάντηση διέγερσης του ασταθούς λείου μυός με αγωνιστές και στην ηλεκτρική διέγερση. Ωστόσο, υπάρχουν ανεπαίσθητες διαφορές σχετικά με την αιτιολογία σε πρότυπα που παρουσιάζονται σε

ιστούς από ασταθείς κύστεις.

Οι αποφρακτικές κύστεις είναι υπερευαίσθητες στους μουσκαρινικούς αγωνιστές και στο KCl (Εικόνα 1). Από την άλλη μεριά, ο αποφραγμένος εξωστήρας έχει μειωμένη συστολή στη νευρική διέγερση. Στην ιδιοπαθή αστάθεια, η κύστη εμφανίζει υπερευαίσθησία στο KCl αλλά όχι σε μουσκαρινικούς αγωνιστές και μειωμένη συστολική απάντηση στην ηλεκτρική διέγερση.³



Εικόνα1.

Τροποποιημένες απαντήσεις στο ερέθισμα λαμβάνουν χώρα στις ασταθείς κύστεις. Οι αποφραγμένες κύστεις επιδεικνύουν υπερευαίσθησία στους χολινεργικούς αγωνιστές που δρουν στους μουσκαρινικούς (M2 ή M3) υποδοχείς και αυξημένες συστολές εξαιτίας του KCl, αλλά μειωμένες ηλεκτρικά προκαλούμενες συστολές. Ο εξωστήρας ιστός των ασθενών με ιδιοπαθή αστάθεια δείχνει αυξημένες ηλεκτρικά προκαλούμενες συστολές αλλά φυσιολογική ευαισθησία στους μουσκαρινικούς αγωνιστές (M3 και M2). Οι απονευρωμένες κύστεις εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του M3 υποδοχέα. Η ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται από τα παρασυμπαθητικά νεύρα προμηθεύοντας την κύστη, ενεργοποιεί τους M3 υποδοχείς υπεύθυνους για τη συστολή της κύστης στους ανθρώπους. Η προκαλούμενη από τους M3 συστολή οφείλεται σε μία αύξηση στο κυττασολικό ασβέστιο (Ca) από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες. Η τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP₃) διεγείρει την απελευθέρωση Ca από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η ενεργοποίηση των M2 προκαλεί πτώση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), παρεμποδίζοντας την χόλαση.

William D Steers. *Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence*. Rev Urol. 2002.

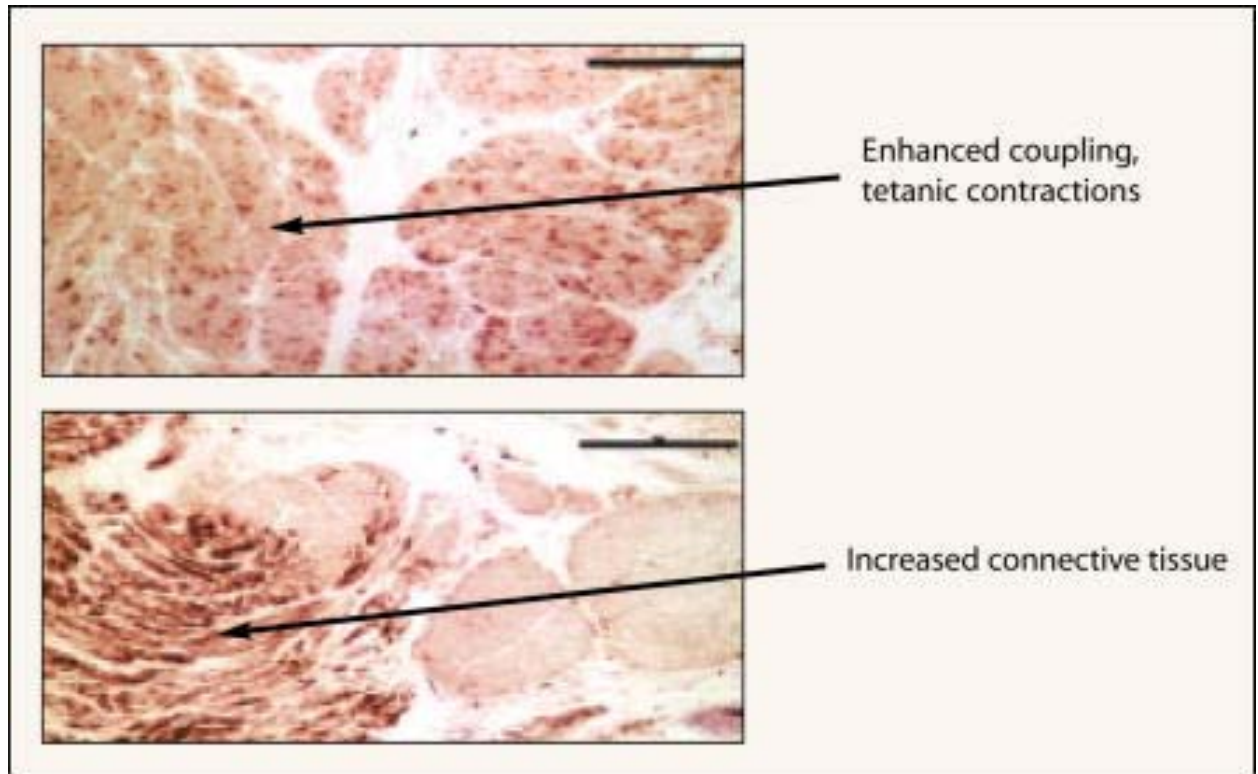
Οι μυϊκές δέσμες του λείου μυός στον φυσιολογικό εξωστήρα δεν εμφανίζουν τόσο καλή ηλεκτρική σύνδεση όσο εκείνες των περισσοτέρων σπλάχνων. Η απουσία ηλεκτρικής σύνδεσης υπονοεί ότι *in vivo* η ηλεκτρική δραστηριότητα μπορεί να διασχίσει μεμονωμένα κύτταρα χωρίς το ρίσκο να εξαπλωθεί και να αυξήσει την ενδοκυστική πίεση. Για να αντισταθμιστεί η απουσία συνδέσεων, πυκνή νεύρωση επιτρέπει συγχρονισμένη ενεργοποίηση του μυός και αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης κατά τη διάρκεια της εκούσιας διούρησης.

Σε σύγκριση με τις φυσιολογικές κύστες, οι ασταθείς κύστες έχουν καλύτερες ηλεκτρικές συνδέσεις. Αυτό επιτρέπει στην αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα να εξαπλώνεται και να προκαλεί συγχρονισμένες συστολές σε ολόκληρο τον εξωστήρα, γεγονός το οποίο εξηγεί τις τετανικές συστολές της ασταθούς κύστης. Σε ολόκληρη την κύστη, η αυξημένη διεγερσιμότητα και η μεγαλύτερη συνδεσμικότητα του λείου μυός δημιουργεί εστίες ηλεκτρικής δραστηριότητας οι οποίες μπορούν να αναπαράγουν και να δώσουν γένεση σε μία ανεξέλεγκτη συστολή.³

Μορφολογικές αλλαγές του εξωστήρα.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ο ασταθής εξωστήρας δημιουργεί κοινές μεταβολές στην μακροσκοπική δομή της κύστης. Οι ασταθείς ανθρώπινες κύστες συχνά εμφανίζουν απονεύρωση των μυϊκών δεσμίδων. Μερικά μυϊκά δεμάτια μπορεί να εμφανίζουν πλήρη απονεύρωση, ενώ γειτονικά δεμάτια εμφανίζονται φυσιολογικά. Άλλες περιοχές μπορεί να εμφανίζουν μέτρια απονεύρωση. Οι περιοχές μειωμένης νεύρωσης διηθούνται από συνδετικό ιστό. Μετά την πλήρη απονεύρωση, επέρχεται υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων. Σε ένα υπερμικροσκοπικό επίπεδο, ένα κοινό χαρακτηριστικό του ασταθούς εξωστήρα είναι η παρουσία συνδετικών προσεκβολών μεταξύ των μυϊκών κυττάρων (Εικόνα 2). Αυτή η εικόνα είναι σπάνια στον φυσιολογικό εξωστήρα και μπορεί να αντιπροσωπεύει την μορφολογική συσχέτιση στην αυξημένη ηλεκτρική σύνδεση στις ασταθείς κύστες.³

Εικόνα 2.



Ο λείος μυς των ασθενών με ασταθή κύστη δείχνει αυξημένη μυογενετική δραστηριότητα, με τετανικές συστολές και αλλαγές στη δομή. Αυξημένος συνδετικός ιστός μεταξύ μυϊκών δεσμίδων θυμίζει αυτό που είναι ορατό με την πάροδο της ηλικίας, την απόφραξη και την απόπτωση λόγω ισχαιμίας. Επομένως, οι μυογενετικές αλλαγές συνήθως παρατηρούνται στην υπερδραστήρια κύστη με ή χωρίς ακράτεια. William D Steers. *Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence*. Rev Urol. 2002

Νευροπλαστικότητα.

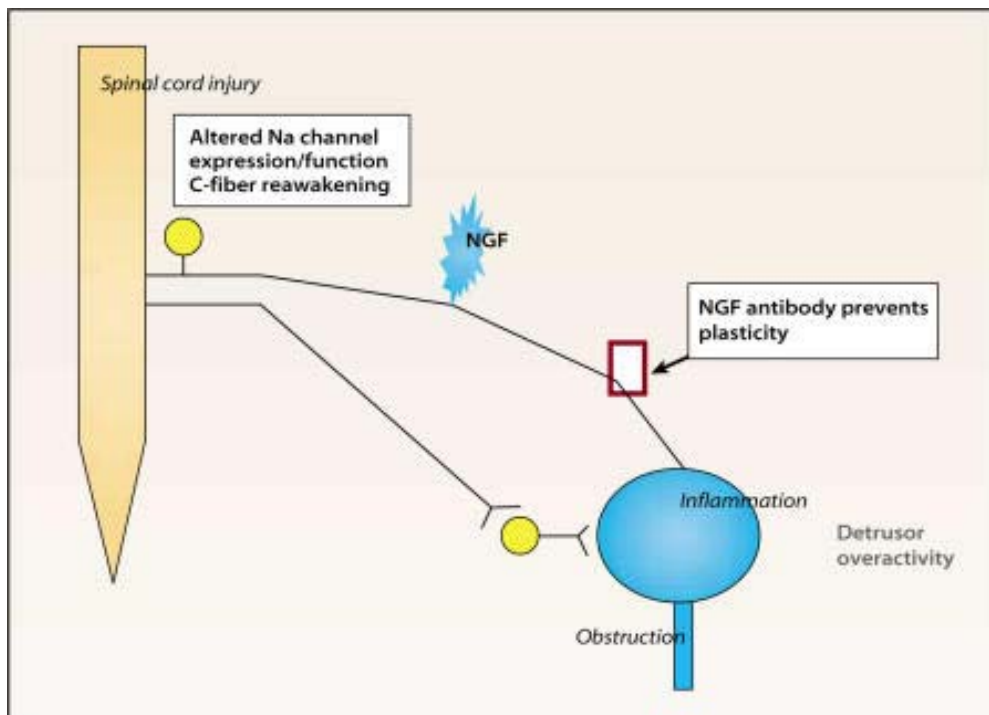
Ενώ οι μυογενετικοί μηχανισμοί έχουν ως σκοπό να εξασφαλίσουν ότι ένα ακανόνιστο νευρικό ερέθισμα δεν θα διεγείρει τη συστολή του εξωστήρα, το νευρικό σύστημα είναι σχεδιασμένο να διασφαλίσει ότι η μετάδοση γίνεται κατά μήκος συνάψεων με έναν υψηλό βαθμό απόδοσης. Επιπλέον, ως απάντηση σε τραυματισμό ή αρρώστια φαίνεται ότι γίνεται αυτόματα κένωση της κύστης, ως ένας τρόπος να μηδενιστούν τα τοξικά απόβλητα. Η ικανότητα του νευρικού συστήματος να μεταβάλλει τους μεταφορείς, τα αντανakλαστικά ή τη συναπτική διαβίβαση με την αρρώστια, τον τραυματισμό ή τις αλλαγές του περιβάλλοντος, αποτελεί τη νευροπλαστικότητα. Από την άλλη μεριά, η πλαστικότητα μπορεί να στρέψει την ισορροπία προς τη διούρηση.

Ωστόσο, συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως η ισχαιμία, μπορεί να τραυματίσουν τα

νεύρα ώστε η αισθητικότητα να χαθεί ή βλάβη στο λείο μυ να καταλήξει σε εξασθενημένη συσταλτικότητα. Το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι κλινικά σενάρια όπως υπερδραστηριότητα του εξωστήρα με εξασθενημένη συσταλτικότητα ή ασταθείς συστολές λόγω απουσίας της αίσθησης έπειξη για ούρηση.

Η μοριακή πυροδότηση για αλλαγές στην κεντρομόλο ή συναπτική μετάδοση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα μπορεί να είναι ο NGF (αυξητικός παράγοντας) μαζί με άλλες νευροτροφίνες και κυτοκίνες. Ο NGF είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη και την διατήρηση συμπαθητικών και αισθητικών νευρώνων και φαίνεται να σχετίζεται με τη νευρική αναγέννηση μετά από τραυματισμό. Ο NGF είναι αυξημένος σε ορισμένες περιπτώσεις υπερδραστήριας κύστης, καθώς και σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη ή διάμεση κυστίτιδα και ιδιοπαθή αστάθεια του εξωστήρα. Σε μοντέλα ζώων με μερική ουρηθρική απόφραξη, χημική κυστίτιδα και τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, η προληπτική αγωγή με αντισώματα εναντίον του NGF ή του υποδοχέα του, προλαμβάνει την αυξημένη συχνότητα διούρησης και τις ασταθείς συστολές. Αντιστρόφως, ο ενδοκυστικός NGF προκαλεί ασταθείς συστολές του εξωστήρα (Εικόνα 3). Το μπλοκάρισμα του NGF επίσης προλαμβάνει κοινά γνωρίσματα νευροπλαστικότητας, όπως η ενισχυμένη αντανάκλαστική δραστηριότητα, η αυξημένη έκφραση της σχετιζόμενης με την ανάπτυξη πρωτεΐνης 43 στο οπίσθιο κέρατο του νωτιαίου μυελού και η υπερτροφία των νωτιαίων νευρικών γαγγλίων σε αυτά τα μοντέλα. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, αυτές οι παρατηρήσεις υπονοούν ότι ο NGF είναι υπεύθυνος για ορισμένα νευρολογικά γεγονότα που οδηγούν σε υπερδραστήρια κύστη.³

Εικόνα 3.



Μετά από παροδικές περιβαλλοντικές αλλαγές, όπως η φλεγμονή ή προσωρινή απόφραξη, οι κεντρομόλες οδοί μπορεί να προκαλέσουν αναστροφή με αποτέλεσμα τη φυσιολογική δραστηριότητα. Ωστόσο, αν ο ασθενής εμφανίζει γονιδιακή προδιάθεση για υπερδραστήρια κύστη ή λάβουν χώρα μακροχρόνιες περιβαλλοντικές αλλαγές, ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF) μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη

μεταβολή των κεντρομόλων οδών. Αντισώματα για τον NGF ή πρωτεϊνική σύντηξη εναντίον του NGF υποδοχέα προλαμβάνει την υπερδραστήρια κύστη σε μοντέλα ζώων. Οι μακροχρόνιες δράσεις του NGF μπορεί να βασίζονται σε αλλαγές στην αντλία νατρίου (Na^+) εκφραζόμενες από προσαγωγές οδούς που επηρεάζουν τη διεγερσιμότητα. Οι περισσότερες αμύελες (C-ίνες) κεντρομόλες ίνες δεν ανταποκρίνονται στο φυσιολογικό ερέθισμα όπως η διάταση ή η παρουσία ενδοκυστικού περιεχομένου. Ωστόσο, ακολουθώντας τη βλάβη του νωτιαίου μυελού, την απόφραξη ή την φλεγμονή λαμβάνει χώρα ενεργοποίηση των C-ινών. Η επαγρύπνηση των ινών αυτών μπορεί να αντιστοιχεί σε αλλαγές στην έκφραση της αντλίας Na^+ .

William D Steers. *Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence*. Rev Urol. 2002

Μοριακή βάση της πλαστικότητας εξαιτίας του NGF.

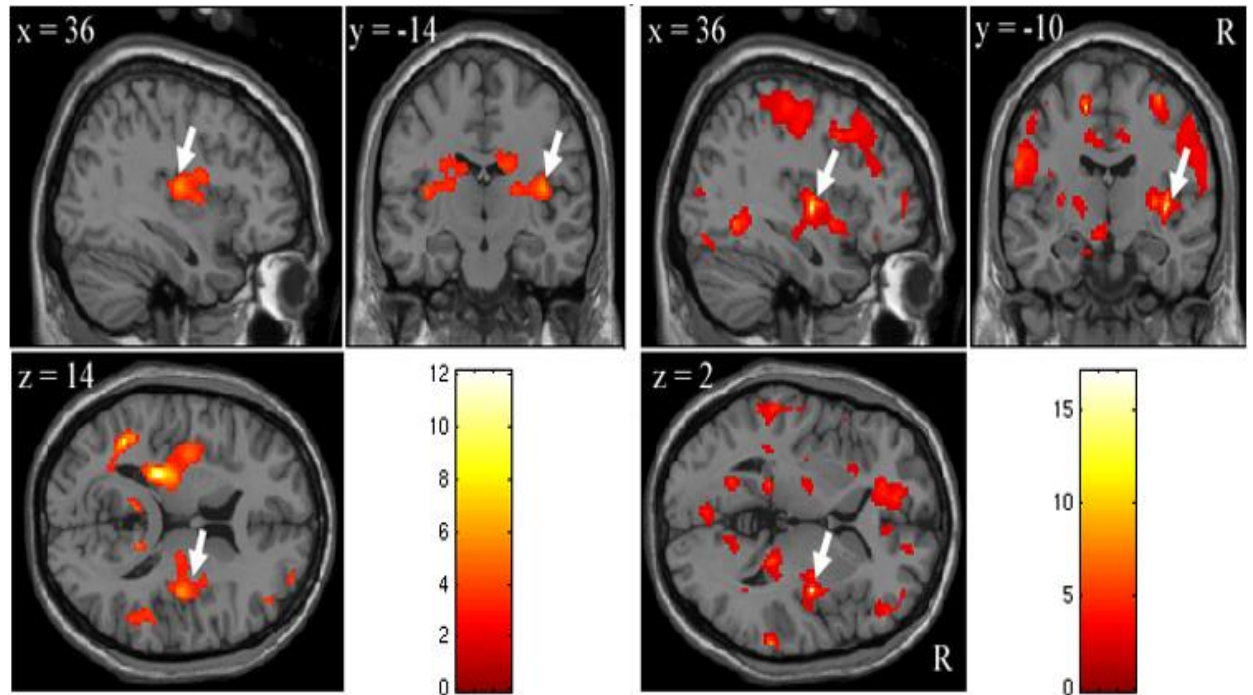
Πώς θα μπορούσε ο NGF που παράγεται από έναν ιστό στόχο, όπως σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, απόφραξη και φλεγμονή και μετά παλίνδρομα μεταφερόμενος στα νωτιαία γάγγλια, να οδηγήσει σε υπερδραστήρια κύστη; Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η αγωγιμότητα της μεμβράνης και επομένως η διεγερσιμότητα των νωτιαίων νευρικών γαγγλίων μεταβάλλεται σε μοντέλα που σχετίζονται με αυξημένη πρόσβαση στον NGF. Αυτή η μεταβαλλόμενη αγωγιμότητα είναι αποτέλεσμα αλλαγών στη δομή ή το συνδυασμό των πρωτεϊνικών ομάδων των αντλιών Na^+ και K^+ στην κυτταρική μεμβράνη. Μία αλλαγή στην ισομορφία της αντλίας Na^+ , είναι επαρκής για να αλλάξει τις ιδιότητες των προσαγωγών ινών. Ο NGF είναι γνωστό ότι μειώνει τον ουδό πυροδότησης των κυστικών νευρώνων (χαμηλότερος ουδός κένωσης) και προκαλεί αυτόματη και εκρηκτική πυροδότηση (ασταθείς συστολές, ακράτεια). Η θέση της ανώμαλης έκτοπης πυροδότησης έχει καθοριστεί ότι είναι οι ρίζες των νωτιαίων γαγγλίων, και η πυροδότηση φαίνεται να είναι αποτέλεσμα αλλαγών των τασεοεξαρτώμενων οδών του Na^+ , οι οποίες προκαλούν αυτόματες έκτοπες αποφορτίσεις.³

Κεντρικός έλεγχος της κύστης σε φυσιολογικές γυναίκες και γυναίκες με ακράτεια.

Η έρευνα του Griffiths και των συνεργατών του έγινε με σκοπό να αναγνωρίσει σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στο φυσιολογικό εγκεφαλικό-κυστικό σύστημα ελέγχου, καθώς και διαφορές όσον αφορά την ακράτεια σε νεότερες και μεγαλύτερες γυναίκες, όπως φαίνεται από την εγκεφαλική ανταπόκριση στην πλήρωση της κύστης. Χρησιμοποιήθηκε η ηλικία, ο όγκος της κύστης, η ακράτεια και η υπερδραστήρια κύστη ως ανιχνευτές για να αποκαλύψουν τη λειτουργία του συστήματος ελέγχου.

Στις περιπτώσεις με ακράτεια, η ηλικία έχει σημαντική επίδραση. Σε μικρούς όγκους κύστεως πολλές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών του δεξιού λοβού, αυξήθηκαν σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας (Εικόνα 4, δεξί παράθυρο), σε αντίθεση με τη μείωση που φαίνεται στο control group (αριστερό παράθυρο).⁴

Εικόνα 4.



Η σχετιζόμενη με την ηλικία απάντηση στην ενστάλαξη της κύστης σε μικρούς όγκους κύστης. Αριστερό παράθυρο : control group. Δεξί παράθυρο : περιπτώσεις με ακράτεια. Derek Griffiths. *Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women*. Neuroimage 2007.

Η γενικά θετική συσχέτιση των αντιδράσεων του εγκεφάλου με την ηλικία στην ακράτεια (Εικόνα 4, δεξί παράθυρο), δείχνει ότι η ακράτεια έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά σε νεότερα και μεγαλύτερα άτομα. Τα νεότερα άτομα έδειξαν μειωμένη ανταπόκριση σε μικρότερους όγκους κύστης, σα να αγνοούν τις πληροφορίες από την κύστη, αλλά αυξημένη ανταπόκριση σε μεγάλους όγκους όταν βιώνουν δυνατή αίσθηση. Τα μεγαλύτερα άτομα με ακράτεια δείχνουν ασυνήθιστα ισχυρές αντιδράσεις ακόμα και σε μικρούς όγκους κύστες και παράδοξα κάπως πιο μέτριες σε μεγάλους όγκους.

Μία υποκείμενη κεντρικού τύπου αιτιολογία για την ακράτεια και την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα παραμένει ασαφής, αλλά ίσως να σχετίζεται με δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού.⁴

ΥΠΕΡΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΥΣΤΗΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει ιδιοπαθή υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη. Λόγω της πολυπλοκότητας της νεύρωσης της κύστης παραμένουν ερωτηματικά όσον αφορά την εξήγηση της ιδιοπαθούς υπερδραστήριας κύστης. Πιθανόν να υπάρχει διαταραχή είτε στα μυικά κύτταρα του εξωστήρα είτε στη λειτουργία του νευρικού συστήματος.

Η φυσιολογική λειτουργία είναι συνδεδεμένη με την ακεραιότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι επομένως λογικό ότι νευρολογικά νοσήματα επηρεάζουν τη λειτουργία της ούρησης. Οποιοδήποτε μέρος του νευρικού συστήματος επηρεαστεί συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, της γέφυρας, του νωτιαίου μυελού, του ιερού νεύρου και των περιφερικών νεύρων, μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο της υπερδραστήριας κύστης. Διακρίνονται τρεις βασικές ομάδες βλαβών.

1. Συνδυασμός προσαγωγών και απαγωγών βλαβών. Η προσβολή τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών νεύρων αρχικά προκαλεί μεγέθυνση και χαλάρωση της κύστης. Στη χρόνια κατάσταση πολλές μικρές συσπάσεις των υπερτροφικών μυών της κύστης αντικαθιστούν τα συντονισμένα γεγονότα που συμβαίνουν κατά τη φυσιολογική ούρηση. Αν και αποβάλλονται μικρές ποσότητες ούρων, υπάρχει υπολειμματικός όγκος μετά την ούρηση.
2. Βλάβες των προσαγωγών νευρικών ινών. Όταν αποκλειστούν οι ιερές νωτιαίες ρίζες(αισθητικές ίνες) διακοπούν, οι αντανακλαστικές συσπάσεις της κύστης, σε απάντηση του ερεθισμού των τασεουποδοχέων, ολοκληρωτικά καταργούνται. Η κύστη συχνά διογκώνεται, το τοίχωμα λεπταίνει και ο τόνος μειώνεται. Εντούτοις υπάρχουν παραμένουσες συσπάσεις που προκαλούνται από την εγγενή σύσπαση των λείων μυών ως απάντηση στην ασκούμενη τάση. Κατά κανόνα υπάρχει υπολειμματικός όγκος ούρων μετά την ούρηση.
3. Βλάβες του νωτιαίου μυελού. Τα αποτελέσματα της διατομής του νωτιαίου μυελού περιλαμβάνουν την αρχική κατάσταση του σόκ διατομής όπου η κύστη γεμίζει με ούρα και παρουσιάζει σποραδικές κενώσεις από υπερπλήρωση. Με το καιρό το αντανακλαστικό της ούρησης επανεγκαθίσταται, αλλά χωρίς τον εκούσιο έλεγχο. Η χωρητικότητα της κύστης μειώνεται και η αντανακλαστική υπερλειτουργία της μπορεί να οδηγήσει σε μία κατάσταση που ονομάζεται νευρογενής κύστη. Και εδώ η κύστη δεν αδειάζει πλήρως, έχοντας ως αποτέλεσμα την παρουσία σημαντικής ποσότητας υπολειμματικού όγκου.

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας χάνεται ο συγχρονισμός στη λειτουργία μεταξύ εξωστήρος μυός και του σφιγκτήρα. Υπάρχουν 3 κατηγορίες δυσλειτουργιών στη σκλήρυνση κατά πλάκας. 1)Δυσλειτουργία χωρητικότητας. Σε αυτή την περίπτωση η κύστη δεν μπορεί να συγκρατήσει τα ούρα όπως θα γινόταν φυσιολογικά. 2) Δυσλειτουργία εκκένωσης της κύστης. Η κύστη αδυνατεί να αδειάσει τελείως, γιατί ο σφιγκτήρας δεν παραμένει ανοιχτός όσο διάστημα ο εξωστήρας συσπάται. 3) Μεικτή δυσλειτουργία. Συνδυασμός δυσλειτουργιών χωρητικότητας και εκκένωσης που

οφείλεται στην έλλειψη συγχρονισμού μεταξύ εξωστήρα και σφιγκτήρα

Σε κάθε περίπτωση άρση αναστολής του εξωστήρος μυός της κύστης και χάλαση του έξω σφιγκτήρα από υπερπυρηνική βλάβη του αντανακλαστικού τόξου. Ένα ποσοστό 40% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας θα παρουσιάσει κάποια στιγμή πρόβλημα υπερδραστήριας κύστης. Η συμπτωματολογία της επιτακτικής ούρησης διαφέρει ως προς τη βαρύτητα από ασθενή σε ασθενή.

Ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της ούρησης. Ο τύπος της δυσλειτουργίας εξαρτάται από την έκταση και τη θέση της βλάβης. Αρχικά παρατηρείται ατονία του εξωστήρος μυός που μπορεί να οδηγήσει και σε επίσχεση ούρων. Στη συνέχεια παρατηρείται βελτίωση είτε υπερδραστήρια κύστη με κύριο σύμπτωμα την ακράτεια ούρων επειδή υπάρχει αδυναμία αποστολής ανασταλτικών μηνυμάτων στον εγκέφαλο. Η αιτιολογία της υπερδραστήριας κύστης στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι πολυπαραγοντική. Η υπερδραστηριότητα του εξωστήρα η συνέργεια του γραμμωτού σφιγκτήρα ο περιορισμός της κινητικότητας η συνυπάρχουσα άνοια καθώς και μία πιθανή ακράτεια ούρων από προσπάθεια επιδεινώνουν το πρόβλημα. Επίσης γίνεται προσπάθεια να συσχετισμού του τύπου του εγκεφαλικού επεισοδίου με το είδος διαταραχής της ούρησης. Το ισχαιμικό επεισόδιο σχετίζεται κυρίως με υπερδραστήρια κύστη ενώ το αιμορραγικό επεισόδιο με ατονία κύστης. Φαίνεται ότι υπερδραστηριότητα συμβαίνει κυρίως σε βλάβες μετωποβρεγματικές και εγγύς της έσω κάψας, ενώ βλάβες κροταφικού και ινιακού λοβού δίνουν φυσιολογικά ουροδυναμικά ευρήματα.

Η νόσος του Πάρκινσον είναι άλλη μία πάθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλεί προβλήματα ούρησης. Η βλάβη αφορά την ντοπαμινεργική οδό που συνδέει την μέλαινα ουσία με το ραβδωτό σώμα. Δημιουργείται χολινεργική υπεροχή λόγω έλλειψης ντοπαμίνης στην περιφέρεια. Επειδή τα βασικά γάγγλια δρουν ανασταλτικά στο κέντρο της ούρησης παρατηρείται ατελής έλεγχος των ερεθισμάτων από την κύστη η οποία λειτουργεί ανεξέλεγκτα. Το φαινόμενο της συνέργειας του εξωστήρα και του σφιγκτήρα μυός που παρατηρείται και στις άλλες νευρολογικές παθήσεις παρατηρείται και στη νόσο του Πάρκινσον. Χαρακτηρίζεται από εκούσιες συσπάσεις του σφιγκτήρα στην προσπάθεια να υπερνικήσει τις ακούσιες συσπάσεις του εξωστήρα.

Η άνοια που χαρακτηρίζεται από έκπτωση της μνήμης και προοδευτική ελάττωση και άλλων νοητικών λειτουργιών. Τέτοιες καταστάσεις είναι η νόσος Alzheimer, η νόσος Pick, η νόσος των σωματιδίων Lewy. Παρατηρείται ατροφία της λευκής και της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου και κυρίως του κροταφικού και βρεγματικού λοβού. Από το ουροποιητικό παρατηρείται ακράτεια ούρων λόγω υπερδραστηριότητας του εξωστήρα μυός.

Σύνδρονο Shy-Drager. Μία σπάνια προοδευτικά εξελισσόμενη νευρολογική πάθηση, κακής πρόγνωσης η οποία χαρακτηρίζεται από ορθοστατική υπόταση, ανιδρωσία και ποικίλου βαθμού παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Προσβάλλονται η παρεγκεφαλίδα, η μέλαινα ουσία, η ωχρά σφαίρα, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, η ελαία και οι πλάγιες δέσμες του νωτιαίου μυελού. Οι νευρολογικές αλλοιώσεις αφορούν στην καταστροφή νευρικών κυττάρων και τη δημιουργία γλοιώσης. Από πλευράς ούρησης κύρια συμπτώματα είναι η συχνουρία, η επιτακτική ούρηση και η επιτακτική ακράτεια. Ο ουροδυναμικός έλεγχος δείχνει

υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ με ατονία σφιγκτηριακού μηχανισμού.

Παρόμοια προβλήματα επιτακτικής ούρησης προκαλούν και άλλες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως είναι οι λοιμώξεις του ΚΝΣ οι όγκοι του εγκεφάλου και η παρεγκεφαλιδική αταξία.

Βλάβη του νωτιαίου μυελού μεταξύ γέφυρας και ιερής μοίρας μπορεί να προκαλέσει υπερδραστήρια κύστη. Σε αυτούς τους ασθενείς η κύστη αδειάζει πολύ γρήγορα και πολύ συχνά. Η διαταραχή είναι παρόμοια με εκείνης της βλάβης του εγκεφάλου με τη διαφορά ότι ο σφιγκτήρας μπορεί να παρουσιάσει παράδοξες συσπάσεις. Παρατηρείται και εδώ μία ασυνέργεια του εξωστήρα και του σφιγκτήρα. Πάντως όταν ένα άτομο υποστεί κάκωση νωτιαίου μυελού, η αρχική απάντηση από το νευρικό σύστημα είναι αυτή του νωτιαίου σοκ. Στη διάρκεια του νωτιαίου σοκ παρατηρείται χαλαρή παράλυση κάτω από το επίπεδο της βλάβης. Από το ουροποιητικό παρατηρείται κατακράτηση ούρων. Όταν το νωτιαίο σοκ εξασθενεί επιστρέφει η λειτουργία της ουροδόχου κύστης αλλά συγχρόνως παρατηρείται και αυξημένη δραστηριότητα του εξωστήρα. Έτσι το άτομο μπορεί να παραπονείται για ακράτεια ούρων.

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί περιφερική νευροπάθεια που έχει ως αποτέλεσμα ακράτεια ούρων. Οι ασθενείς με χρόνια διαβήτη χάνουν την αίσθηση της πλήρωσης της ουροδόχου κύστης, παρουσιάζουν αυξημένα υπολείμματα ούρων, διαταραχή σύσπασης του εξωστήρα και τελικά ακράτεια ούρων.

Το φύλο σε σχέση με την υπερδραστήρια κύστη.

Συζητώντας την παθοφυσιολογία της υπερδραστήριας κύστης, είναι σημαντικό να αναφερθεί η σχέση μεταξύ υπερδραστήριας κύστης και καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Η συχνότητα της υπερδραστήριας κύστης αυξάνει με την ηλικία και πολλοί άντρες αναπτύσσουν συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης συνακόλουθα με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Το συνηθέστερο αίτιο συμπτωμάτων διούρησης στους άντρες, σχετίζεται με ουρηθρικό αποκλεισμό από τον προστατικό αδέν, επακόλουθο της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Περίπου 50% των αντρών με κάποιον τύπο προστατικού κωλύματος, έχουν επίσης υπερδραστηριότητα του εξωστήρα. Αντιστρόφως, άντρες μικρότεροι των 60 ετών οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, τείνουν να μην έχουν έναν διογκωμένο προστάτη ή ιστορικό καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.¹

Πρόσφατες μελέτες υπονοούν ότι η υπερδραστήρια κύστη και η ακράτεια είναι περισσότερο κοινά στις γυναίκες από ότι στους άντρες και ότι και οι δύο καταστάσεις είναι πιο εμφανείς στις περιόδους αλλαγών των ορμονικών επιπέδων. Ορμονικά προκαλούμενες μεταβολές στα συστήματα μετάδοσης νευρικών ώσεων, μπορούν να εξηγήσουν αυτή τη διαφορά όσον αφορά την υπερδραστήρια κύστη μεταξύ των δύο φύλων. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν γενετικοί, ψυχοκοινωνικοί και βιολογικοί παράγοντες. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη φαίνεται να επηρεάζουν τις συστολές της κύστης και την συχνότητα κένωσης. Οι γυναικείες ορμόνες μπορεί επίσης να επηρεάζουν τα νεύρα. Ένας στόχος των οιστρογόνων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ίσως είναι μία σεροτονίνη, η 5-HT (5-υδρόξυτριπταμίνη). Αυτό

μπορεί να συνδέσει την 5-HT, τις συναισθηματικές διαταραχές και την υπερδραστήρια κύστη μέσα στο πλαίσιο των διαφορών μεταξύ αντρών-γυναικών. Το σεροτονινεργικό σύστημα παίζει ένα σημαντικό στην κατάθλιψη, παρόλο που σχετίζονται και άλλοι νευροδιαβιβαστές. Οι γυναίκες ίσως εμφανίζουν προδιάθεση τόσο όσον αφορά την υπερδραστήρια κύστη όσο και την κατάθλιψη, εν μέρει επειδή τα επίπεδα της 5-HT στον εγκέφαλο είναι σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άντρες.³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Ανατομική του ανθρώπου, τόμος ΙΙΙ**, Κατρίτσης Επαμεινώνδας και Παπαδόπουλος Νικόλαος, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα, Αθήνα, 2002
2. **Σύγχρονη γενική χειρουργική, τόμος 2^{ος}**, Παπαδημητρίου Ιωάννης, Επιστημονικές εκδόσεις Μαρία Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1999
3. **Ουρολογία**, Δεληβελιώτης Ν. Χαράλαμπος, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2009
4. **Βασική Ιστολογία, τόμος ΙΙ**, Junqueira Luiz Carlos και Carneiro Jose, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2004
5. **Βασική ιατρική εμβρυολογία**, T.W.Sadler, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006
6. **Εμβρυολογία, τόμος ΙΙ**, Αγγελοπούλου Ρωξάνη, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1993
7. **Ατлас Ανατομικής του Ανθρώπου, τόμος ΙΙ**, Sobotta, Επιστημονικές εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, 2004 για την ελληνική έκδοση
8. **Seldin DW Giebisch G (eds) :The kidney:Physiology and Pathophysiology 3rd ed** Philadelphia,Lippincott Williams&Willkins 2000
9. **Eklom P:**Renal Development In Seldin DW, Giebisch G
10. **The Kidney :Physiology and Pathophysiology 2nd ed** New York ,Raven Press 1992
11. **Kriz W,Bankir L** :A standard nomenclature for structures of the kidney. Kidney Int 33:1-7,1998
12. **Matt T. Rosenberg et al.** Overactive bladder: Recognition requires vigilance for symptoms. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2007; 74 (suppl. 3): 21-29.
13. **Alan J. Wein.** Overactive Bladder: Defining the Disease. The American Journal of Managed Care. 2000; 6 (suppl. 11): 559-564.
14. **William D Steers.** Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence. Rev Urol 2002; 4(suppl. 4):7-18.
15. **Derek Griffiths et al.** Cerebral Control of the Bladder in normal and Urge-incontinent women. Neuroimage. 2007; 37(1): 1-7.

16. **A. Πτωχος , I Χρυσογονίδης** περιοδικο :info urology :Νοσήματα και παθήσεις του Κ.Ν.Σ. μη τραυματικής αιτιολογίας που προκαλούν διαταραχές της ούρησης

17. **Δ.Βασιλοπουλος** :Νευρολογία επιτομη θεωρίας και πράξης



ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΥΣΤΗΣ

- **Κεφαλογιάννη Θηρεσία**
- **Κόκκαλη Αναστασία**
- **Κοκοσιούλη Δέσποινα-Γεωργία**
- **Κόλλια Χριστίνα**
- **Κόνσολα Θεοδοσία**
- **Τσάμπαλας Δημήτρης**

Γ' ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Ψυχοκοινωνική διάσταση
 - ψυχολογική αιτιολογία στην εξωθητική αστάθεια
 - ψυχιατρική συμπτωματολογία
 - επίδραση υπερλειτουργικής κύστης στην ποιότητα ζωής
- Συμπεριφορική-συντηρητική θεραπεία
 - Ψυχοθεραπεία – Συμπεριφορικές παρεμβάσεις
 - Εκπαίδευση κύστης
 - Αλλαγή συνηθειών καθημερινής ζωής
 - Ασκήσεις μυών πυελικού εδάφους
 - Βιοπαλίνδρομος θεραπεία ή βιοανάδραση
- Φαρμακευτική θεραπεία
 - Εισαγωγή
 - Φάρμακα που αναστέλλουν την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ
 - ✓ Αντιχολινεργικά
 - ✓ Μυοχαλαρωτικά
 - ✓ Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
 - ✓ Αντικαταθλιπτικά
 - ✓ β-αδρενεργικοί αγωνιστές
 - ✓ α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
 - ✓ Αναστολείς προσταγλανδινών
 - Φάρμακα που αυξάνουν την αντίσταση εξόδου των ούρων
 - ✓ α-αδρενεργικοί αγωνιστές
 - ✓ β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
 - ✓ Οιστρογόνα
 - Φάρμακα που μειώνουν την παραγωγή ούρων:
 - ✓ ανάλογα αντιδιουρητικής ορμόνης.
 - Φάρμακα που αυξάνουν τη χωρητικότητα της κύστης με τη μείωση της κεντρομόλου αισθητικής πλήρωσης
 - ✓ Βαλλινοειδή

Ψυχοκοινωνική διάσταση

- ψυχολογική αιτιολογία στην εξωθητική αστάθεια
- ψυχιατρική συμπτωματολογία
- επίδραση υπερδραστήριας κύστης στην ποιότητα ζωής
 - συναισθηματική ισορροπία και κοινωνικές συναναστροφές
 - εργασία και παραγωγικότητα στην εργασία

➤ Ψυχολογική αιτιολογία στην εξωθητική αστάθεια

Υπάρχουν ενδείξεις στην διεθνή βιβλιογραφία που υπαινίσσονται ότι οι ψυχολογικοί παράγοντες είναι πολύ σημαντικοί στην αιτιολογία της αστάθειας εξωστήρα (detrusor instability, DI) και της αισθητηριακής επιτακτικότητας (Sensory Urgency, SU):

- Η έρευνα των Mosso and Pellacani (1882) συνδέει την λειτουργία της κύστεως με το συναίσθημα και κατέληξε στο ότι έντονα συναισθήματα ή ο ήχος από τρεχούμενο νερό οδηγούσε στην σύσπαση της κύστης.
- Ο Menninger (1941) εισηγήθηκε ότι η ούρηση έχει πολλά συνειδητά και υποσυνείδητα νοήματα, όπως ερωτικά και επιθετικά στοιχεία, ενώ ο Freeman (1985) προσέθεσε και την οπτική της καταπιεσμένης εχθρότητας.
- Έχει πολλές φορές υποστηριχθεί ότι η αστάθεια εξωστήρα (DI) είναι ψυχοσωματική κατάσταση (Frewen, 1972, 1978, 1980, 1982, 1984). Αναφέρονται περιπτώσεις όπου το ιστορικό ενός συναισθηματικού τραύματος εκμαιεύεται αφού έχουν ήδη εκδηλωθεί τα συμπτώματα, ενώ η αποτελεσματικότητα της ψυχολογικής αγωγής τεκμηριώνει την ύπαρξη ενός σημαντικού ψυχογενετικού παράγοντα στην γένεση της DI και της SU. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με κοινωνικά ή συναισθηματικά προβλήματα είχαν χειρότερη ανταπόκριση στην θεραπεία.
- Οι πιο ταραγμένοι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τον ψυχολογικό μηχανισμό της άρνησης (Halfer, 1977).

➤ Ψυχιατρική συμπτωματολογία

Πιο πρόσφατες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στις σχέσεις της προσωπικότητας, της νευρωσικής συμπτωματολογίας και των ουρολογικών συμπτωμάτων:

- Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με επιτακτική ακράτεια (urgency incontinence) είναι ανήσυχοι **και τείνουν να ενδοσκοπούν** (Jeffcoate and Francis, 1966).
- Αυξημένα επίπεδα **ανυσηχίας και νευρικότητας** έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με DI ή SU (Crisp and Sutherst, 1983, Freeman, 1985).
- Τρεις μελέτες έχουν δείξει την σχέση ανάμεσα στην DI και την „**υστερική“ προσωπικότητα** (Rees and Farhoumand, 1977, Stone and Judd, 1978, Macaulay et al. 1987), αν και δεν αποτελεί αμετάβλητο εύρημα (Freeman, et al. 1985).
- Έχει, ακόμη, δειχτεί ότι ασθενείς με DI είναι **πιο μελαγχολικοί και έχουν πιο δυσμενή ζωή** απ ό τι ασθενείς με ακράτεια από προσπάθεια (Pierson et al. 1985).

- Σε μία κλινική έρευνα από 211 ουροδυναμικούς ασθενείς (Macaulay et al. 1987) περίπου *το ένα τέταρτο* του δείγματος θεωρούσε ότι τα συμπτώματα της νόσου στερούσαν το νόημα ύπαρξης από την ζωή τους („made life not worth living“). Αυτή η ομάδα ασθενών:
 - ανεξαρτήτως διάγνωσης, ήταν **αγχώδεις, μελαγχολικοί και φοβικοί**, όπως οι ψυχιατρικά εσωτερικοί (inpatients) ασθενείς. Αν και τα χρόνια ουρολογικά συμπτώματα δεν είναι απειλητικά για την ζωή, αποτελούν σημαντική πηγή νοσηρότητας και μπορούν να ενσωματωθούν στον τρόπο ζωής και στην προσωπικότητα του ασθενούς.
 - Ασθενείς με DI και SU ήταν αφύσικα ανήσυχοι, υπονοώντας ότι η **ανησυχία** συμβαδίζει με συμπτώματα της επιτακτικότητας, της συχνότητας, της νυχτουρίας και της επείγουσας ακράτειας.
 - Οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλό σκορ στην κλίμακα της κατάθλιψης. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν κατάθλιψη, αλλά **καταθλιπτική διάθεση**, όπως άλλωστε αναμένεται από έναν ασθενή σε μία χρόνια, εξαντλητική κατάσταση.

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς με DI ή SU:

1. είναι αφύσικα ανήσυχοι και μελαγχολικοί,
2. μπορεί να έχουν χαρακτηριστικό τύπο προσωπικότητας, και ιδιαιτέρως την „υστερική“
3. δύναται να χρησιμοποιούν χαρακτηριστικούς ενδοψυχικούς (intraphysic) μηχανισμούς, αξιοσημείωτης άρνησης.

➤ **Επίδραση της Υπερλειτουργικής Κύστης στην Ποιότητα Ζωής**

Τα συμπτώματα της υπερλειτουργικής κύστης (overactive bladder- OAB) μπορούν να επηρεάσουν πολλές πλευρές της λειτουργικότητας, συμπεριλαμβανομένης της **κοινωνικής, της ψυχολογικής και της επαγγελματικής σφαίρας**. Μελέτες δείχνουν την συσχέτιση των συμπτωμάτων της OAB με την ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (health-related quality of life- HRQoL), συναισθηματική ισορροπία (emotional well-being), ψυχική υγεία, τις κοινωνικές συναναστροφές, την εργασία και την παραγωγικότητα σε αυτήν και την ποιότητα του ύπνου.

- ❖ Συναισθηματική ισορροπία (emotional well-being) και κοινωνικές συναναστροφές

Συγκεκριμένα, σε μελέτη των **Linda Cardozo**, Debra Irwin και Ian Milsom που δημοσιεύτηκε το 2005 στο BJU INTERNATIONAL, παρουσιάστηκαν τα εξής συμπεράσματα όσον αφορά την συναισθηματική ισορροπία (emotional well-being) και τις κοινωνικές συναναστροφές:

Ο παρακάτω πίνακας (*εικόνα 1*) αποτυπώνει το ποσοστό του προς μελέτη πληθυσμού με OAB που σε σχέση με τα συμπτώματα τους παρουσιάζουν μεγάλη ανησυχία, υπερβολικό στρες και κατάθλιψη.

- το 32% αναφέρει ότι τον κάνουν να αισθάνεται μελαγχολία,
- το 28% νιώθει άγχος εξ αιτίας των συμπτωμάτων, και
- το 28% δηλώνει ότι τα συμπτώματά του αποτελούν πηγή προβληματισμού.

Σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο αναφερόμενα συναισθήματα όταν έγινε στρωματοποίηση της μελέτης με βάση το φύλο και την ύπαρξη ακράτειας (OAB+) ή όχι (OAB-). Οι ασθενείς με OAB+ εξέφραζαν στατιστικά μεγαλύτερη ανησυχία για το αν θα έχουν ατυχήματα και προβληματισμό για το αν θα συμμετείχαν σε δραστηριότητες εκτός σπιτιού.

Επιπροσθέτως, οι OAB+ ανέφεραν ότι τα συμπτώματα της OAB, τους έκαναν να αισθάνονται αμήχανα σε κοινωνικές καταστάσεις, ακόμη και αυτές που περιλαμβάνουν ανθρώπους που γνωρίζουν.

TABLE 2 The impact of OAB symptoms on social interactions and emotional well-being, stratified by gender and type of OAB symptom (+ or -)

Having this condition ...	Men, %		Women, %		Total, %
	OAB+	OAB-	OAB+	OAB-	
is of great concern for me	39.2*	18.1	34.6*	20.3	27.2
makes me concerned about doing things away from home	39.0*	18.9	36.4*	19.0	28.0
makes me uncomfortable with people I don't know	33.8*	15.7	27.7*	15.3	22.2
makes me uncomfortable with people I know	30.2*	13.6	24.7*	16.6	20.2
makes me concerned about having an accident	34.5*	13.5	32.2*	10.7	22.6
is very stressful	39.0*	18.3	35.7*	22.1	28.0
makes me depressed	47.5*	24.5	37.9*	21.0	31.6

*P ≤ 0.05; percentages are weighted.

Εικόνα 1

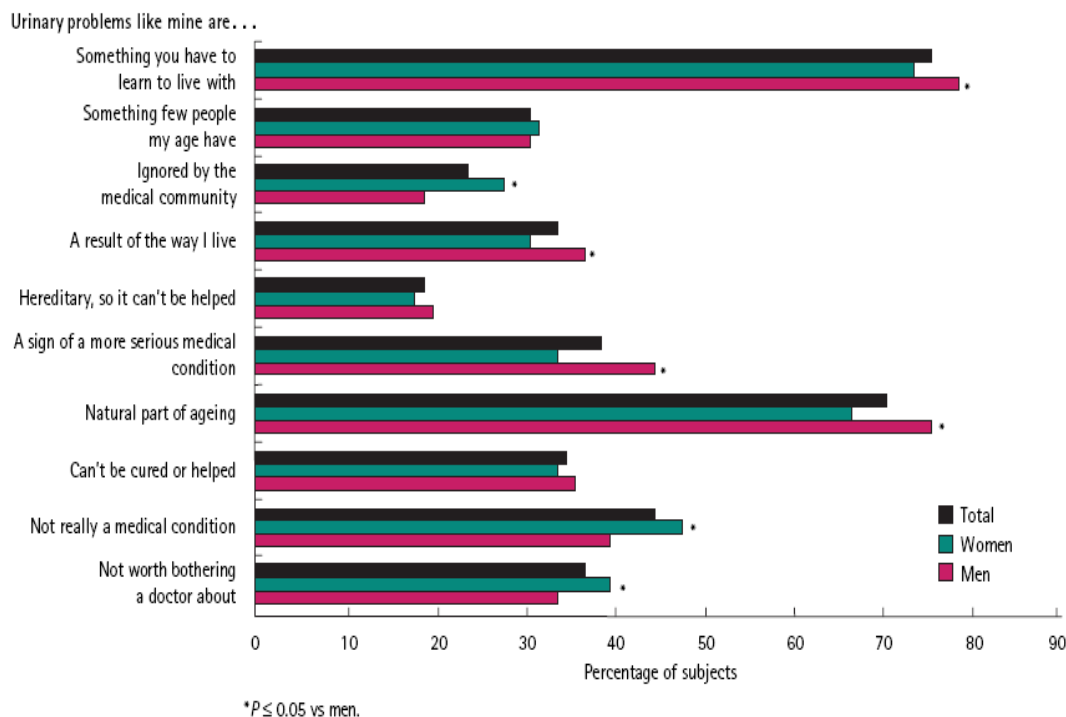
Συνολικά, το 76% από τα άτομα που είχαν συμπτώματα OAB δήλωσε ότι αυτή η κατάσταση εμπλέκεται με ή δυσχεραίνει την εκτέλεση των καθημερινών του δραστηριοτήτων.

Παρά τους παραπάνω περιορισμούς που αντιλαμβάνονται οι ασθενείς ως απότοκο της νόσου, ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι απόψεις των ασθενών γύρω από την OAB (βλέπε εικόνα 1):

- οι γυναίκες περισσότερο από τους άντρες (40% των γυναικών, 34% των αντρών) αναφέρουν ότι τα συμπτώματα τους δεν είναι αρκετά σοβαρά ώστε να αξίζει να επισκεφτούν γιατρό,
- τα συμπτώματά τους δεν αποτελούν μία έγκυρη ιατρική κατάσταση (48% των γυναικών, 40% των αντρών), και αγνοούνται από την ιατρική κοινότητα (28% των γυναικών, 19% των αντρών), ενώ
- ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των ερωτηθέντων θεωρεί τα συμπτώματα της OAB φυσιολογική εξέλιξη καθώς γερνάνε (76% των αντρών, 67% των γυναικών)

Τα παραπάνω στατιστικά στοιχεία υποδηλώνουν την ανάγκη ενθάρρυνσης των ατόμων με OAB να αναζητήσουν ιατρική φροντίδα.

FIG. 1. OAB symptom perception by gender; the percentages are weighted.



Εικόνα 2

❖ Εργασία και Παραγωγικότητα στην εργασία

Στην ίδια έρευνα, οι άντρες με OAB+ αναφέρουν πιο συχνά από ότι γυναίκες OAB+ το ενδεχόμενο τα συμπτώματά τους να έχουν επίδραση στην **εργασιακή τους καθημερινότητα** (βλέπε εικόνα 2), που περιλαμβάνει:

- ανησυχία στο ενδεχόμενο να αναγκαστούν να διακόψουν μία συνάντηση (38% των αντρών, 22% γυναικών, συνολικό ποσοστό πάνω από 21%)
- αποφάσεις που σχετίζονται με τον τόπο εργασίας και το ωράριο (21% των αντρών, 8% γυναικών)
- εθελούσια παραίτηση ή πρόωρη συνταξιοδότηση (27% των αντρών, 4% γυναικών).

FIG. 2. Impact of OAB symptoms on employment by gender and presence of OAB incontinence symptoms. Percentages are weighted. $P \leq 0.05$ for men with OAB with incontinence in each scenario except 'changed jobs or terminated'.



Εικόνα 3

Σε μία άλλη έρευνα, των Karin Coyne, Chris Sexton και Debra Irwin (2008) μεταξύ άλλων διερευνάται η σχέση των συμπτωμάτων της OAB και της **παραγωγικότητας στην εργασία** με βάση το σύστημα ερωτήσεων **WPAI (Work Productivity and Activity Impairment instrument)***. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας σημειώνουμε τα εξής (βλέπε εικόνα 4):

- Για ηλικίες μικρότερες των 65 ετών, η **ανεργία** στον πληθυσμό με AOB ήταν μεγαλύτερη από αυτήν του δείγματος (42% έναντι 33,6%)
- Για την παραγωγικότητα στην εργασία ο πληθυσμός με AOB είχε μεγαλύτερη εξασθένηση στις 2 από τις 3 επίπεδα του WPAI, δηλαδή στην εξασθένηση στην εργασία λόγω υγείας και στην συνολική εργατική εξασθένηση.

TABLE 3 Patient reported outcomes comparing cases and controls

Characteristic (n sample)	Cases	Controls	P
Mean (SD) EQ-5D Index score (2851)	0.85 (0.2)	0.90 (0.1)	<0.001
n (%):			
Employment status (age < 65) (2010)			
Full time	406 (40.5)	485 (48.2)	<0.001
Part time	176 (17.5)	184 (18.3)	
Not employed	421 (42.0)	338 (33.6)	
Mean (SD) WPAI (age < 65)			
% work time missed due to health (1155)	5.2 (19.7)	3.4 (16.3)	0.103
% Impairment at work due to health (1235)	8.8 (22.4)	3.6 (15.5)	<0.001
% Overall work impairment due to health (1145)	11.0 (25.3)	5.3 (19.0)	<0.001
Any work impairment (1245), n (%)	143 (24.7)	81 (12.2)	<0.001
n (%):			
CES-D Scale ≥ 21 (2583)	148 (11.4)	46 (3.6)	<0.001
Sexually active in past 12 months (2501)	790 (62.4)	842 (68.2)	0.002
Decreased enjoyment of sexual activity (1618)			
'Somewhat' to 'A great deal'	121 (15.4)	23 (2.8)	<0.001
ED (607)			
'Moderately impotent' to 'completely impotent'	28 (9.8)	18 (5.6)	<0.02

Εικόνα 4

*Το WPAI αποτελείται από μια σειρά ερωτήσεων για τον αριθμό ωρών που χάνονται κάθε μέρα από τη δουλειά, για τον αριθμό των ωρών εργασίας, για τις μέρες στις οποίες η δουλειά ήταν δύσκολη, και ακολουθείται από διαβάθμιση για το πόσο το άτομο ήταν περιορισμένο στη δουλειά τις τελευταίες 7 ημέρες. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ποσοστό εξασθένησης (impairment), με μεγαλύτερη βαθμολογία να υποδηλώνει μεγάλη εξασθένηση και μικρή παραγωγικότητα, σε 3 επίπεδα: 1) ποσοστό των ωρών εργασίας που χάνονται λόγω προβλημάτων υγείας, 2) ποσοστό εξασθένησης κατά την διάρκεια της εργασίας λόγω προβλημάτων υγείας, και 3) ποσοστό συνολικής εργασιακής εξασθένησης λόγω προβλημάτων.

Συμπεριφορική - συντηρητική θεραπεία

Ψυχοθεραπεία – Συμπεριφορικές παρεμβάσεις

- Ψυχοθεραπεία (3 είδη αλληλεπίδρασης)
 - ψυχανάλυση/ ψυχαναλυτική ψυχοθεραπεία/ insight oriented ψυχοθεραπεία
 - Συμπεριφορική ψυχοθεραπεία και συμπεριφορικές παρεμβάσεις
 - Εκπαίδευση κύστης ή επανεκπαίδευση κύστης (*bladder training or bladder retraining*)
 - Επανεκπαίδευση συνηθειών (*habit retraining*), προγραμματισμένη ούρηση (*timed voiding*)
 - υποβοηθούμενη ούρηση (prompted voiding)
 - μη ειδική αλληλεπίδραση βασισμένη στο τρίπτυχο „Θέρμη, ειλικρίνεια και κατανόηση“ („warmth, genuineness and empathy“)
- Φαρμακευτική αγωγή για ψυχιατρικές εκδηλώσεις
 - αντικαταθλιπτικά
 - αγχολυτικά
- Άλλες θεραπευτικές μέθοδοι
 - Ύπνωση
 - Υπνοθεραπεία
 - Βελονισμός
- Πλεονεκτήματα ψυχοσωματικής αγωγής

Εκπαίδευση(ή Επανεκπαίδευση) Κύστης

- Γενικές Αρχές
- Τεχνική

Αλλαγή συνηθειών καθημερινής ζωής

- Διαχείριση των προσλαμβανόμενων υγρών
- Απώλεια βάρους
- Δυσκοιλιότητα

Ασκήσεις μυών πυελικού εδάφους

- Γενικά
- Τεχνική

Βιοπαλίνδρομος θεραπεία ή βιοανάδραση

Ψυχοθεραπεία – Συμπεριφορικές παρεμβάσεις

➤ Ψυχοθεραπεία (3 είδη αλληλεπίδρασης)

Η λέξη ψυχοθεραπεία χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα ευρύ τόξο από αλληλεπιδράσεις γιατρού-ασθενούς. Για την θεραπεία της εξωθητικής διαταραχής της κύστης χρησιμοποιούνται 3 είδη:

- ψυχάνάλυση ή ψυχαναλυτική ψυχοθεραπεία ή insight oriented ψυχοθεραπεία

Με αυτή τη μέθοδο επιδιώκουμε ο ασθενής να βιώσει ξανά ένα φάσμα συναισθημάτων, σκέψεων και αισθήσεων, που έχουν ρίζες σε πρωταρχικές σχέσεις, συχνά με πατρικές ή αδερφικές φιγούρες. Μαθαίνοντας μέσα από την εμπειρία της θεραπευτικής σχέσης και μέσα από την ερμηνεία, ο ασθενής αποκτά καλύτερη συνειδητοποίηση των δυσκολιών του, το γιατί αυτές εκδηλώθηκαν τώρα και πως μπορεί να τις αλλάξει.

Μέσα στην ψυχιατρική κοινότητα υπάρχουν διαφορετικές απόψεις για το κατά πόσο αυτή η μέθοδος είναι αποτελεσματική.

- Συμπεριφορική ψυχοθεραπεία + συμπεριφορικές παρεμβάσεις

Ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει την θεραπεία που έχει ως στόχο την αλλαγή της συμπεριφοράς του ατόμου. Βασικό κομμάτι της θεραπείας είναι η εκπαίδευση της κύστης(βλέπε παρακάτω).

Οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις είναι πολύ δημοφιλής στην διαχείριση των δυσλειτουργιών του κατώτερου ουροποιητικού. Οι περισσότερες παρεμβάσεις εστιάζουν στην φάση της αποθήκευσης των ούρων στην κύστη. Οι θεραπείες αυτές βασίζονται στην συντελεστική εξαρτημένη μάθηση (**operant learning**), δηλαδή μιας μορφή άδηλης συνειρμικής μάθησης κατά την οποία το αντικείμενο μαθαίνει τη σχέση μεταξύ ερεθίσματος και απόκρισης. Στην *εικόνα 5* γίνεται μια περιγραφή των συμπεριφορικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται σήμερα, με βάση τις τελευταίες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από τον οργανισμό Agent for Health and Care Policy and Research Guidelines for Urinary Incontinence in Adults.

TABLE 21-2
Scheduling Regimens Used as Behavioral Interventions for Urinary Incontinence

Regimen	Interval Between Micturitions	Characteristics	Clinical Base
Bladder training	Increased	Intervals are progressively increased; increments may be mandatory or self-adjusted	Mostly used in functionally and mentally intact subjects
Habit retraining	Increased or decreased	Schedule is adjusted to the patient's natural pattern, but patient then tries to increase the interval	Same
Timed voiding	Unchanged or fixed	Typically every 2 hours	Mostly used in nursing home residents or patients with neurogenic dysfunctions
Prompted voiding	Voidings are prompted and schedules are variable	—	Used in institutionalized subjects with cognitive and mobility impairment

Modified from Hadley EC: Bladder training and related therapies for urinary incontinence in older people. JAMA 256:372-379, 1986. Copyright 1986, American Medical Association.

Συγκεκριμένα αναφέρονται:

- Εκπαίδευση κύστης ή επανεκπαίδευση κύστης (*bladder training or bladder retraining*)

Η εκπαίδευση κύστης αποτελεί θεραπεία εκλογής για δυσλειτουργίες του κατώτερου ουροποιητικού λόγω του σχετικού χαμηλού κόστους της και της απουσίας επιπλοκών ή κινδύνων. Βασίζεται στην θεωρία της συντελεστικής εξαρτημένης μάθησης, σύμφωνα με την οποία νέες συνήθειες εγκαθίστανται σταδιακά στην θέση παλαιότερων με κατεύθυνση τον επιθυμητό στόχο.

Το τελικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με την χρήση ενδιάμεσων σταδίων και θετικής ενίσχυσης. Οι ενδιάμεσοι στόχοι στην εκπαίδευση της κύστης αυξάνουν σταδιακά τον χρόνο ανάμεσα στις εθελούσιες κενώσεις. Η επιβράβευση δε έρχεται, αν η εκπαίδευση είναι αποτελεσματική, με την μείωση της ακράτειας, την μείωση του αισθήματος επείγοντος για την ούρηση και με την μορφή επαίνων από τον θεραπευτή. Περισσότερες λεπτομέρειες για την μέθοδο στο κεφάλαιο “*Εκπαίδευση (ή Επανεκπαίδευση) Κύστης*”.

- Επανεκπαίδευση συνηθειών (*habit retraining*), προγραμματισμένη ούρηση (*timed voiding*)

Η επανεκπαίδευση συνηθειών (*habit retraining*) ή η προγραμματισμένη/χρονικά καθορισμένη ούρηση (*timed voiding*) περιλαμβάνει το σχεδιασμό ενός προγράμματος για το πότε ο ασθενής θα επισκέπτεται το αποχωρητήριο. Το πρόγραμμα εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή και προσπαθεί να συμπίσει με το πρόγραμμα ούρησης του ασθενούς. Δεν γίνεται καμία προσπάθεια ώστε ο ασθενής να καθυστερήσει την ούρηση ή να αντισταθεί στην τάση για ούρηση.

- Υποβοηθούμενη ούρηση (*prompted voiding*)

Η υποβοηθούμενη ούρηση (*prompted voiding*) είναι κυρίως χρήσιμη για την θεραπεία των ασθενών με φθίνουσα νοητική λειτουργία, οι οποίοι δέχονται θεραπεία κατ’ οίκον. Η υποβοηθούμενη ούρηση έχει τρεις βασικούς άξονες. Ο πρώτος είναι η παρακολούθηση και η καταγραφή, κατά την οποία ο ασθενής παρακολουθείται σε ημερήσια βάση και ερωτάται αν αισθάνεται υγρή ή στεγνή. Ο δεύτερος άξονας είναι η υποβοήθηση, κατά την οποία ο ασθενής ερωτάται αν θέλει να επισκεφτεί το αποχωρητήριο, παρέχοντας του βοήθεια αν αυτό είναι απαραίτητο. Τέλος, ο ασθενής επαινείται όταν παραμένει στεγνός και όταν προσπαθεί να ουρήσει.

- Μη ειδική αλληλεπίδραση

Ο τρίτος τύπος ψυχοθεραπευτικής αγωγής, με μη ειδικά χαρακτηριστικά, βασισμένη στο τρίπτυχο „Θέρμη, ειλικρίνεια και κατανόηση“ („warmth, genuineness and empathy“)

Ο Φαρμακευτική αγωγή για ψυχιατρικές εκδηλώσεις

- Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά είναι χρήσιμα για ασθενείς που, πέρα από τα ουρολογικά τους συμπτώματα, παρουσιάζουν και „βιολογικά“ συμπτώματα κατάθλιψης- όπως πρόωρο πρωινό ξύπνημα, ημερήσια διακύμανση του συναισθήματος, απώλεια βάρους. Χαρακτηριστικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η Ιμιπραμίνη, η Αμιτριπτυλίνη και η Μονοαμίνη.

- Αγχολυτικά

Τα αγχολυτικά μπορεί να βοηθήσουν για ένα σύντομο χρονικό διάστημα αλλά είναι καλύτερα να αποφεύγονται σε ασθενείς με ιδιοσυγκρασιακό άγχος. Είναι οι τελευταίοι οι οποίοι εθίζονται στην φαρμακευτική αγωγή, ως ένας τρόπος να αποφεύγουν τα προβλήματα της ζωής. Για πρωτοπαθή αϋπνία συνήθως συνίστανται μικρής διάρκειας φάρμακα.

➤ Άλλες θεραπευτικές μέθοδοι

Παλαιότερα έχει αναφερθεί²³ η χρήση και άλλων θεραπευτικών μεθόδων, οι οποίες όμως στο σήμερα έχουν μάλλον εγκαταλειφθεί. Παρακάτω αναφέρονται επιγραμματικά:

- Ύπνωση
- Υπνοθεραπεία
- Βελονισμός

➤ Πλεονεκτήματα ψυχοσωματικής αγωγής

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι ψυχολογικοί λόγοι που μπορεί να αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση των συμπτωμάτων, μπορεί να μην ταυτίζονται με αυτούς που εμπλέκονται στην διατήρηση των συμπτωμάτων ή στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Μερικές φορές οι ασθενείς χρειάζονται ένα ψυχολογικό χώρο να κινηθούν, ως εκ τούτου η placebo αγωγή παρουσιάζει αποτελέσματα. Έχοντας υπόψη το παραπάνω πλαίσιο, η παραμονή ενός ασθενούς στο νοσοκομείο και μόνο, μπορεί να λειτουργήσει θεραπευτικά για τον ίδιο.

Η αγωγή μπορεί να οργανωθεί **ανά ομάδες** και να παρουσιάσει καλύτερα αποτελέσματα. Τα νέα μέλη της ομάδας υποτάσσονται στην πίεση των παλαιότερων μελών για βελτίωση. Ενώ οι ασθενείς τείνουν να είναι πιο ωμοί και πιο πιεστικοί από τον υπεύθυνο θεραπευτή της ομάδας, τα νεότερα μέλη δέχονται πιο εύκολα αυτά τα σχόλια γιατί δεν προέρχονται από έναν „ειδικό“. Τα γενικά υποστηρικτικά πλεονεκτήματα της ομάδας, μπορεί να είναι εξαιρετικά σημαντικά για έναν ασθενή, ειδικά όταν αυτός είναι μόνος ή απομονωμένος.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι το συνολικό **οικονομικό κόστος** της ψυχολογικής αγωγής, αν βέβαια είναι αποτελεσματική, είναι πιο μικρό σε σχέση με τις συμβατικές γυναικολογικές θεραπείες (McDonnell,1982).

Εκπαίδευση(ή Επανεκπαίδευση) Κύστης

➤ Γενικές Αρχές

Η μέθοδος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους **Jeffcoate** και **Francis** το 1966 ως θεραπεία για την επιτακτική ακράτεια σε γυναίκες. Παρατήρησαν ότι γυναίκες με επιτακτική ούρηση, που είχαν πολλές κενώσεις κατά την διάρκεια της ημέρας, σε μεγάλο βαθμό δεν έκαναν το ίδιο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Θεώρησαν λοιπόν, ότι οι συχνές κενώσεις είναι μία “κακή συνήθεια” και ότι δεν υπήρχαν στοιχεία αρχόμενης παθολογίας στην λειτουργία της κύστης. Παρατήρησαν επίσης ότι η κορυφή στην καμπύλη ηλικίας ήταν τα 40-60 έτη, γεγονός που τους οδήγησε στο συμπέρασμα ότι αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να συσχετιστούν με αγχώδεις καταστάσεις στην ζωή που αφορούν αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι προγράμματα επανεκπαίδευσης θα τις βοηθούσαν να ανακτήσουν καλές συνήθειες ούρησης, σε συνδυασμό με παροχή ψυχολογικής υποστήριξης.

Στην αρχική τους έρευνα, μελετήθηκαν 300 γυναίκες με επιτακτική ακράτεια, οι οποίες είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο για εκτίμηση και θεραπεία. Ασθενείς με οργανικά αίτια της ακράτειας, όπως κυστίτιδα ή καρκίνος της ουροδόχου κύστης, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Όπως σημείωσαν οι Jeffcoate και Francis “βασική αρχή στην θεραπεία αποτελεί το να καταστήσεις γνωστή στην ασθενή την φύση του προβλήματός της, να την εκπαιδεύσεις ώστε η ίδια να διορθώσει αυτό που έχει γίνει μία κακή συνήθεια για να επανακτήσει τον εθελούσιο έλεγχο της λειτουργίας της κύστης”.

Σε κάθε ασθενή δόθηκαν οδηγίες να ουρεί ανά 1 ή 2 ώρες ακριβώς, με βάση το ρολόι. Ο ενδιαμέσος χρόνος εξαρτάται από την σοβαρότητα της εκάστοτε περίπτωσης. “Σε καμία περίπτωση” η ασθενής δεν επιτρέπεται να ουρήσει πριν από από τον προκαθορισμένο χρόνο. Όταν η γυναίκα μπορούσε να ουρήσει άνετα με βάση το πρόγραμμα, συνήθως μετά από λίγες μέρες, ο ενδιαμέσος χρόνος αυξανόταν κατά μισή ώρα. Μετά από 2,5 βδομάδες κατά μέσο όρο, η ασθενής μπορούσε να ουρήσει μόνο κάθε 3,5 ή 4 ώρες. Η ενδονοσοκομειακή παρουσία της ασθενούς, δίπλα σε “αυστηρό αλλά συμπονετικό νοσηλευτικό προσωπικό” θεωρούνταν απαραίτητη για να μην αποκλίνει από το αυστηρό πρόγραμμα αλλά και για να απομακρυνθεί η ασθενής από τους “συνήθεις παράγοντες τους περιβάλλοντός της”. Η ασθενής μπορούσε να επιστρέψει σπίτι, μόνο όταν μπορούσε να ουρήσει άνετα κάθε 3,5 ώρες και είχε αναπτύξει την αυτοπεποίθηση ότι ήλεγχε την κύστη της.

Ο Frewen εξέλιξε τη μέθοδο, εφαρμόζοντας την σε εξωτερικούς ασθενείς. Σήμερα, η εκπαίδευση της κύστης μπορεί να εφαρμοστεί σε εσωτερικούς (inpatients) και εξωτερικούς περιπατητικούς (outpatient) ασθενείς, αν και κυρίως στους τελευταίους. Κατά τα άλλα, η μέθοδος δεν έχει μεταβληθεί πολύ από την αρχική της περιγραφή από τους Jeffcoate και Francis.

TABLE 21-4
Bladder Training Instructions

The Bladder Training Program is expected to help you regain bladder control. The program works by assisting you to reestablish a normal pattern. (Remember, **voiding** is the term used to describe voluntary emptying of the bladder.) You will do this by practicing voiding on a specified schedule. Initially the schedule time between voidings will be brief. However, this time period will gradually be lengthened over the course of the program until you achieve a normal voiding pattern. It is important for you to follow the directions exactly as they are described. **The success of the program depends on careful and consistent following of the voiding schedule.**

Instructions

1. Begin the bladder training program tomorrow morning.
2. Immediately upon arising, go to the toilet and empty your bladder as completely as you can.
3. Follow the assigned voiding schedule as listed below: Voiding schedule _____
This means you should go to the toilet and try to empty your bladder as completely as you can every _____ during waking hours.
4. Begin your schedule every morning upon getting out of bed, and make every effort to wait until your assigned time.
5. If you feel the need to empty your bladder prior to your scheduled voiding, make every effort to wait until your assigned time.
A suggestion which may help you push off this desire to void is to concentrate on a task which you need to complete. For example, think about preparations for the next meal, balancing the checkbook, or some other activity that requires a great deal of concentration. Another suggestion would be to sit down and take five slow deep breaths. Try to concentrate on your breathing and not your bladder sensation. Often times, the urge to empty your bladder will pass.
If you have to interrupt your schedule, get back on schedule at the assigned time even if it has been only a few minutes.
6. Follow your voiding schedule as closely as you can. Even if **you do not feel the desire to void**, go to the toilet at the assigned time, and try to empty your bladder. Remember, the amount of urine in your bladder is not important; the important part is your effort to empty it. Whether you urinate a few drops or a pint, if really does not matter. The important thing is the effort.
7. Record each of your voidings on the Treatment Log. Use a new Treatment Log each day.
 - a. Make a check (✓) in the circle by the time on the clock face to show that you followed the schedule.
 - b. If you miss voiding at the assigned time, leave the circle blank.
 - c. If you interrupt your interval between a scheduled voiding, record the time you did so using the back side of the Treatment Log.
 - d. Use the back side of the Treatment Log for all voidings off schedule including any incontinent or leaking episodes, and the times of your nighttime voiding.
8. If you missed one or more scheduled voidings, return to the schedule as soon as you remember.
9. Your Treatment Logs will be reviewed each week. If you have been able to control your bladder on this schedule without any problems, the voiding interval will be increased by 30 minutes. This pattern will gradually continue each week until you achieve a normal voiding schedule.
If you have had difficulty controlling your bladder on this schedule, the time period between voidings may remain the same or be shortened. It will be adjusted to meet your needs.

From Wyman JF, Fantl JA: Bladder training in ambulatory care management of urinary incontinence. *Urol Nurs* 3:11-17, 1991.

Εικόνα 6

➤ Τεχνική

Υπάρχουν προϋποθέσεις για την εφαρμογή αυτής της συμπεριφορικής θεραπείας σε γυναίκες που πάσχουν από ακράτεια ή επιτακτικότητα: να είναι ψυχικά και νευρολογικά υγιείς, να επιθυμούν και να είναι περιπατητικές. Η μέθοδος απαρτίζεται από τρεις βασικούς άξονες: 1) εκπαίδευση του ασθενή, 2) προγραμματισμός των ουρήσεων και 3) θετική ενίσχυση/ επιβράβευση. Κάποιοι συγγραφείς προσθέτουν και την παρακολούθηση- καταγραφή των ουρήσεων της ασθενούς από την ίδια.

• Εκπαίδευση ασθενή

Οι ασθενείς εκπαιδεύονται για την φυσιολογία και την παθοφυσιολογία της εγκράτειας και ακράτειας ούρων. Προς αυτήν την κατεύθυνση χρησιμοποιείται οπτικοακουστικό υλικό, γραπτές και προφορικές οδηγίες για τον φυσιολογικό έλεγχο της κύστης, για την παθοφυσιολογία του συγκεκριμένου τύπου ακράτειας του ασθενούς καθώς και μια περιγραφή της μεθόδου εκπαίδευσης της κύστης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην σημασία να αλλάξουν οι παλαιότερες συνήθειες, όπως να τρέχει ο ασθενής στην τουαλέτα με την πρώτη τάση για ούρηση. Ένα παράδειγμα οδηγιών απεικονίζεται στην *εικόνα 6*.

• Προγραμματισμός των ουρήσεων

Σε κάθε ασθενή παραδίδεται ένα πρόγραμμα ουρήσεων και τους ζητείται να το τηρήσουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στα πρώτα στάδια, συνήθως το πρόγραμμα απαιτεί η ασθενής να ουρεί ανά 1 ώρα, αλλά και μικρότερα διαστήματα εφαρμόζονται όταν χρίζεται αναγκαίο. Το ενδιάμεσο διάστημα αυξάνει σταδιακά κατά μισή ώρα εβδομαδιαίως, μέχρι να επιτευχθεί ο τελικός στόχος της ούρησης ανά 3 ή 4 ώρες την ημέρα. Κάποιες κλινικές παρέχουν στις ασθενείς κάποια έντυπα, ώστε να καταγράφουν τις ουρήσεις τους. Στην Ιατρική σχολή της Virginia παρέχονται τα έντυπα που απεικονίζονται στις *εικόνες 7 και 8*. Το πρώτο αποτελείται από δύο ρολόγια, στα οποία κυκλώνονται οι προβλεπόμενες ώρες για τις ουρήσεις, με βάση το πρόγραμμα. Η ασθενής τσεκάρει τον κύκλο αν έχει τηρήσει το πρόγραμμα, ενώ το αφήνει κενό αν όχι. Στην πίσω πλευρά κάθε εντύπου υπάρχει μία λίστα, στην οποία η ασθενής καταγράφει τα επεισόδια ακράτειας, τα συμπτώματα επιτακτικότητας και τη συχνότητα νυχτουρίας.

Tuesday

Continence Program For Women
Treatment Log

Chart No. _____ Date ____/____/____

MIDNIGHT TO NOON



NOON TO MIDNIGHT



WEEKLY VOIDING INTERVAL _____

Treatment Number _____	No. of Scheduled Voidings Interrupted _____
No. of Scheduled Voidings _____	Nocturnal Frequency _____
No. of Scheduled Voidings Missed _____	Incontinent Episodes _____
	Day Missed (Y/N) _____

Figure 21-1 Treatment log 1 used in a continence program for women. (Used with permission from J.F. Wyman, Ph.D., R.N. [unpublished].)

Εικόνα 7

Instructions: Use this side to indicate all unscheduled voidings including interruptions in schedule, nighttime voidings, and incontinent episodes.

TIME	URINATE IN TOILET	LEAKING ACCIDENT	COMMENTS
12-1 AM			
1-2 AM			
2-3 AM			
3-4 AM			
4-5 AM			
5-6 AM			
6-7 AM			
7-8 AM			
8-9 AM			
9-10 AM			
10-11 AM			
11-12 NOON			
12-1 PM			
1-2 PM			
2-3 PM			
3-4 PM			
4-5 PM			
5-6 PM			
6-7 PM			
7-8 PM			
8-9 PM			
9-10 PM			
10-11 PM			
11-12 PM			

Awake Time _____ Bed Time _____ # of Pads Used _____

Figure 21-2 Treatment log 2 used in a continence program for women. (Used with permission from J.F. Wyman, Ph.D., R.N. [unpublished].)

Εικόνα 8

- **Θετική ενίσχυση/ Επιβράβευση**

Από τα αρχικά στάδια της θεραπείας είναι πολύ σημαντική εβδομαδιαία επίσκεψη μιας ειδικής νοσοκόμας (αν η ασθενής συμμετέχει σε εξωτερικό πρόγραμμα) ώστε να παρέχει θετική ανατροφοδότηση, ενθάρρυνση και να απαντάει σε πιθανές ερωτήσεις της ασθενούς.

Αλλαγές στις συνήθειες της καθημερινής ζωής

Γενικά, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής συμπληρώνουν τις βασικές θεραπείες συμπεριφοράς σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με υπερδραστική κύστη και περιλαμβάνουν την τροποποίηση ορισμένων προδιαθεσικών παραγόντων, που ευνοούν τα επεισόδια ακράτειας ούρων, όπως είναι η υπερβολική πρόσληψη υγρών, η καφεΐνη, η παχυσαρκία, η δυσκοιλιότητα.

➤ **Διαχείριση των προσλαμβανόμενων υγρών**

Είναι μια πάγια τακτική που χρησιμοποιείται για να διευκολύνει τους ασθενείς στον έλεγχο της κύστης τους. Οι συστάσεις περιλαμβάνουν αλλαγές στην ποσότητα, αλλά και το είδος των προσλαμβανόμενων υγρών. Πολλοί ασθενείς με ακράτεια ούρων περιορίζουν την κατανάλωση υγρών σε μια προσπάθεια αυτοδιαχείρισης του προβλήματός τους. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως ηλικιωμένες γυναίκες, μια τέτοια πρακτική καταλήγει σε ανεπαρκή ενυδάτωση του οργανισμού, θέτοντας τες σε υψηλό κίνδυνο για αφυδάτωση. Είναι σημαντικό, επομένως, να συστήνεται η πρόσληψη ικανοποιητικής ποσότητας υγρών καθημερινά σε όλες τις ασθενείς, δηλαδή 6-8 ποτήρια υγρών την ημέρα.

Σε ασθενείς που καταναλώνουν υπερβολική ποσότητα υγρών από την άλλη μεριά, ο περιορισμός στην πρόσληψη είναι απαραίτητος, δεδομένου ότι κάποιοι ασθενείς μεγιστοποιούν την πρόσληψη υγρών σκόπιμα, πιστεύοντας ότι βοηθούν την

κινητοποίηση και δραστηριοποίηση των νεφρών ή σε μια προσπάθεια να χάσουν βάρος ή λόγω ανησυχίας ότι θα αφυδατωθούν. Οπότε μια μείωση στην υπερκατανάλωση υγρών θα ανακουφίσει τα προβλήματα της γρήγορης πλήρωσης της κύστης και της έπειξης για ούρηση. Ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων υγρών τις βραδινές ώρες πριν την κατάκλιση μπορεί να φανεί χρήσιμος στη μείωση των νυκτερινών επεισοδίων επιτακτικής ακράτειας ούρων.

Καφεΐνη: Τα ροφήματα με καφεΐνη επιδεινώνουν την ακράτεια. Γιατί επιπρόσθετα της διουρητικής της δράσης, η καφεΐνη φαίνεται να ερεθίζει την ουροδόχο κύστη σε πολλούς ανθρώπους. Η μείωση της καφεΐνης μπορεί να γίνει σταδιακά, προτείνοντας τα ροφήματα του καφέ να περιέχουν $\frac{1}{4}$ ντεκαφεϊνέ την 1^η εβδομάδα, $\frac{1}{2}$ τη 2^η, $\frac{3}{4}$ την 3^η και πλήρως ντεκαφεϊνέ την 4^η εβδομάδα.

Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το ρόλο των υποκατάστατων ζάχαρης, υπάρχουν κλινικές περιπτώσεις ασθενών, στους οποίους οι ουσίες αυτές φαίνεται ότι επέτειναν το πρόβλημα, ενώ η μείωση των σκευασμάτων διαίτης έδειξε κλινική βελτίωση.

➤ *Απώλεια βάρους*

Η παχυσαρκία είναι γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας για ακράτεια ούρων και υπερδραστήρια κύστη. Οι γυναίκες με μεγαλύτερο ΔΜΣ(=Δείκτης Μάζας Σώματος) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ακράτεια ούρων και μάλιστα σοβαρότερης μορφής σε σχέση με γυναίκες με χαμηλό ΔΜΣ. Μελέτες στη σχέση του ΔΜΣ και της ακράτειας ούρων αναφέρουν ότι αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 μονάδες αυξάνει τον κίνδυνο καθημερινών επεισοδίων ακράτειας κατά περίπου 60%. Επίσης γυναίκες υπερβολικά παχύσαρκες σημειώνουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους με απώλεια βάρους 40-50kg κατόπιν βαριατρικής χειρουργικής. Η απώλεια κιλών συστήνεται, κατά συνέπεια, σε όλες τις παχύσαρκες γυναίκες με προβλήματα υπερδραστήριας κύστης σε μια θεώρηση βελτίωσης των συμπτωμάτων τους, αλλά και της υγείας γενικότερα.

➤ *Δυσκοιλιότητα*

Η συλλογή σκληρυμένων κοπράνων στο ορθό ή στο σιγμοειδές και η δυσκοιλιότητα έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες που συμβάλλουν στην ακράτεια ούρων στις γυναίκες. Σε πολλές περιπτώσεις, η κοπρόσταση μπορεί να δράσει ως ερεθιστικός παράγοντας στην υπερδραστήρια κύστη και στην ακράτεια εκ πληρώσεως. Συστήνεται διατήρηση μιας φυσιολογικής πρόσληψης υγρών και διαιτητική πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και φυτικών ινών που θα ρυθμίσουν τη σύσταση των κοπράνων και θα διευκολύνουν την κινητικότητα του εντέρου. Όταν οι φυτικές ίνες και η καλή ενυδάτωση δεν επαρκούν, οι υποκλυσμοί μπορούν να κινητοποιήσουν μια φυσιολογική ημερήσια κινητικότητα του εντέρου, κατά προτίμηση μετά από γεύμα, όπως το πρωινό, για να επωφεληθούμε από τη μεταγευματική εντερική κινητικότητα.

Θεραπείες συμπεριφοράς και ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους

➤ Γενικές αρχές

Οι ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους διαδόθηκαν αρχικά από τον Arnold Kegel, γυναικολόγο που πρότεινε ότι οι γυναίκες με επιτακτική ακράτεια ούρων στερούνταν τη συναίσθηση της λειτουργίας και του συντονισμού των μυών του πυελικού εδάφους. Διατύπωσε επίσης την άποψη ότι οι γυναίκες θα μπορούσαν να βελτιώσουν την επιτακτική ακράτεια μέσα από ασκήσεις εκγύμνασης και ενδυνάμωσης αυτών των μυών. Με το πέρασμα αρκετών δεκαετιών, αυτή η παρεμβατική μέθοδος έχει εξελιχθεί τόσο ως θεραπεία συμπεριφοράς όσο και ως φυσιοθεραπεία, συνδυάζοντας αρχές και από τους δύο τομείς σε μια ευρέως συντηρητική θεραπεία για την επιτακτική ακράτεια ούρων και την ακράτεια προσπάθειας. Η βιβλιογραφία στις ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους έχει καταδείξει ότι είναι ιδιαιτέρως αποτελεσματική στην ακράτεια προσπάθειας, στην επιτακτική και στη μεικτή ακράτεια ούρων στους περισσότερους εξωτερικούς ασθενείς που εφάρμοσαν τη μέθοδο, με αποτέλεσμα να αποτελεί σήμερα ακρογωνιαίο λίθο των θεραπειών συμπεριφοράς στην υπερδραστήρια κύστη.

Στόχος είναι να διδάχτούν οι ασθενείς πώς να βελτιώσουν την περάτωση της ούρησης, συσπώντας εκούσια τους μυς του πυελικού εδάφους κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε φυσικών δραστηριοτήτων που ευνοούν τη διαφυγή ούρων, όπως το γέλιο, το φτάρνισμα, ο βήχας. Οι ασκήσεις δε θα θεραπεύσουν τα συμπτώματα της κύστης, αλλά θα δυναμώσουν τους μύες της βάσης της πυέλου και έτσι, οι ασθενείς θα έχουν καλύτερο έλεγχο και περισσότερη ώρα για να φτάσουν στην τουαλέτα. Το πρώτο βήμα στην εκπαίδευση είναι να καθοριστεί η ανατομική θέση των μυών του πυελικού εδάφους και να διδαχτεί η σύσπασή και η χαλάρωση τους επιλεκτικά (χωρίς συνοδό αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στην ουροδόχο κύστη ή στο πυελικό έδαφος). Είναι πρωταρχικής σημασίας και συχνά παραβλέπεται η σωστή αντίληψη της θέσης των μυών του πυελικού εδάφους από τους ασθενείς. Αποτυχία στην εντόπιση των μυών ή στη σωστή εκγύμνασή τους είναι σημαντικός παράγοντας αποτυχίας της ίδιας της θεραπευτικής προσέγγισης. Ενώ είναι εύκολο να δοθεί στους ασθενείς ένα φυλλάδιο ή συνοπτικές λεκτικές οδηγίες στο πώς «να ανυψώνουν το πυελικό έδαφος» ή να διακόπτουν την αποβολή ούρων στη διάρκεια της ούρησης, αυτή η προσέγγιση δεν εξασφαλίζει ότι ο ασθενής καταλαβαίνει ποιους μυς να χρησιμοποιεί προτού εξασκηθεί στο σπίτι. Για να αναγνωρίσει τους μύες του πυελικού εδάφους η ασθενής διακόπτει την ούρηση και μετά ξαναρχίζει. Αυτή τη δουλειά ακριβώς την κάνουν οι μύες του πυελικού εδάφους.

➤ Τεχνική

Η ασθενής συσπά τους μύες για 8-12 δευτερόλεπτα και ακολούθως χαλαρώνει για την ίδια χρονική περίοδο. Αυτή επαναλαμβάνεται 80-100 φορές την ημέρα ή 4 φορές σε μια ώρα. Μπορεί να επαναλαμβάνεται σε οποιαδήποτε θέση του σώματος, είτε η ασθενής είναι όρθια είτε καθιστή ή ξαπλωμένη χωρίς να χρειάζεται να καθοριστεί επακριβώς η ώρα. Συστήνεται επίσης στην ασθενή να συσπά τους μύες κατά τη διάρκεια των εκλυτικών αιτίων της ακράτειας από προσπάθεια (π.χ. βήχας, φτάρνισμα, άσκηση). Μετά από άσκηση αρκετών εβδομάδων παρατηρείται καλύτερος έλεγχος της κύστης.

Βιοπαλίνδρομη θεραπεία ή βιοανάδραση

Συμπληρωματική των θεραπειών συμπεριφοράς είναι η βιοπαλίνδρομη θεραπεία, με την οποία το άτομο καλείται να φέρει στο συνειδητό μια λειτουργία που φυσικά επιτελείται αυτομάτως, ώστε αργότερα να παρέμβει και να την τροποποιήσει προς όφελος του. Στην περίπτωση της υπερδραστήριας κύστης, ο ασθενής παρακολουθώντας σε οθόνη μια δική του κυστεομανομετρία σε πραγματικό χρόνο, μαθαίνει να αναγνωρίζει μια ακούσια σύσπαση του εξωστήρα του, ενώ ταυτόχρονα διδάσκεται να συσπά την ίδια χρονική στιγμή τους μύες του πυελικού του εδάφους, ώστε να επιτύχει αναστολή της ακούσιας εξωστηριακής σύσπασης. Η βιοανάδραση, όπως αλλιώς λέγεται, η οποία χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, είναι αποτελεσματική στο 50% των ασθενών.

Είναι μία τεχνική λοιπόν διδασκαλίας που βοηθάει τις ασθενείς, δίνοντας στιγμιαία ακριβή ανατροφοδότηση της δραστηριότητας των μυών του πυελικού εδάφους. Τα περισσότερα όργανα βιοανάδρασης που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι αυτοματοποιημένα και παρουσιάζουν την ανατροφοδότηση στην οθόνη ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή. Η δραστηριότητα των μυών του πυελικού εδάφους μπορεί να καταγραφεί με μανομετρία ή ηλεκτρομυογράφημα, χρησιμοποιώντας κολπικούς ή πρωκτικούς καθετήρες ή ηλεκτρόδια επιφανείας. Τα σήματα ενισχύονται μέσω του υπολογιστή και άμεση ανατροφοδότηση παρέχεται στην οθόνη, δίνοντας οδηγίες για σύσπαση των μυών με οπτικά ή ηχητικά μηνύματα. Η βιοπαλίνδρομη θεραπεία έχει δοκιμαστεί σε πολλές μελέτες, προκαλώντας μείωση στην κατά μέσο όρο ακράτεια της τάξης του 60-85%. Ένα κοινό πρόβλημα που συναντάται στην εφαρμογή των ασκήσεων των μυών του πυελικού εδάφους είναι ότι οι ασθενείς τείνουν να χρησιμοποιούν άλλους μύες, όπως οι ορθοί κοιλιακοί ή οι γλουτιαίοι, όταν εκτελούν τις ασκήσεις. Συσπώντας συγκεκριμένους κοιλιακούς μύες μπορεί να γίνει εντελώς αντιπαραγωγικό, καθώς μπορεί να αυξήσει την πίεση στην ουροδόχο κύστη ή στο πυελικό έδαφος και επομένως, τείνει να ευοδώνει την έξοδο-διαφυγή ούρων παρά τη συγκράτησή τους. Συνακόλουθα, είναι σημαντικό να γίνεται χειρισμός Valsava και να δίνονται οδηγίες στις ασθενείς για εκλεκτική σύσπαση των μυών του πυελικού εδάφους, ενώ οι κοιλιακοί μύες βρίσκονται σε χαλάρωση.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

➤ Εισαγωγή

Το πρώτο και το πιο σημαντικό βήμα για ένα άτομο που υποπτεύεται ότι πάσχει από υπερδραστήρια κύστη, είναι να συζητήσει το πρόβλημα με κάποιον ουρολόγο. Εάν διαγνωστεί η παραπάνω διαταραχή, εφαρμόζεται συντηρητική θεραπεία, ή και φαρμακοθεραπεία. Οι συντηρητικές τεχνικές βοηθούν τους πάσχοντες να αντιμετωπίσουν καλύτερα τα συμπτώματά τους. Όμως, δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική ή χρησιμοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις. Ωστόσο, ορισμένες φορές σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη.

Στόχοι της φαρμακευτικής θεραπείας είναι:

- Να είναι αποτελεσματική
- Να είναι καλά ανεκτή στη μακροχρόνια θεραπεία
- Να επαναφέρει την κύστη στο φυσιολογικό τόνο
- Να βοηθά τους ασθενείς να παραμείνουν πειθαρχημένοι στη θεραπεία και να επανέλθουν στο φυσιολογικό τρόπο ζωής τους (εργασία, κοινωνικότητα).

Τα φάρμακα που διαθέτουμε σήμερα είναι:

1) Φάρμακα που αναστέλλουν την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ:

- i. τα αντιμουσκαρινικά
- ii. τα μυοχαλαρωτικά
- iii. τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- iv. οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
 - i. οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές
 - v. οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
 - vi. οι αναστολείς προσταγλανδινών

2) Φάρμακα που αυξάνουν την πίεση εξόδου των ούρων:

- i. οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές
- ii. οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

3) Φάρμακα που μειώνουν την παραγωγή ούρων:

- ii. ανάλογα αντιδιουρητικής ορμόνης.

4) Φάρμακα που αυξάνουν τη χωρητικότητα της κύστης με τη μείωση της κεντρομόλου αισθητικής πλήρωσης:

- i. τα βαλλινοειδή

Στην πραγματικότητα όλες αυτές οι κατηγορίες φαρμάκων δεν είναι αποτελεσματικές. Τα φάρμακα που αυξάνουν την πίεση εξόδου των ούρων ελάχιστα βοηθούν όταν χρησιμοποιούνται μόνα τους, αλλά η συγχορήγησή τους με οιστρογόνα μπορεί να είναι αποτελεσματική.

Επειδή στις συσπάσεις του εξωστήρα μύος μεσολαβεί η διέγερση των χολινεργικών μουσκαρινικών υποδοχέων, τα αντιμουσκαρινικά φάρμακα είναι η θεραπεία εκλογής, με αποτέλεσμα να χορηγούνται από τους περισσότερους γιατρούς. Τα αντιμουσκαρινικά :

- ❖ Αυξάνουν τη χωρητικότητα της κύστης
- ❖ Μειώνουν τη συχνουρία και τα επεισόδια ακράτειας
- ❖ Καθυστερούν την πρώτη επιθυμία για ούρηση.

Το ιδιαίτερα αισιόδοξο είναι ότι η έρευνα στο συγκεκριμένο αντικείμενο συνεχίζεται ώστε και νέα φάρμακα να προστίθενται στο οπλοστάσιο των γιατρών.

Τα φάρμακα που εκπληρώνουν τα κριτήρια for level 1 evidence σύμφωνα με το Oxford assessment system και έλαβαν grade A recommendations από International Consultation on Incontinence είναι:

- 1) Τα αντιμουσκαρινικά: τολτεροδίνη, trospium, σολιφενάκη και δαριφενάκη.
- 2) Φάρμακα με μικτές δράσεις : Οξυβουτυνίνη και προπεβιδίνη.
- 3) Η Δεσμοπρεσσίνη.

	Level of evidence	Grade of recommendation
Antimuscarinic drugs		
Tolterodine	1	A
Trospium	1	A
Darifenacin	1	A
Solifenacin	1	A
Propantheline	2	B
Atropine, hyoscyamine	2	D
Drugs with mixed actions		
Oxybutynin	1	A
Propiverine	1	A
Dicyclomine	4	C
Flavoxate	4	D
Antidepressants		
Imipramine	2	C**
Vasopressin analogues		
Desmopressin	1	A***
Other drugs		
Baclofen	2	C****
Capsaicin	2	B
Resiniferatoxin	2	B
Botulinum toxin	2	B

Πίνακας Ι: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης. Αξιολόγηση σύμφωνα με το Oxford assessment system.

➤ **Φάρμακα που αναστέλλουν την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυ**

• **ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

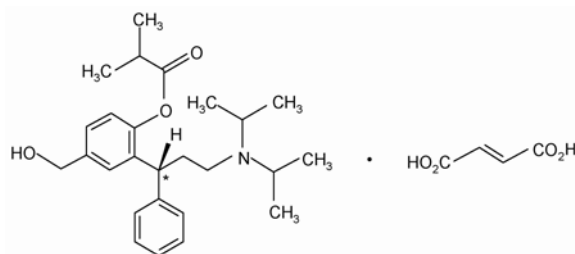
Τα αντιχολινεργικά φάρμακα ή χολινεργικοί ανταγωνιστές συνδέονται με τους χολινεργικούς υποδοχείς, αλλά δεν πυροδοτούν μέσω αυτών τα αντίστοιχα ενδοκυττάρια αποτελέσματα. Οι χρησιμότερες απ' αυτές τις ουσίες αποκλείουν εκλεκτικά τις μουςκαρινικές συνάψεις των παρασυμπαθητικών νευρών, διακόπτοντας έτσι τις επιδράσεις της παρασυμπαθητικής νευρώσεως. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν: ξηροστομία, θόλωση όρασης, υπνηλία, δυσκοιλιότητα κλπ., οι οποίες χαρακτηρίζουν όλα τα φάρμακα για το χειρισμό της υπερδραστήριας κύστης σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό.

ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΦΕΣΟΤΕΡΟΔΙΝΗ

Περιγραφή

Χημικά, η φεσοτεροδίνη έχει οριστεί ως ισοβουτυρικό οξύ 2 - (® -3 --

δυϊσοπροπυλαμμόνιο-1-φαινυλοπροπυλο) -4 - (υδροξυμεθυλο) φουμαρικό υδρογονικού φαινυλεστέρα. Ο συνοπτικός τύπος είναι $C_{30}H_{41}NO_7$ και το μοριακό της βάρος είναι 527,66. Ο συντακτικός τύπος είναι:



Χημικός τύπος φεσοτεροδίνης

Η φεσοτεροδίνη είναι μια λευκή έως υπόλευκη σκόνη, η οποία είναι ελεύθερα διαλυτή στο νερό. Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg ή 8 mg φεσοτεροδίνη και διάφορα αδρανή συστατικά.

Κλινική Φαρμακολογία

Η Φεσοτεροδίνη είναι ένας ανταγωνιστής των μουςκαρινικών υποδοχέων. Μετά από του στόματος χορήγηση, η φεσοτεροδίνη υδρολύεται ταχέως και εκτενώς από μη ειδικές εστεράσες στον ενεργό της μεταβολίτη, την 5-υδροξυμεθυλ τολτεροδίνη, η οποία είναι υπεύθυνη για την αντιμουςκαρινική της δραστηριότητα. Οι μουςκαρινικοί υποδοχείς παίζουν ρόλο στην συσπάσεις των λείων μυών της ουροδόχου κύστης και στη διέγερση της έκκρισης σιέλου. Η αναστολή των υποδοχέων αυτών στην κύστη θεωρείται ότι αποτελεί το μηχανισμό με τον οποίο η φεσοτεροδίνη παράγει τα αποτελέσματά της.

Φαρμακοδυναμική

Η χορήγηση της φεσοτεροδίνης προκαλεί αύξηση του όγκου και της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης κατά την πρώτη συστολή του εξωστήρα μυός, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, η φεσοτεροδίνη απορροφάται καλά. Λόγω της ταχείας και εκτεταμένης υδρόλυσής της, η φεσοτεροδίνη δε μπορεί να ανιχνευθεί στο πλάσμα. Η βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη της είναι 52%. Μετά από εφάπαξ ή πολλαπλών δόσεων από του στόματος χορήγηση φεσοτεροδίνης σε δόσεις από 4 mg έως 28 mg, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη είναι ανάλογες με τη δόση. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από περίπου 5 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

Επίδραση της τροφής

Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της διατροφής στη φαρμακοκινητική της φεσοτεροδίνης.

Κατανομή

Η δέσμευση από πρωτεΐνες του πλάσματος του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης, είναι χαμηλή (περίπου 50%) και κατά κύριο λόγο δεσμεύεται στη λευκωματίνη και την άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια έγχυση του ενεργού μεταβολίτη είναι 169 L.

Μεταβολισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση, η φεσοτεροδίνη υδρολύεται σε έναν ενεργό μεταβολίτη, ο οποίος μεταβολίζεται περαιτέρω στο ήπαρ.

Απέκκριση

Ο ηπατικός μεταβολισμός και η νεφρική απέκκριση συνεισφέρουν σημαντικά στην εξάλειψη του ενεργού μεταβολίτη, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του οποίου είναι περίπου 4 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της φεσοτεροδίνης. Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής μετά από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 7 ώρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δόσεις φεσοτεροδίνης μεγαλύτερες από 4 mg δεν συνιστώνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί. Επομένως φεσοτεροδίνη δε συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δόσεις φεσοτεροδίνης μεγαλύτερες από 4 mg δε συνιστώνται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη και κλαριθρομυκίνη.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η φεσοτεροδίνη συνδέεται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού που συσχετίζεται με αυξανόμενες δόσεις του φαρμάκου.

Ενδείξεις και χρήση

Η φεσοτεροδίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης με επιτακτικού τύπου ακράτεια (αδυναμία ελέγχου της αποβολής των ούρων), επείγουσα έπειξη προς ούρηση και συχνουρία.

Αντενδείξεις - Προφυλάξεις

Η φεσοτεροδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων, γαστρική κατακράτηση, μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, όπως επίσης και σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα συστατικά του. Επίσης δε συνιστάται ή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε βαριά μυασθένεια, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, κλινικά σημαντική απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης, σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, τοξικό megacolon, μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας και σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν ισχυρό CYP3A4 αναστολέα (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη). Θερμική εξάντληση (λόγω μειωμένης εφίδρωσης) μπορεί να συμβεί όταν η φεσοτεροδίνη, όπως και άλλες αντιμυοσκαρινικές ουσίες, χρησιμοποιείται σε ένα ζεστό περιβάλλον. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να πληροφορούνται ότι το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τη νωθρότητα που προκαλείται από το φάρμακο.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με χρήση φεσοτεροδίνης σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, η φεσοτεροδίνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλάζουσες μητέρες

Δεν είναι γνωστό εάν η φεσοτεροδίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως δεν πρέπει να χορηγείται αν το πιθανό όφελος δεν υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το νεογνό.

Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φεσοτεροδίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Γηριατρική χρήση

Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, η συχνότητα των αντιμυοσκαρινικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ξηροστομίας, της δυσκοιλιότητας, της δυσπεψίας, της ζάλης (σε 8mg μόνο) και της ουρολοίμωξης, ήταν υψηλότερη σε ασθενείς 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρουσιάζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

ξηροστομία: ήπιας ή μέτριας έντασης (αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης τερηδόνας)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρουσιάζονται σε έναν στους 100 ασθενείς έως έναν στους

10 ασθενείς)

- ξηροφθαλμία
- δυσκοιλιότητα
- προβλήματα στην πέψη (δυσπεψία)
- δυσχέρεια ή πόνος κατά την κένωση της κύστης (δυσουρία)
- ζάλη
- κεφαλαλγία
- στομαχικό άλγος
- διάρροια
- ναυτία
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- ξηρότητα του φάρυγγα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρουσιάζονται σε 1 στους 1.000 έως 1 στους 100 ασθενείς)

- ουρολοίμωξη
- υπνηλία
- δυσκολία στη γεύση (δυσγευσία)
- ίλιγγος
- εξάνθημα
- ξηροδερμία
- αίσθημα δυσφορίας στο στομάχι
- τυμπανισμός (μετεωρισμός)
- δυσκολία στην πλήρη κένωση της κύστης (κατακράτηση ούρων)
- καθυστέρηση της έναρξης της ούρησης (δυσκολία στην ούρηση)
- υπερβολική κούραση (κόπωση)
- αυξημένος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία)
- ηπατικά προβλήματα
- βήχας
- ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου
- φαρυγγικό άλγος

Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με φεσοτεροδίνη μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η θεραπεία πρέπει να συμπτωματική και υποστηρικτική, ενώ απαιτείται και ΗΚΓ παρακολούθηση.

Κλινικές Μελέτες

Στις δύο κύριες μελέτες συμμετείχαν 1.964 ασθενείς (μέσου όρου ηλικίας: 58 ετών) και συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της φεσοτεροδίνης (4 ή 8 mg την ημέρα) με την αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου (εικονική θεραπεία). Σε μία από τις

μελέτες συγκρίθηκε επίσης η φεσοτεροδίνη με την τολτεροδίνη (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του συνδρόμου της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστεως). Ο κύριος δείκτης αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στον αριθμό των ουρήσεων σε χρονικό διάστημα 24 ωρών, πριν και μετά από 12 εβδομάδες λήψης του φαρμάκου.

Η φεσοτεροδίνη αποδείχτηκε αποτελεσματικότερο από το εικονικό φάρμακο και εξίσου αποτελεσματικό με την τολτεροδίνη στη μείωση των ουρήσεων ανά 24ωρο. Πριν από την αγωγή ο αριθμός των ουρήσεων σε ένα 24ωρο ήταν 12. Ο αριθμός αυτός μειώθηκε κατά 1,74 ή 1,86 (δόση των 4 mg) και κατά 1,94 (δόση των 8 mg) ύστερα από αγωγή 12 εβδομάδων με φεσοτεροδίνη, ενώ η αντίστοιχη μείωση στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 1,02. Η μείωση στους ασθενείς που έλαβαν τολτεροδίνη ήταν 1,69.

Μορφές:

- 1) 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
- 2) 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Δόσεις, χορήγηση:

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της φεσοτεροδίνης είναι ένα δισκίο 4 mg την ημέρα. Με βάση την ανταπόκριση στο φάρμακο, μπορεί να συνταγογραφηθεί υψηλότερη δόση: ένα δισκίο 8 mg την ημέρα.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται με υγρό και να καταπίνονται ολόκληρα. Μπορεί να χορηγηθούν με ή χωρίς λήψη τροφής, και δεν πρέπει να μασώνται, να διαιρούνται, ή να συνθλίβονται.

ΧΛΩΡΙΟΥΧΟ TROSPiUM

Περιγραφή

Το χλωριούχο trospium είναι μια ένωση τεταρτοταγούς αμμωνίου με τη χημική ονομασία spiro[8-azoniabicyclo[3,2,1]octane-8,1'-pyrrolidinium]-3-[(hydroxydiphenyl-acetyl)-oxy]chloride(1^a, 3β, 5^a)-(9Cl). Ο συνοπτικός τύπος του χλωριούχου trospium είναι C₂₅H₃₀ClNO₃ και το μοριακό του βάρος είναι 427,97.

Το χλωριούχο Trospium είναι ένα λεπτό, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, κρυσταλλικό στερεό. Η διαλυτότητα της ένωσης στο νερό είναι περίπου 1 g / 2 ml.

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg χλωριούχου trospium και διάφορα αδρανή συστατικά.

Κλινική Φαρμακολογία

Το χλωριούχο trospium είναι ένας αντισπασμωδικός, αντιμουςκαρινικός παράγοντας, ο οποίος ανταγωνίζεται την επίδραση της ακετυλοχολίνης στους μουςκαρινικούς υποδοχείς, στα όργανα με παρασυμπαθητική νεύρωση. Η παρασυμπαθητικολυτική του δράση μειώνει τον τόνο των λείων μυών στην κύστη. Δοκιμασίες στους υποδοχείς έδειξαν ότι το χλωριούχο trospium έχει αμελητέα συγγένεια για νικοτινικούς υποδοχείς σε σύγκριση με μουςκαρινικούς, σε συγκεντρώσεις που προέρχονται από θεραπευτικές δόσεις.

Φαρμακοδυναμική

Ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο που πραγματεύονταν ουροδυναμικές μεταβλητές διεξήχθησαν σε ασθενείς με ακούσιες συσπάσεις του εξωστήρα μυός της ουροδόχου κύστης. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το χλωριούχο tadalafil προκαλεί αύξηση του όγκου και της μέγιστης χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης κατά την πρώτη συστολή του εξωστήρα μυός.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, λιγότερο από το 10% της δόσης απορροφάται. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 20 mg είναι 9,6% (εύρος: 4,0-16,1%). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται 5 - 6 ώρες μετά τη δόση. Το χλωριούχο tadalafil παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση στην έκθεση, με μια μείωση στη μέγιστη συγκέντρωση μέχρι 59% για το βράδυ σε σχέση με τις πρωινές δόσεις.

Επίδραση της τροφής

Παρατηρήθηκε ότι λήψη του φαρμάκου με ένα γεύμα πλούσιο σε λίπος είχε ως αποτέλεσμα την αρκετά μειωμένη απορρόφησή του, συγκριτικά με τη χορήγηση του επί νηστείας. Ως εκ τούτου, το χλωριούχο tadalafil πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν από τα γεύματα ή με άδειο στομάχι.

Κατανομή

Η σύνδεση με πρωτεΐνες κυμαίνεται από 50 έως 85% όταν επίπεδα θεραπευτικών συγκεντρώσεων (0,5-50 ng / mL) επωάστηκαν με ανθρώπινο ορό *in vitro*. Ο μέσος όγκος κατανομής δόσης 20 mg από του στόματος, είναι 395 ($\pm$ 140) L.

Μεταβολισμός

Η οδός μεταβολισμού του χλωριούχου tadalafil στον άνθρωπο δεν έχει καθοριστεί πλήρως. Από το 10% της δόσης που απορροφάται, οι μεταβολίτες αποτελούν περίπου το 40% της αποβαλλόμενης δόσης μετά από του στόματος χορήγηση. Ως κύρια μεταβολική οδός πιθανολογείται η υδρόλυση του εστέρα, με επακόλουθη σύζευξη του βενζυλικού οξέος σε μια νέα μορφή με γλυκουρονικό οξύ. Το κυτόχρωμα P450 δεν αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά στο μεταβολισμό του φαρμάκου.

Απέκκριση

Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από του στόματος χορήγηση του χλωριούχου tadalafil είναι περίπου 20 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση η πλειοψηφία της δόσης (85,2%) ανακτήθηκε στα κόπρανα και ένα μικρότερο ποσό (5,8% της δόσης) στα ούρα. Η ενεργός σωληναριακή απέκκριση είναι η κύρια οδός αποβολής για την ουσία αυτή.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία

Η ηλικία δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική του χλωριούχου tadalafil, ωστόσο παρατηρήθηκε αύξηση αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έκθεση στο φάρμακο, σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 75 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική του χλωριούχου tadalafil δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με μέτρια ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Με προσοχή θα πρέπει να χρησιμοποιείται το χλωριούχο tadalafil σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Μπορεί να υπάρχει ανταγωνισμός με ορισμένα φάρμακα που επίσης αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. προκαϊναμίδη, μορφίνη, βανκομυκίνη, μετφορμίνη και τενοφοβίρη). Συγχωρήγηση του χλωριούχου tadalafil με αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωσή του στον ορό, γι' αυτό συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Το χλωριούχο tadalafil συνδέεται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού που συσχετίζεται με αυξανόμενες δόσεις του φαρμάκου.

Ενδείξεις και χρήση

Το χλωριούχο tadalafil ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης με επιτακτικού τύπου ακράτεια (αδυναμία ελέγχου της αποβολής των ούρων), επείγουσα έπειξη προς ούρηση και συχνουρία.

Αντενδείξεις - Προφυλάξεις

Το χλωριούχο tadalafil αντενδείκνυται σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων, γαστρική κατακράτηση, μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, όπως επίσης και σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα συστατικά του. Επίσης δε συνιστάται ή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε βαριά μυασθένεια, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, κλινικά σημαντική απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης, σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα και ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Θερμική εξάντληση (λόγω μειωμένης εφίδρωσης) μπορεί να συμβεί όταν το χλωριούχο tadalafil, όπως και άλλες αντιμυοσκαρινικές ουσίες, χρησιμοποιείται σε ένα ζεστό περιβάλλον. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να πληροφορούνται ότι το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τη νωθρότητα που προκαλείται από το φάρμακο.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με χρήση χλωριούχου tadalafil σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλάζουσες μητέρες

Δεν είναι γνωστό εάν το χλωριούχο tadalafil εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως δεν πρέπει να χορηγείται αν το πιθανό όφελος δεν υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το νεογνό.

Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χλωριούχου tadalafil σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Γηριατρική χρήση

Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, η συχνότητα των αντιμυοσκελετικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ξηροστομίας, της δυσκοιλιότητας, της δυσπεψίας και της ουρολοίμωξης, ήταν υψηλότερη σε ασθενείς 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Ως εκ τούτου, με βάση την ανοχή στο φάρμακο, η συχνότητα της δόσης του χλωριούχου tadalafil μπορεί να μειωθεί σε 20 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς 75 ετών και άνω.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές: ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, στομαχικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ξηροφθαλμία, ζάλη, θολή όραση, υπνηλία.

Απίθανες αλλά σοβαρές παρενέργειες: πόνος του οφθαλμού, δυσκολία στην ούρηση.

Εξαιρετικά απίθανες, αλλά πολύ σοβαρές παρενέργειες: ταχυκαρδία., σοβαρή αλλεργική αντίδραση _ (εξάνθημα, κνησμός, οίδημα, σοβαρή ζάλη, αναπνευστικά προβλήματα).

Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με χλωριούχο tadalafil μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η θεραπεία πρέπει να συμπτωματική και υποστηρικτική, ενώ απαιτείται και ΗΚΓ παρακολούθηση.

Κλινικές Μελέτες

Η έγκριση του χλωριούχου tadalafil από το FDA βασίστηκε σε δύο 12 εβδομάδων, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στην πρώτη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 523 άτομα με επιτακτικού ή μικτού (κυρίως επιτακτικού) τύπου ακράτεια, με >7 ουρήσεις και >7 επεισόδια επιτακτικού τύπου ακράτειας ανά εβδομάδα. Τα άτομα αυτά έλαβαν είτε 20 mg χλωριούχο tadalafil (n=262) ή εικονικό φάρμακο (n = 261) δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν χλωριούχο tadalafil αποδείχθηκε ότι έχουν πολύ λιγότερες ουρήσεις ανά ημέρα (p <0,001), σημαντικά λιγότερα επεισόδια επιτακτικού τύπου ακράτειας ανά εβδομάδα (p = 0,012), καθώς και σημαντικά μεγαλύτερο αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά ούρηση (p <0,001). Η δεύτερη μελέτη, η οποία περιέλαβε 658 άτομα (329 χλωριούχο tadalafil, 329 εικονικό φάρμακο), επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της πρώτης.

Μορφή

Δισκία 20 mg χλωριούχου tadalafil

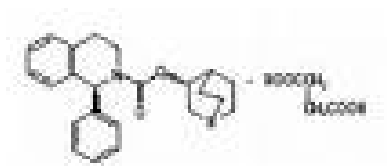
Δόσεις, χορήγηση

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg δύο φορές ημερησίως. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν το γεύμα ή με άδειο στομάχι. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου.

ΣΟΛΙΦΕΝΑΚΙΝΗ

Περιγραφή

Η σολιφενακίνη είναι ανταγωνιστής των μουςκαρινικών υποδοχέων. Χημικά είναι βουτανεδιοϊκό οξύ, σε συνδυασμό με (1*S*)-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl 3,4-dihydro-1-phenyl-2(1*H*)-iso-quinolinecarboxylate (1:1). Ο συνοπτικός της τύπος είναι $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$ και το μοριακό της βάρος 480,55. Ο συντακτικός της τύπος είναι:



Χημικός τύπος σολιφενακίνης

Η σολιφενακίνη, είναι μια λευκή έως ελαφρώς κιτρινωπο-άσπρη κρυσταλλική σκόνη. Είναι ελεύθερα διαλυτό σε θερμοκρασία δωματίου στο νερό, κρυσταλλικό οξικό οξύ, 21 διμεθυλοσουλφοξείδιο, και μεθανόλη. Κάθε δισκίο περιέχει 5 ή 10 mg σολιφενακίνη μαζί με διάφορα αδρανή συστατικά και είναι σχεδιασμένο για χορήγηση από το στόμα.

Κλινική Φαρμακολογία

Η σολιφενακίνη είναι ένας ανταγωνιστής των μουςκαρινικών υποδοχέων. Οι μουςκαρινικοί υποδοχείς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές σημαντικές χολινεργικά διαμεσολαβούμενες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων των συσπάσεων των λείων μυών της ουροδόχου κύστης και της διέγερσης της έκκρισης σιέλου.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της σολιφενακίνης σε υγιείς εθελοντές, τα υψηλότερα επίπεδα της σολιφενακίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 3 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σολιφενακίνης είναι περίπου 90%, και οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα είναι ανάλογες με τη δόση που χορηγείται.

Επίδραση της τροφής

Δεν υπάρχει σημαντική επίδραση της διατροφής στην φαρμακοκινητική της σολιφενακίνης.

Κατανομή

Η σολιφενακίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 98%, κυρίως με την α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Διανέμεται σε μεγάλο βαθμό σε ιστούς εκτός ΚΝΣ και έχει έναν μέσο όγκο κατανομής 600L.

Μεταβολισμός

Η σολιφενακίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι

μέσω του CYP3A4. Ωστόσο, υπάρχουν και εναλλακτικές οδοί μεταβολισμού.

Απέκκριση

Μετά από τη χορήγηση 10 mg ^{14}C - σολιφенаκίνης σε υγιείς εθελοντές, 69,2% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 22,5% στα κόπρανα μετά από 26 ημέρες. Λιγότερο από 15% (ως μέση τιμή) της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως ανέπαφη σολιφенаκίνης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της σολιφенаκίνης μετά από χρόνια χορήγηση, είναι περίπου 45-68 ώρες. [1,8,17]

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία

Μελέτες πολλαπλών δόσεων της σολιφенаκίνης σε ηλικιωμένους εθελοντές (65 έως 80 ετών) έδειξαν ότι η C max και ο $t_{1/2}$ ήταν 20-25% υψηλότερα σε σύγκριση με τους νεότερους εθελοντές (18 έως 55 ετών).

Νεφρική Ανεπάρκεια

Η σολιφенаκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg δε συνιστώνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ mL/min}$).

Ηπατική Ανεπάρκεια

Η σολιφенаκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg δε συνιστώνται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child - Pugh B). Επίσης, η σολιφенаκίνη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro μελέτες μεταβολισμού φαρμάκων έχουν δείξει ότι η σολιφенаκίνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της σολιφенаκίνης. Επιπλέον, η ημερήσια δόση δε συνιστάται να υπερβαίνει τα 5 mg, όταν χορηγείται με θεραπευτικές δόσεις κετοκοναζόλης ή άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μελέτες για έλεγχο της επίδρασης της σολιφенаκίνης στο QT διάστημα αναδείχθηκε ότι επίδραση της σολιφенаκίνης στην παράταση του διαστήματος QT φάνηκε περισσότερο για τα 30 mg σε σύγκριση με τη δόση των 10 mg.

Ενδείξεις και χρήση

Η σολιφенаκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης με επιτακτικού τύπου ακράτεια (αδυναμία ελέγχου της αποβολής των ούρων), επείγουσα έπειξη προς ούρηση και συχνουρία.

Αντενδείξεις - Προφυλάξεις

Η σολιφенаκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων, γαστρική κατακράτηση, μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, όπως επίσης και σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα συστατικά του. Επίσης δε συνιστάται ή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, κλινικά σημαντική απόφραξη της εξόδου της

ουροδόχου κύστης, μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας και σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό παράτασης του QT διαστήματος ή επί λήψης φαρμάκων με αυτό το αποτέλεσμα. Θερμική εξάντληση (λόγω μειωμένης εφίδρωσης) μπορεί να συμβεί όταν το χλωριούχο trosrium, όπως και άλλες αντιμουσκαρινικές ουσίες, χρησιμοποιείται σε ένα ζεστό περιβάλλον.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με χρήση σολιφенаκίνης σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλάζουσες μητέρες

Δεν είναι γνωστό εάν η σολιφенаκίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως δεν πρέπει να χορηγείται αν το πιθανό όφελος δεν υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το νεογνό.

Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σολιφенаκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Γηριατρικής Χρήση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκαν μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών που έλαβαν σολιφенаκίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της σολιφенаκίνης περιλαμβάνουν:

- Ξηροστομία - σε ποσοστό έως 27,6 % των ατόμων
- Δυσκοιλιότητα- έως 13,4 %
- Θολή όραση - έως και 4,8 %
- Ουρολοίμωξη - έως και 4,8 %
- Δυσπνεία ή αίσθημα καύσου- έως και 3,9 %
- Ναυτία - έως και 3,3 %

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που συμβαίνουν σε 1 έως 3 τοις εκατό των ανθρώπων, συμπεριλαμβάνονται:

- Άνω κοιλιακό άλγος (πόνος στο στομάχι)
- Έμετος
- Πονόλαιμος
- [Γρίπη](#)
- Ζάλη
- Ξηροφθαλμία
- Κόπωση
- Οίδημα ή κατακράτηση νερού στα κάτω άκρα
- Βήχας
- [Αρτηριακή υπέρταση](#)

Σοβαρότερες αλλά σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- Αυστηρή δυσκοιλιότητα
- Επιδείνωση του γλαυκώματος
- Δυσκολία που περνά τα ούρα
- Σύγχυση
- Κατάθλιψη
- Σημεία αλλεργικής αντίδρασης

Υπερδοσολογία

Οξεία

Υπερδοσολογία με σολιφенаκίνη μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αναλόγως. Η υψηλότερη δόση που ελήφθη σε τυχαία υπερδοσολογία ήταν 280 mg σε ένα 5-ωρο. Η υπόθεση αυτή συνδέεται με μεταβολές της νοητικής κατάστασης. Ορισμένες περιπτώσεις ανέφεραν μείωση του επιπέδου της συνείδησης.

Χρόνια

Αφόρητες αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (σταθερές και διεσταλμένες κόρες, θολή όραση, τρόμος και ξηρό δέρμα), προκλήθηκαν σε 3 ημέρες σε εθελοντές, λαμβάνοντας 50 mg ημερησίως (5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση) και υποχώρησαν εντός 7 ημερών μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με σολιφенаκίνη, απαιτείται θεραπεία με πλύση στομάχου και κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα. Επίσης συνιστάται ΗΚΓ παρακολούθηση.

Κλινικές μελέτες

Η έγκριση της σολιφенаκίνης από το FDA βασίστηκε σε τέσσερις παράλληλες μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Στις μελέτες εντάχθηκαν συνολικά 3027 άτομα με ιστορικό τουλάχιστον 3 μηνών επιδεινούμενης συχνουρίας, επιτακτικού ή μικτού τύπου ακράτειας. Τα άτομα σε δύο από τις μελέτες έλαβαν 5 ή 10 mg σολιφенаκίνη ή εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα, και τα άτομα στις άλλες δύο ομάδες έλαβαν 10 mg σολιφенаκίνη ή εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα. Και στις τέσσερις μελέτες διαπιστώθηκε ότι η σολιφенаκίνη προσφέρει σημαντικά καλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο σε δύο κύριες παραμέτρους: πρωτογενή (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή σε 12 εβδομάδες σε αριθμό ουρήσεων /24 ώρες) και δευτερογενή (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή σε 12 εβδομάδες σε αριθμό επεισοδίων ακράτειας /24 ώρες, και μέσος όγκος αποβαλλόμενων ούρων ανά ούρηση).

Μορφή

Δισκία των 5 ή 10 mg

Δόσεις, χορήγηση

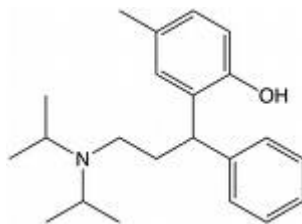
Η συνιστώμενη δόση της σολιφенаκίνης είναι 5 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η δόση των 5 mg είναι καλά ανεκτή, μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg μία φορά την ημέρα.

Το δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται με υγρά και να καταπίνεται ολόκληρο. Μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

ΤΟΛΤΕΡΟΔΙΝΗ

Περιγραφή

Το σκεύασμα περιέχει τρυγική τολτεροδίνη. Η δραστική ουσία, η τολτεροδίνη είναι ένας ανταγωνιστής των μουςκαρινικών υποδοχέων. Τόσο η σύσπαση της ουροδόχου κύστης όσο και η έκκριση σιέλου διενεργούνται μέσω χολινεργικών μουςκαρινικών υποδοχέων.



Χημικός τύπος **τολτεροδίνης**

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, μεταβολίζεται στο ήπαρ, όπου παράγεται ο ενεργός μεταβολίτης της, το 5-υδρομεθυλικό της παράγωγο, που εμφανίζει αντιμουςκαρινική δράση παρόμοια της τολτεροδίνης. Τόσο η τολτεροδίνη όσο και ο μεταβολίτης επιδεικνύουν εξαιρετική ειδικότητα προς τους μουςκαρινικούς υποδοχείς, ενώ και τα δύο έχουν αμελητέα επίδραση στους υποδοχείς άλλων νευροδιαβιβαστών, όπως οι διάλυλοι ασβεστίου.

Φαρμακοκινητική

Η τολτεροδίνη άμεσης αποδέσμευσης απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό μετά τη χορήγηση από το στόμα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του πλάσματος επιτυγχάνονται 1-2 ώρες μετά από την ΠΟ χορήγηση. Η πρόσληψη τροφής αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της τολτεροδίνης (μέση αύξηση 53%), αλλά δεν επηρεάζει τα επίπεδα του υδροξυμεθυλικού μεταβολίτη της. Αυτή η αλλαγή δεν εγείρει καμία ανησυχία και δε χρειάζεται τροποποίηση της δόσης.

Η τολτεροδίνη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως την α1 οξική γλυκοπρωτεΐνη. Το 3,7% του φαρμάκου βρίσκεται μη συνδεδεμένο στη συνολική συγκέντρωση βάσει κλινικών μελετών. Το 5-υδροξυμεθυλικό παράγωγο δεν είναι τόσο ευρέως συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ποσοστό που πλησιάζει το 36% στο σύνολο της συγκέντρωσης του στο πλάσμα. Η τολτεροδίνη μεταβολίζεται ευρέως από το ήπαρ μετά τη χορήγηση από το στόμα. Η βασική μεταβολική οδός περιλαμβάνει την οξείδωση της 5-μεθυλικής ομάδας και την τροποποίηση από το κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6) και καταλήγει στο σχηματισμό ενός φαρμακολογικά ενεργούς 5-υδροξυμεθυλικού μεταβολίτη. Το 77% του φαρμάκου αποβάλλεται στα ούρα και το υπόλοιπο 23% στα κόπρανα.

Ενδείξεις

Ενδείκνυται στη θεραπεία του συνδρόμου της υπερδραστήριας κύστης με συμπτώματα επιτακτικής ακράτειας ούρων, έπειξης για ούρηση και συχνουρίας.

Αντενδείξεις

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με επίσχεση ούρων, επίσχεση κοπράνων και με μη ρυθμιζόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή στα συστατικά του.

Σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, η προτεινόμενη δόση είναι 1mg*2/ημέρα. Πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis, μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη χολινεργική δραστηριότητα στη νευρομυϊκή σύναψη. Σε μελέτη της επίδρασης της στο QT διάστημα των δισκίων τολτεροδίνης άμεσης αποδέσμευσης. Το αποτέλεσμα ήταν σημαντικότερο στα 8mg/ημέρα (δύο φορές η θεραπευτική δόση) σε σύγκριση με τα 4mg/ημέρα. Αυτή η παρατήρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κλινικές αποφάσεις σχετικά με τη συνταγογράφηση της τολτεροδίνης σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό παράτασης του QT διαστήματος, όπως και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα της κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) και III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη). Δεν έχει συσχετιστεί η τολτεροδίνη με torsades de Pointes.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιλαμβάνουν θόλωση της όρασης, ίλιγγο, υπνηλία, ξηρότητα στόματος, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, στομαχόπονο.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα: Η κετοконаζόλη, επειδή αναστέλλει το ένζυμο CYP3A4 που μεταβολίζει την τολτεροδίνη, φάνηκε ότι αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της τολτεροδίνης όταν συγχωρηγούνται. Για ασθενείς που λαμβάνουν κετοконаζόλη ή άλλους αναστολείς του CYP3A4, όπως άλλες αζόλες (ιτραконаζόλη, μικοναζόλη) ή μακρολίδες (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) ή κυκλοσπορίνη ή βινπλαστίνη, η συνιστώμενη δόση της τολτεροδίνης είναι 1mg*2/ημέρα.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, επίδραση στη γονιμότητα: Καμία αύξηση στους όγκους δε βρέθηκε είτε στα ποντίκια είτε στους αρουραίους σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν. Καμία μεταλλαξιογόνος δράση της τολτεροδίνης δεν ανιχνεύθηκε, όπως και καμία επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα.

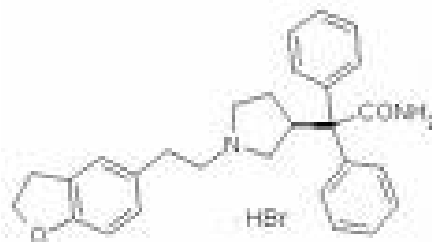
Εγκυμοσύνη

Στις δόσεις 20mg/kg/ημέρα από του στόματος καμία ανωμαλία ή δυσμορφία δε βρέθηκε στα ποντίκια. Όταν δίδεται σε δόσεις 40mg/kg/ημέρα φάνηκε να προκαλεί το θάνατο του εμβρύου, να μειώνει το εμβρυϊκό βάρος και να αυξάνει την επίπτωση εμβρυϊκών ανωμαλιών (υπερωιοσχιστία, ενδογαστρική αιμορραγία και ποικίλες σκελετικές ανωμαλίες, πρώτιστα μείωση της οστεοποίησης) στα ποντίκια. Δεν υπάρχει καμία μελέτη της τολτεροδίνης στις εγκύους γυναίκες. Επομένως, η τολτεροδίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το προσδοκώμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλάζουσες μητέρες

Η τολτεροδίνη εκκρίνεται στο γάλα στα ποντίκια. Απόγονος των θηλυκών ποντικών που λάμβαναν 20mg/kg/ημέρα τολτεροδίνης στη διάρκεια του θηλασμού είχε ελαφρώς μειωμένη αύξηση του σωματικού του βάρους. Ο απόγονος αυτός ανέκτησε ο κανονικό του βάρος στην φάση της ανάπτυξης. Δεν είναι γνωστό αν η τολτεροδίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα της μητέρας. Έτσι, δεν πρέπει να χορηγείται στις θηλάζουσες. Η απόφαση θα πρέπει να αφορά είτε τη διακοπή του θηλασμού είτε τη διακοπή της τολτεροδίνης στις θηλάζουσες μητέρες.

ΝΤΑΡΙΦΕΝΑΣΙΝΗ



Χημικός τύπος νταριφενασίνης

Περιγραφή

Είναι ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχει 7,5 mg ή 15 mg νταριφενασίνης ως υδροβρωμιούχο άλας της. Το δραστικό μέρος, η νταριφενασίνη, είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων.

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές σημαντικές λειτουργίες με χολινεργική μεσολάβηση, συμπεριλαμβανομένων των συσπάσεων των λείων μυών της ουροδόχου κύστης. Σε μελέτες *in vitro* έχειδειχθεί ότι η νταριφενασίνη έχει μεγαλύτερη συγγένεια για το M3 υποδοχέα από ό,τι για τους άλλους γνωστούς μουσκαρινικούς υποδοχείς. M3 υποδοχείς συμμετέχουν στην σύσπαση των λείων μυών της ουροδόχου κύστης και του γαστρεντερικού, στην παραγωγή σιέλου και στη λειτουργία του σφιγκτήρα της ίριδας. Δυσμενείς επιπτώσεις του φαρμάκου, όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και διαταραχές όρασης μπορεί να επιτυγχάνεται μέσω διέγερσης M3 υποδοχέων σε αυτά τα όργανα.

Φαρμακοδυναμική

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ακούσιες συσπάσεις του εξωστήρα, παρατηρήθηκε αυξημένη χωρητικότητα της κύστης από την αύξηση του ποσοτικού ορίου για τις ασταθείς συσπάσεις και μειωμένη συχνότητα ασταθών συσπάσεων του εξωστήρα μετά θεραπεία με νταριφενασίνη. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με την αντιμουσκαρινική δράση επί της ουροδόχου κύστης.

Φαρμακοκινητική

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της νταριφενασίνης επιτυγχάνονται περίπου επτά ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις και σταθερή κατάσταση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται από την έκτη ημέρα της δοσολογίας.

Δεν υπάρχει καμία επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων νταριφενασίνης. Η νταριφενασίνη είναι συνδεδεμένη περίπου κατά 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως με την άλφα-1-οξύ γλυκοπρωτεΐνη). Ο σταθερός όγκος κατανομής (V_{ss}) Εκτιμάται ότι θα είναι 163 L. Μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ μετά από του στόματος χορήγηση. Περίπου το 60% αποβάλλεται στα ούρα και 40% στα κόπρανα. Μόνο ένα μικρό ποσοστό της απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της νταριφενασίνης μετά από χρόνια χορήγηση είναι περίπου 13-19 ώρες. Ο μεταβολισμός γίνεται κατά κύριο λόγο με τη μεσολάβηση του

κυτοχρώματος P450, τα ένζυμα CYP2D6 και CYP3A4. Ως εκ τούτου, επαγωγείς του CYP3A4 ή αναστολείς ενός από αυτά τα ένζυμα μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της νταριφενασίνης. (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, κλαριθρομυκίνη). Προσοχή θα πρέπει να λαμβάνονται όταν νταριφενασίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από CYP2D6 και τα οποία έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, όπως φλεκαϊνίδη, θειοριδαζίνη και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης με συμπτώματα επιτακτικής ακράτειας ούρων.

Αντενδείξεις

Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με επίσχεση ούρων, γαστρική κατακράτηση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας και σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για αυτές τις συνθήκες. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα συστατικά του. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική απόφραξη της ροής της ουροδόχου κύστης, λόγω του κινδύνου επίσχεσης ούρων και σε ασθενείς με σοβαρή δυσκοιλιότητα, ελκώδη κολίτιδα, και βαριά μυασθένεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, ουρολοίμωξη, ζάλη, σύγχυση και παραισθήσεις. Εξασθένιση, ξηροφθαλμία, ανώμαλη όραση, τυχαίος τραυματισμός, πόνος στην πλάτη, ξηροδερμία, σύνδρομο γρίπης, πόνος, υπέρταση, έμετος, περιφερικό οίδημα, αύξηση βάρους, αρθραλγία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, εξάνθημα, κνησμός, διαταραχές του ουροποιητικού και κολπίτιδα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της νταριφενασίνης είναι 7,5 mg μία φορά την ημέρα. Με βάση ατομική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg μια φορά ημερησίως, το νωρίτερο δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα μαζί με υγρό. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς λήψη τροφής και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, διαχωρίζονται ή συνθλίβονται. Για ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια ή όταν συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 η ημερήσια δόση της νταριφενασίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7,5 mg. Δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

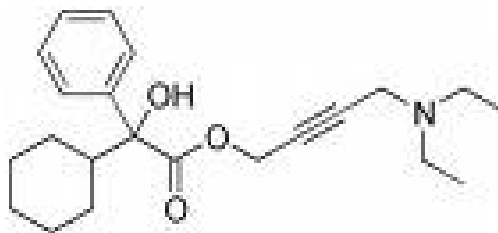
• ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

ΟΞΥΒΟΥΤΥΝΙΝΗ

Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά

Η χλωριούχος οξυβουτυνίνη είναι ένα αντιμουςκαρινικό φάρμακο που έχει εδώ και καιρό αναγνωριστεί για την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία των συμπτωμάτων της υπερδραστικής ουροδόχου κύστης.

Η οξυβουτυνίνη είναι μία τριτογενής αμίνη που έχει αντιχολινεργικές και σπασμολυτικές ιδιότητες καθώς και ιδιότητες τοπικού αναισθητικού. Δρα ως ανταγωνιστής της ακετυλοχολίνης στους μεταγαγγλιακούς μουςκαρινικούς υποδοχείς στον εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης, με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Έχει υψηλότερη συγγένεια με τους M1 και M3 υποτύπους των υποδοχέων από ότι για άλλους μουςκαρινικούς υποδοχείς. Επίσης, έχει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους M3 υποδοχείς σε σχέση με τους M2 υποδοχείς. Είναι ένα σύνθετο στερεοϊσομερές, και τα αντιχολινεργικά αποτελέσματά της αποδίδονται κατά κύριο λόγο στην ® εναντιομερές μορφή της. Ως σπασμολυτικό έχει μυοχαλαρωτική δράση που δεν εξαρτάται από την εναντιομερή μορφή της, αν και in vitro μελέτες υποδηλώνουν ότι η σπασμολυτική δράση είναι περίπου 500 φορές πιο αδύναμη από την αντιμουςκαρινική.



Χημικός τύπος οξυβουτυνίνης

Φαρμακοκινητική

Η οξυβουτυνίνη στην άμεσο μορφή αποδέσμευσης (OXY-IR) απορροφάται γρήγορα από το έντερο. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα επιτυγχάνεται σε λιγότερο από 1 ώρα αλλά ελαττώνεται εξίσου γρήγορα. Ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι περίπου 2 ώρες με μεγάλες, σχετικά, διαφορές από ασθενή σε ασθενή. Η OXY-IR, στη συνέχεια, υποβάλλεται σε ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου μέσω του ενζύμου CYP3A4, το οποίο αποτελεί μέρος του κυτοχρώματος P-450. Πολλά από τα άλλα διαθέσιμα αντιμουςκαρινικά φάρμακα μεταβολίζονται επίσης από το σύστημα του κυτοχρώματος P450, συνήθως από τα ένζυμα CYP2D6 και CYP3A4). Με αυτά τα φάρμακα, υπάρχει κίνδυνος για αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα είτε τη μείωση (επαγωγή ενζύμων) είτε την αύξηση (αναστολή ενζύμων) της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα καθώς και των αντιμουςκαρινικών ιδιοτήτων. Η συγχορήγηση της οξυβουτυνίνης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Αλληλεπίδραση δεν φαίνεται να υπάρχει όταν η οξυβουτυνίνη συγχορηγήθηκε με από του στόματος αντισυλληπτικά. Λιγότερο από το 0,1% της χορηγούμενης OXY-IR απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Μελέτες για την αξιολόγηση της ενδοκυτικής έγχυσης OXY-IR αποδεικνύουν

ότι σημαντική συστηματική απορρόφηση λαμβάνει χώρα μετά από αυτή την οδό χορήγησης. Ωστόσο, η αναλογία φάρμακο / μεταβολίτης είναι αυξημένη μετά την ενδοκυστική ενστάλαξη και η εξάλειψή της είναι αρκετά χρονοβόρα. Ο κύριος μεταβολίτης της οξυβουτυνίνης, N-δεσ αιθυλικού-οξυβουτυνίνης (DEO), έχει φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες με εκείνες της μητρικής ένωσης. Μελέτες *in vitro* που αφορούν τόσο την DEO όσο και την OXY-IR έδειξαν ισοδύναμη ικανότητα ανταγωνισμού των συσπάσεων του εξωστήρα μυός, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένα μέρος της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας είναι πιθανόν να οφείλεται στην DEO. Υψηλότερη συγγένεια για το μεταβολίτη σε σχέση με το αρχικό προϊόν έχει σημειωθεί στην παρωτίδα, και ως εκ τούτου η DEO έχει ενοχοποιηθεί ως η κύρια αιτία της ενοχλητικής παρενέργειας της ξηροστομίας.

Τόσο η οξυβουτυνίνη όσο και η DEO είναι σε μεγάλο βαθμό λιπόφιλες ενώσεις: μια ιδιότητα που τους επιτρέπει να απορροφώνται καλά, αλλά και τους επιτρέπει να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ενδεχομένως να δράσουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η υψηλή λιποφιλικότητα και το μικρό μοριακό βάρος της οξυβουτυνίνης μπορεί να της επιτρέψει να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον φραγμό του δέρματος πιο εύκολα σε σχέση με τα άλλα αντιμυοσκαρινικά φάρμακα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την οξυβουτυνίνη οφείλονται στις αντιχολινεργικές δράσεις της. Αυτές περιλαμβάνουν την ξηροστομία, την δυσκοιλιότητα, την διάρροια, τις διαταραχές της ούρησης, την υπνηλία, την θامπή όραση, την ζάλη, την νευρική κατάσταση και την ναυτία. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δόσοεξαρτώμενη.

Αντενδείξεις

Αντενδείξεις για την χρήση της οξυβουτυνίνης είναι η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (γλαύκωμα κλειστής γωνίας), η μερική ή πλήρης εντερική απόφραξη, ο παραλυτικός ελκός, η εντερική ατονία, το megacolon, το τοξικό megacolon (επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας), η βαρεία κολίτιδα, η μυασθένεια, η απόφραξη του ουροποιητικού, οι διαταραχές του καρδιαγγειακού εξ αιτίας οξείας αιμορραγίας και η υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς

Αρκετές κλινικές δοκιμές καλύπτουν τη χρήση της οξυβουτυνίνης ER σε ειδικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων, των ηλικιωμένων και των παιδιών.

Μελέτες αναπαραγωγής σε ποντίκια, αρουραίους, χάμστερ και κουνέλια δεν δείχνουν σαφή απόδειξη για εξασθένηση της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβryo των ζώων. Σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του κατασκευαστή: «Η ασφάλεια της οξυβουτυνίνης σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν έχει τεκμηριωθεί. Ως εκ τούτου δεν θα πρέπει της οξυβουτυνίνης να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν, κατά την κρίση του γιατρού, τα πιθανά κλινικά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων».

Οι ηλικιωμένοι αποτελούν μια ειδική ομάδα πληθυσμού που τείνουν να είναι σε κίνδυνο λόγω της πολυφαρμακίας. Ιδιαίτερα αυξημένος είναι ο κίνδυνος των αρνητικών επιπτώσεων στο ΚΝΣ όπως η νοητική εξασθένηση και τα προβλήματα μνήμης.

Τα παιδιά αποτελούν μία άλλη ειδική κατηγορία πληθυσμού που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας. Η νευρογενής κύστη μπορεί να έχει ισχυρές επιδράσεις στην κοινωνική και ψυχολογική ανάπτυξη του παιδιού. Επιπλέον προκαλεί μεγάλη πίεση και άγχος στους γονείς. Εκτός από τις συμπεριφοριστικές θεραπείες, οι κλινικοί ιατροί, οι γονείς και οι ασθενείς συχνά επιθυμούν να στραφούν σε φαρμακευτική θεραπεία. Οι μελέτες είναι περιορισμένες και αντικρουόμενες για τα παιδιά. Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάνηκε ότι η οξυβουτυνίνη ER ήταν αποτελεσματικότερη από την τολτεροδίνη για τον έλεγχο της ακράτειας ούρων την ημέρας και την συχνότητα της ούρησης.

ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΓΙΑ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

1) ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε η αντιμυοσκαρινική δράση της οξυβουτυνίνης επιτελείται τόσο από το μητρικό μόριο όσο και από τον κύριο μεταβολίτη του, N-δισαιθυλοοξυβουτυνίνη (N- disethyl-oxybutynin). Μετά από τη χορήγηση από το στόμα τα επίπεδα του μεταβολίτη είναι 6 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα της ίδιας της οξυβουτυνίνης. Έτσι, ελαττώνοντας τον μεταβολισμό πρώτης διόδου, ή το ρυθμό να επιτύχουμε λιγότερες παρενέργειες. Με αυτό το σκεπτικό τρεις εναλλακτικές μορφές έχουν δοκιμαστεί:

a. Ενδοκυστική έγχυση

Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει και επιβεβαιώσει την δραστικότητα και την ανοχή στην ενδοκυστικά χορηγούμενη οξυβουτυνίνη σε ασθενείς με νευροπαθή υπερδραστηριότητα.

Η θεραπευτική δράση της ενδοκυστικά χορηγούμενης οξυβουτυνίνης πιθανά να είναι συστηματική παρά τοπική, αφού σε αρκετές μελέτες οι κυστεομανομετρικές αλλαγές χρειάζονται 2 ώρες για να επιτευχθούν. Άλλες βέβαια μελέτες παρουσιάζουν ταχύτερη έναρξη της δράσης.

Η ενδοκυστική χορήγηση οξυβουτυνίνης έχει επιφέρει σημαντική βελτίωση στην ανοχή, σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση. Το πρόβλημα είναι ότι πολλοί ασθενείς την βρίσκουν μη αποδεκτή ως πρακτική. Καλύτεροι υποψήφιοι για τη μέθοδο αυτή είναι ασθενείς που υποβάλλονται ήδη σε διαλείποντες αυτοκαθετηριασμούς.

b. Χορήγηση από το ορθό

Η χορήγηση από το ορθό παρέχει, θεωρητικά, τα ίδια πλεονεκτήματα με την ενδοκυστική χορήγηση. Βραδύτερη απορρόφηση, περισσότερο σταθερά επίπεδα στο πλάσμα και μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν βρεθεί σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση σε μικρές, δυστυχώς, μελέτες. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να εξετάσουν αυτή την εναλλακτική χορήγηση.

c. διαδερμικό σύστημα χορήγησης

Ένα διαδερμικό σύστημα χορήγησης οξυβουτυνίνης (OXY-TDS) εγκρίθηκε από το FDA το 2003. Το OXY-TDS χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα, κάτι που συμβάλει στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών και στην ανεκτικότητα. Αποτελείται από ένα διαδερμικό σύστημα με τρία στρώματα. Το πρώτο στρώμα είναι μία ταινία από λεπτό εύκαμπτο πολυεστέρα-αιθυλενίου-οξικού βινυλίου που αποτελεί ένα

προστατευτικό φράγμα. Το δεύτερο επίπεδο είναι ένα ακρυλικό συγκολλητικό που περιέχει οξυβουτυνίνη και τριακετίνη, ένα ενισχυτικό της διαπερατότητας του δέρματος που αλλάζει προσωρινά τα χαρακτηριστικά της κερατίνης στιβάδας ώστε να καταστεί δυνατή η διάχυση της οξυβουτυνίνης μέσω του δέρματος. Το τρίτο στρώμα αποτελείται από σιλικονούχες ταινίες πολυεστέρα, οι οποίες αφαιρούνται και απορρίπτονται πριν από τη χρήση από τον ασθενή. Το διαδερμικό σύστημα χορήγησης παρακάμπτει το μεταβολισμό πρώτης διόδου που εμφανίζεται στον γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ. Σχετικά μικρές ποσότητες του CYP3A4 βρέθηκαν στο δέρμα, συνεπώς, περιορίζεται ο μεταβολισμός και η μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του DEO.

2) ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Μια από τις μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης βασίζεται στο οσμωτικό σύστημα αποδέσμευσης του φαρμάκου (OROS osmotic drug delivery system) που εκκλύει τη δραστική ουσία με ελεγχόμενο ρυθμό κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Εγκρίθηκε από την αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 1999, σχεδιασμένη για να χορηγείται μια φορά ημερησίως και να μειωθούν οι δυσμενείς παρενέργειές της. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν ότι, μετά την πρώτη δόση της οξυβουτυνίνης ER, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνεται για 6 ώρες και στη συνέχεια, διατηρείται σταθερή μέχρι 24 ώρες ώστε να επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από τρεις ημέρες θεραπείας. Έτσι η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα είναι περισσότερο ομαλή σε σχέση με της μορφής άμεσης απελευθέρωσης. Με την βραδείας αποδέσμευσης οξυβουτυνίνη, που έχει ανάλογη δραστηριότητα με την άμεσης απελευθέρωσης, η συχνότητα της συνηθέστερης, και πλέον ενοχλητικής, ανεπιθύμητης ενέργειας, της ξηροστομίας, είναι κατά 50% μικρότερη.

3) ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΣΙΕΛΟΥ

Μια ενδιαφέρουσα, από θεωρητική τουλάχιστον άποψη, εναλλακτική λύση είναι η διέγερση της έκκρισης σιέλου κατά τη θεραπεία με οξυβουτυνίνη. Μια μικρή μελέτη έχει δείξει πως η χρήση μασσόμενων δισκίων για τη διέγερση παραγωγής σιέλου, παρ' όλο που δεν επηρεάζει τη συχνότητα, ελαττώνει τη βαρύτητα της ξηροστομίας. Το κατά πόσον οι ασθενείς μπορούν να συμμορφωθούν μακροπρόθεσμα σ' αυτή την πρακτική αναμένεται να απαντηθεί.

4) S-ΟΞΥΒΟΥΤΥΝΙΝΗ

Η S-οξυβουτυνίνη είναι ένα από τα δύο εναντιομερή της οξυβουτυνίνης που παρουσιάζει εντονότερη σπασμολυτική και ασθενέστερη αντιμουςκαρινική δράση και, ως εκ τούτου, λιγότερες παρενέργειες. Επειδή όμως η σπασμολυτική δράση για να επιτευχθεί απαιτεί υψηλότερες δόσεις από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, τίθεται το ερώτημα της επαρκούς δραστηριότητας που δεν έχει ακόμα απαντηθεί.

Φαρμακευτική μορφή

1) Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 5 mg και 10 mg

Εναρκτήρια δόση: η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 5 mg μία φορά την ημέρα. Προκειμένου να επιτευχθεί μια δόση συντήρησης παρέχοντας μια βέλτιστη ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικότητας και την ανεκτικότητας, μετά από

τουλάχιστον μία εβδομάδα με δόση 5 mg ημερησίως, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg μία φορά την ημέρα, με επακόλουθη σταδιακή αύξηση ή μείωση του 5 mg / ημέρα. Θα πρέπει να υπάρχει ένα διάστημα τουλάχιστον μιας εβδομάδας μεταξύ των μεταβολών της δόσης.

Μέγιστη δόση: σε ασθενείς που απαιτούν μεγαλύτερη δόση, η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται στην ελάχιστη δόση που επιτυγχάνει μια βέλτιστη ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικότητας και την ανεκτικότητα, λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα δόση άμεσης αποδέσμευσης.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών: Αρχική δόση των 5 mg μία φορά την ημέρα με προσαυξήσεις των 5 mg εντός του ορίου των 15 mg μία φορά την ημέρα. Το Lyritel XL δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 6 ετών, λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης: Πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια του υγρού, και δεν πρέπει να μασώνται, να διαιρούνται ή να συνθλίβονται.

2) Δισκία άμεσης αποδέσμευσης: 5 mg

Ενήλικες: Η συνήθης δόση είναι 5 mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα. Αυτό μπορεί να αυξηθεί σε ένα ανώτατο όριο των 5 mg, τέσσερις φορές την ημέρα για να αποκτήσουν μια κλινική ανταπόκριση υπό την προϋπόθεση ότι είναι ανεκτές οι παρενέργειες.

Ηλικιωμένοι (συμπεριλαμβανομένων των ευπαθών ηλικιωμένων ατόμων): Ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται στους ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, μία δόση των 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, ιδιαίτερα αν ο ασθενής είναι ευπαθής, είναι πιθανό να είναι επαρκής. Αυτή η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω σε 5 mg δύο φορές την ημέρα για να επιτύχει μια κλινική ανταπόκριση όπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καλά ανεκτές.

Παιδιά (κάτω των 5 ετών): Δεν συνιστάται

Παιδιά (άνω των 5 ετών): η συνήθης δόση είναι 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω για να 5mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα για να επιτύχει μια κλινική ανταπόκριση υπό την προϋπόθεση οι παρενέργειες είναι καλά ανεκτές. Εάν χορηγείται για νυκτερινή ενούρηση η τελευταία δόση θα πρέπει να δοθεί πριν από το βραδινό ύπνο.

3) Διαδερμικό patch:

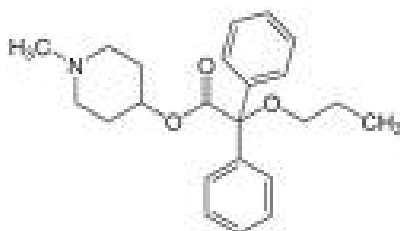
Το patch πρέπει να εφαρμοστεί στεγνό, άθικτο δέρμα στην κοιλία, στο ισχίο, ή στους γλουτός αμέσως μετά από την αφαίρεση από το προστατευτικό κάλυμμα. Κάθε φορά πρέπει να εφαρμόζεται σε μία νέα περιοχή μέσα σε 7 ημέρες.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα διαδερμικό patch 3.9 mg που εφαρμόζεται δύο φορές τη βδομάδα (κάθε 3 έως 4 ημέρες).

Δεν υπάρχει καμία εμπειρία στα παιδιά.

ΠΡΟΠΙΒΕΡΙΝΗ

Η υδροχλωρική προπιβερίνη έχει, εδώ και πολλά χρόνια χρησιμοποιηθεί στο εξωτερικό ως ουροσπασμολυτικός παράγοντας. Έχει άδεια στο Ηνωμένο Βασίλειο για την θεραπεία της επιτακτικής ακράτειας ούρων, καθώς και σε ασθενείς με ασταθή κύστη είτε ιδιοπαθούς αιτιολογίας είτε νευρογενούς ουροδόχου κύστης (υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα) από κάκωση του νωτιαίου μυελού, π.χ. εγκάρσια παραπληγία. Σε αντίθεση με την οξυβουτυνίνη και την τολτεροδίνη, η προπιβερίνη έχει τόσο αντιχολινεργικές ιδιότητες όσο και ιδιότητες ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου. Αυτή η διπλή δράση θα μπορούσε, θεωρητικά, να οδηγήσει σε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Υπό το φως των σημερινών στοιχείων, η προπιβερίνη θα πρέπει να θεωρηθεί ως φάρμακο δεύτερης γραμμής για τους ασθενείς στους οποίους οι παρενέργειες της οξυβουτυνίνης είναι ανεκτές.



Χημικός τύπος προπιβερίνης

Φαρμακοκινητική

Η προπιβερίνη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά από του στόματος χορήγηση, με χρόνο ημίσειας ζωής 20 ώρες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από δύο με τρεις ώρες, κατά μέσο όρο, μετά την κατάποση δισκίου 15mg. Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω των ούρων, της χολής και των κοπράνων. Περίπου το 90% του μητρικού φαρμάκου και το 60% του κύριου μεταβολίτη είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Παρενέργειες

Οι κύριες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η ξηρότητα του στόματος και η θολή όραση. Γαστρεντερικές διαταραχές, μειωμένη αρτηριακή πίεση, κούραση, πονοκέφαλο, κοιλιακό πόνο, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετο, τρόμο, ίλιγγο, δυσγευσία, ερυθρίαση, υπνηλία και ελαφρώς αυξημένη κατακράτηση των ούρων είναι λιγότερο συχνές επιπλοκές.

Προφυλάξεις- Αντενδείξεις

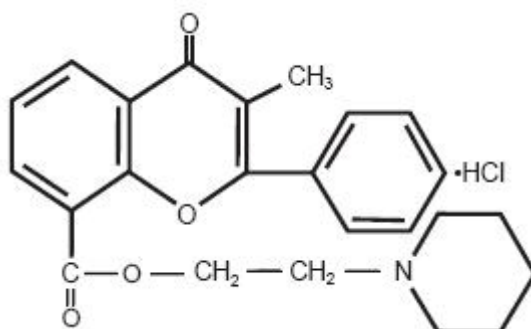
Σε ασθενείς με κίνδυνο γλαυκώματος, η ενδοφθάλμια πίεση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην αύξηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων σε περιπτώσεις ουρολοίμωξης. Η χρήση της αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από απόφραξη του εντέρου, μυασθένεια gravis, εντερική ατονία και σοβαρή ελκώδη κολίτιδα. Αντενδείκνυται, επίσης, κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.

Δοσολογία

Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς: Ένα δισκίο το οποίο καταπίνεται ολόκληρο με νερό δύο έως τρεις φορές ημερησίως. Τα επικαλυμμένα δισκία πρέπει να λαμβάνονται πριν από το γεύμα .

ΦΛΑΒΟΞΑΤΗ

Τα δισκία HCl φλαβοζάτης περιέχουν φλαβοζάτη υδροχλωρική, ένα συνθετικό σπασμολυτικό του ουροποιητικού.



Χημικός τύπος φλαβοζάτης

Η υδροχλωρική φλαβοζάτη λειτουργεί ως σπασμολυτικό του ουροποιητικού συστήματος και ασκεί την επίδρασή της στις λείες μυϊκές ίνες.

Τα δισκία HCl φλαβοζάτης ενδείκνυνται για τη συμπτωματική ανακούφιση της δυσουρίας, της νυκτουρίας και της ακράτειας που μπορεί να συμβεί σε κυστίτιδα, προστατίτιδα, ουρηθρίτιδα. Δεν ενδείκνυνται για οριστική θεραπεία, αλλά είναι συμβατή με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (κυστίτιδα, προστατίτιδα, ουρηθρίτιδα, ουρηθροκυστίτιδα).

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει ενδοκυττάρια συσσώρευση κυκλικής AMP και ικανότητα ανταγωνισμού διαύλων ασβεστίου. Αναστέλλει τις συσπάσεις της κύστης που προκαλούνται από διάφορους αγωνιστές ή με ηλεκτρική διέγερση και αναστέλλει τη συχνότητα των συστολών της κύστης. Αυξάνει την αποθηκευτική χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και μειώνει την πίεση ούρησης.

Φαρμακοκινητική

Η φλαβοζάτη απορροφάται εύκολα από το έντερο και μετατρέπονται, σε μεγάλο βαθμό, σχεδόν αμέσως σε MFCA.

Μορφή δισκίου

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική φλαβοζάτη 100 mg. Αδρανή συστατικά είναι: κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, ακρυλικός

αιθυλεστέρας, υπρομελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, μεθακρυλικό μεθύλιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποσοχολ 100 και νατριούχο γλυκολικό άμυλο. Η ταινία επικάλυψης αποτελείται από 2910 υπρομελλόζη 6cP και πολυαιθυλενογλυκόλη.

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων): Η συνιστώμενη δοσολογία των ενηλίκων είναι ένα δισκίο τρεις φορές την ημέρα για όσο διάστημα απαιτείται.

Παιδιά: Δεν συνιστάται για παιδιά κάτω των 12 ετών.

Αντενδείξεις

Η απόφραξη πυλωρού ή δωδεκαδακτύλου, ο ειλέος, η αχαλασία, η γαστρεντερική αιμορραγία και οι αποφρακτικές ουροπάθειες του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση
Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υποψία γλαυκώματος, ειδικά κλειστής γωνίας και σε ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική πάθηση του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης-λακτόζης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

Κύηση και γαλουχία

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει καμία απόδειξη της ασφάλειας του φαρμάκου στην κύηση, ούτε κανένα αποδεικτικό στοιχείο από μελέτες σε ζώα που να το απαλλάσσει από κινδύνους, η φλαβοξάτη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη εκτός αν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική λύση. Δεν είναι γνωστό εάν η φλαβοξάτη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιμοποιητικού και του λεμφικού: ηωσινοφιλία, λευκοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, διανοητική σύγχυση (ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους), νευρικότητα, ίλιγγος.

Οφθαλμικές διαταραχές: Θολή όραση, διαταραχές στο καταλύματα οφθαλμού, οφθαλμική αυξημένη ένταση.

Καρδιακές διαταραχές: Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφαγία, ναυτία, έμετος.

Του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Αγγειοοίδημα, κνίδωση, ερύθημα, εξάνθημα, κνησμός.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: Δυσουρία.

Γενικές διαταραχές: Κόπωση, υπερπυρεξία .

• ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ο ρόλος του ασβεστίου ως αγγελιαφόρος στη σύνδεση των εξωκυττάρων ερεθισμάτων με το ενδοκυττάριο περιβάλλον είναι γνωστός, περιλαμβανόμενης της συμμετοχής του στη σύζευξη διέγερσης-συστολής στο γραμμωτό, καρδιακό και λείο μυ. Η εισροή ιόντων ασβεστίου ή ενδοκυττάριος απελευθέρωσή τους είναι ένας πολύ ισχυρός πιθανός μηχανισμός για τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών της ουροδόχου κύστης.

ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ

Η νιφεδιπίνη έχει αποδειχθεί πως είναι ένας αποτελεσματικός ανταγωνιστής της σύσπασης που προκαλείται με ποικίλους μηχανισμούς στον εξωστήρα μυ της ανθρώπινης κύστης, καθώς και εκείνης των ινδικών χοιριδίων. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι αποκλείει εντελώς την αντιχολινεργική δράση και τη σύσπαση που προκαλούν ηλεκτρικά ερεθίσματα στην κύστη από κουνέλια. Η νιφεδιπίνη απέκλεισε αποτελεσματικότερα τις συστολές που προκλήθηκαν από κάλιο παρά εκείνες από ασβέστιο σε λωρίδες κύστεων κουνελιών, ενώ η τεροδιλίνη, ένας παράγοντας με ιδιότητες ανταγωνιστή ασβεστίου και αντιχολινεργικές ιδιότητες, εμφάνισε αντίθετη δράση. Ωστόσο, η τεροδιλίνη επέφερε ολοσχερή αποκλεισμό της απάντησης της κύστης των κουνελιών σε ηλεκτρικά ερεθίσματα. Στις χαμηλές συγκεντρώσεις, η τεροδιλίνη έχει κυρίως αντιμουςκαρινική δράση, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η ιδιότητά της ως ανταγωνιστής ασβεστίου υπερέχει.

Πειράματα στο δοκιμαστικό σωλήνα έδειξαν μια συνέργεια των δύο ιδιοτήτων σε ό,τι αφορά τη συσταλτικότητα της κύστης. Και άλλες πειραματικές μελέτες επιβεβαίωσαν την ανασταλτική δράση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνης, βεραπαμίλης, διλτιαζέμης) σε πολλά πειραματικά μοντέλα της δραστηριότητας λωρίδων κύστης ή και ολόκληρων κύστεων κουνελιών, τόσο χωρίς διέγερση όσο και κατόπιν εφαρμογής ηλεκτρικού ερεθίσματος. Επιπρόσθετα, αποδείχτηκε ότι η νιφεδιπίνη αποτελεσματικά και με σχετική εκλεκτικότητα απέκλειε την αντιμουςκαρινική δράση στη συστολή λωρίδων εξωστήρα από κύστη κουνελιών, ενώ η βεραπαμίλη, η διλτιαζέμη, η φλουναραζίνη και η λιδοφλαζίνη προκάλεσαν αξιοσημείωτη καταστολή, υποδεικνύοντας ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου σε ό,τι αφορά τις δράσεις τους στην ηλεκτρικά προκαλούμενη συστολή των μυών της ουροδόχου κύστης.

Αυτά τα αποτελέσματα ήρθαν για να υποστηρίξουν πως ακόμη κι αν οι ανθεκτικές στην ατροφία συστολές της ανθρώπινης κύστης και αυτής των κουνελιών είχαν διαφορετικές αιτίες, ένας συνδυασμός μουςκαρινικού υποδοχέα και αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικότερος της υπάρχουσας θεραπείας που βασίζεται σε ένα μόνο μηχανισμό δράσης.

ΤΕΡΟΔΙΛΙΝΗ

Ένας αριθμός κλινικών μελετών επιβεβαιώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της ανασταλτικής της δράσης στο σύνδρομο της υπερδραστήριας κύστης. Σε μια διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη 12 γυναικών με επιτακτική ακράτεια ούρων αναφέρεται αύξηση της χωρητικότητας της κύστης και αύξηση του ουδού έπειξης για ούρηση σε όλες πλην μίας από τις ασθενείς που έλαβαν τεροδιλίνη, ενώ η θεραπεία placebo δεν είχε καμία υποκειμενική ή αντικειμενική βελτίωση. Σε άλλη πολυκεντρική μελέτη με 89 ασθενείς έγινε σύγκριση του φαρμάκου με την placebo θεραπεία σε γυναίκες με επιτακτική ακράτεια ούρων. Η ημερήσια δόση στη μελέτη ήταν 12,5mg το πρωί και 25mg το βράδυ. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τεροδιλίνη ήταν αποτελεσματικότερη από το placebo, αλλά σημείωσαν την εμφανέστερη επίδραση στα ενοχλήματα και συμπτώματα των ασθενών και λιγότερο στα αντικειμενικά ευρήματα της κυστεομετρίας και των στοιχείων της ούρησης. 63% των ασθενών προτίμησαν την τεροδιλίνη, αν και τελικά οι διαφορές με το ψευδοφάρμακο δεν ήταν πολύ εντυπωσιακές.

Φαρμακοκινητική: Η τεροδιλίνη απορροφάται σχεδόν αποκλειστικά στο γαστρεντερικό.

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 25mg δύο φορές τη μέρα, μειούμενη στα 12mg δύο φορές τη μέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 60 ώρες. Γι' αυτό, κάποιοι προτείνουν 1 δόση ημερησίως, δίνοντας έμφαση στην ανάγκη προσαρμογής και τιτλοποίησης της δοσολογίας σε κάθε ασθενή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι συνήθεις παρενέργειες των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου είναι υπόταση, κεφαλαλγία, επιγαστρική δυσφορία, ναυτία, εξάνθημα, αδυναμία, αίσθημα παλμών, έξαψη προσώπου, δυσκοιλιότητα, ζάλη και οφείλονται κυρίως στην αντιχολινεργική τους δράση. Ωστόσο, τίθενται ερωτηματικά σχετικά με περιστατικό μιας σπάνιας αρρυθμίας, της παροξυσμικής κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsades de pointes) σε ασθενείς που έπαιρναν τεροδιλίνη συγχρόνως με αντικαταθλιπτικά ή αντιαρρυθμικά.

Μελέτη αναφέρει παράταση του QT και QTc διαστημάτων και μείωση της καρδιακής συχνότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς που έπαιρναν 12,5mg*2 την ημέρα. Αυτές οι παρενέργειες φάνηκαν μετά από μία εβδομάδα θεραπείας. Επίσης αναφέρουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία σε 4 ασθενείς (οι τρεις μεγαλύτεροι των 80 ετών) που έλαβαν το φάρμακο και συνέστησαν αποφυγή του φαρμάκου σε ασθενείς με καρδιακά νοσήματα που βρίσκονται σε αγωγή, σε ασθενείς με υποκαλιαιμία και σε όσους λαμβάνουν κι άλλα φάρμακα που παρατείνουν το QT διάστημα, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή τα αντιψυχωσικά. Μετά και από άλλες μελέτες καρδιακής τοξικότητας το φάρμακο αποσύρθηκε.

Άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του συνδρόμου της υπερδραστήριας κύστης.

• ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ

Πολλοί κλινικοί γιατροί βρήκαν ότι τα ΤΚΑ και ιδιαίτερα η υδροχλωρική ιμιπραμίνη είναι χρήσιμα για τη διευκόλυνση της αποθήκευσης των ούρων, προκαλώντας μείωση στη συσταλτικότητα της κύστης και αύξηση της αντίστασης εξόδου. Αυτοί οι παράγοντες έχουν αποτελέσει το αντικείμενο εκτενούς και ιδιαίτερα περίπλοκης φαρμακολογικής έρευνας για τον καθορισμό των μηχανισμών της πολυποίκιλης δράσης τους. Τα περισσότερα στοιχεία έχουν συλλεχθεί ως αποτέλεσμα της προσπάθειας να εξηγηθούν οι καταπραυντικές τους ιδιότητες. Αν και τα αποτελέσματα, τα συμπεράσματα και οι υποθέσεις που βασίζονται στα πειραματικά δεδομένα παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον, πρέπει να σημειωθεί ότι δε έχει διευκρινιστεί πλήρως η χρησιμότητά της εφαρμογής τους στις παθήσεις του κατώτερου ουροποιητικού. Σε άλλοτε άλλο βαθμό, όλα αυτά τα φάρμακα έχουν 3 βασικές φαρμακολογικές δράσεις:

- έχουν κεντρική και περιφερική αντιχολινεργική δράση
- εμποδίζουν την ενεργητική μεταφορά στον προσυναπτικό νευρώνα, που είναι υπεύθυνη για την επαναπρόσληψη των απελευθερούμενων νευρομεταβιοβαστών της νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης
- Είναι ηρεμιστικά, λόγω δράσης στο ΚΝΣ, αλλά πιθανόν να σχετίζεται και με αντισταμινικές ιδιότητες (στους H1 υποδοχείς, αν και μπορεί να ανταγωνίζεται και τους H2 σε κάποιο βαθμό)

Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι απευαισθητοποιούν κάποιους α_2 και β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Παραδόξως, φαίνεται πως μπλοκάρουν α - και σεροτονινεργικούς-1 υποδοχείς.

ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗ

Έχει εξέχοντα συστηματικά αντιχολινεργικά αποτελέσματα, αλλά ασθενή μόνο αντιμυοσκελερική δράση στους λείους μυς της ουροδόχου κύστης. Έχει μια ισχυρή άμεση ανασταλτική επίδραση στον εξωστήρα μυ της κύστης, ωστόσο αυτή δεν είναι ούτε αντιχολινεργική ούτε αδρενεργική. Πιθανόν να οφείλεται σε μια τοπική αναισθητική δράση στις νευρικές απολήξεις, δράση που φαίνεται πως συμβαίνει και στο μυοκάρδιο ή μπορεί να σχετίζεται με την αναστολή της συμμετοχής του ασβεστίου στη σύζευξη διέγερσης-συστολής.

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η δεσιπραμίνη, ο ενεργός μεταβολίτης της ιμιπραμίνης, καταστέλλει την απάντηση στην ηλεκτρική διέγερση που εφαρμόζεται στην κύστη του αρουαίου, παρεμβαίνοντας στην οδό μεταφοράς του ασβεστίου (ίσως όχι μόνο στην έξοδό του από τα κύτταρα, αλλά και στην ενδοκυττάρια μετακίνηση και σύζευξή του). Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ιμιπραμίνη παρεμβαίνει στην επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης στο κατώτερο ουροποιητικό, αλλά και στον εγκέφαλο από κουνέλια. Επιπρόσθετα, περιγράφουν μια σημαντικά μεγαλύτερη, αλλά παρόμοια επίδραση της *ταμοξετίνης* στην κύστη και στην ουρήθρα. Η *ταμοξετίνη* αποκλείει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης εκλεκτικά, σε αντίθεση με την ιμιπραμίνη. Αυτό το γεγονός προτείνει μια πιθανόν νέα κλινική προσέγγιση στη χρήση των εκλεκτικότερων και ισχυρότερων αναστολέων επαναπρόσληψης στη θεραπεία της ακράτειας. Στην προσπάθεια να συσχετιστούν τα κλινικά αποτελέσματα με τους μηχανισμούς δράσης, μπορεί κάποιος

να υποθέσει ότι προκαλούν μείωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων στο σώμα της κύστης, αν ο περιφερικός αποκλεισμός της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης συμβαίνει εκεί, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης των β-υποδοχέων συγκρινόμενη με αυτή των α-αδρενεργικών υποδοχέων σε αυτή την περιοχή.

Κλινικά, η ιμιπραμίνη φαίνεται αποτελεσματική στη μείωση της συσταλτικότητας της κύστης και στην αύξηση της αντίστασης εξόδου. Μελέτη ξεκίνησε θεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς με μία ενιαία νυκτερινή δόση 25mg ιμιπραμίνης, που αυξανόταν κάθε 3^η μέρα κατά 25mg μέχρι ο ασθενής να ανακτήσει την εγκράτεια της κύστης του ή να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες ή μέχρι τη μέγιστη δόση των 150mg. 6 στους 10 ανέκτησαν την εγκράτειά τους και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες κυστεομετρίες, η χωρητικότητα αυξήθηκε κατά 105ml και η ενδοκυστική πίεση μειώθηκε κατά μέσο όρο 18cm H₂O. Αν και η υποκειμενική μας εντύπωση ήταν ότι τα αποτελέσματα στην κύστη γίνονταν εμφανή μόνο μετά από μέρες θεραπείας, μερικοί ασθενείς απέκτησαν εγκράτεια μόλις μετά από 3-5 μέρες θεραπείας. Η συνήθης δόση στους ενήλικες για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας διαφυγής είναι 25mg*4 φορές τα μέρα. Η λιγότερο συχνή χορήγηση είναι δυνατή λόγω της μακροχρόνιας ημιζωής του φαρμάκου. Μισή της προηγούμενης δόσης, δηλαδή 12,5*4 δίνεται στους ηλικιωμένους στους οποίους η ημιζωή μπορεί να παραταθεί. Σύμφωνα με την κλινική εμπειρία, τα αποτελέσματα της ιμιπραμίνης στο κατώτερο ουροποιητικό προστίθενται σε εκείνα των ατροπινούχων φαρμάκων. Συνεπώς, η συνδυασμένη χορήγηση ενός αντιμουςκαρινικού ή αντισπασμωδικού και της ιμιπραμίνης μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη στη μείωση της συσταλτικότητας της κύστης, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους αθροίζονται.

Είναι γνωστό ότι η ιμιπραμίνη είναι σχετικά αποτελεσματική στη θεραπεία της νυκτερινής ενοούρησης στα παιδιά. Οι δόσεις σε αυτή την περίπτωση κυμαίνονται από 10-50mg καθημερινά. Δεν είναι γνωστό αν οι μηχανισμοί δράσης σε αυτή την παθολογική κατάσταση είναι ίδιοι με εκείνους που μειώνουν τη συσταλτικότητα της κύστης. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η αντιδιουρητική δράση διαφέρει από την περιφερική αντιχολινεργική και την αντικαταθλιπτική του δράση. Η αντιδιουρητική δράση ξεκινά χωρίς μετά την πρωταρχική χορήγηση, ενώ οι αντικαταθλιπτικές της ιδιότητες χρειάζονται 2-4 εβδομάδες για να εκδηλωθούν.

ΔΟΞΕΠΙΝΗ

Είναι άλλο ένα αντικαταθλιπτικό που έχει βρεθεί (χρησιμοποιώντας τεχνητές λωρίδες κύστεων κουνελιών) πιο ισχυρό από άλλες τρικυκλικές ενώσεις όσον αφορά την αντιμουςκαρινική και μυοχαλαρωτική δράση. Σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη γυναικών με υπερδραστική κύστη, συχνουρία, έπειξη ή επιτακτική ακράτεια ούρων βρήκαν ότι η δοξεπίνη προκαλούσε σημαντική μείωση στη συχνότητα των νυκτερινών επεισοδίων ακράτειας και σημαντική μείωση στην απώλεια ούρων, καθώς και βελτίωση των κυστεομετρικών παραμέτρων της ούρησης.

Η δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν είτε μια ενιαία δόση 50mg πριν τον ύπνο είτε αυτή συν 25mg το πρωί. Ο αριθμός των πρωινών επεισοδίων ακράτειας μειώθηκε τόσο στην ομάδα που έλαβε δοξεπίνη όσο στην ομάδα που έλαβε placebo, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η θεραπεία με δοξεπίνη προτιμήθηκε από 14 ασθενείς, ενώ 2 προτίμησαν το ψευδοφάρμακο και 3 δεν έδειξαν κάποια

προτίμηση. Από τους 14 που δήλωσαν προτίμηση προς τη δοξεπίνη, 12 δήλωσαν ότι απέκτησαν εγκράτεια με τη θεραπεία και 2 δήλωσαν σαφή βελτίωση. Οι 2 ασθενείς με το placebo δήλωσαν επίσης ότι είδαν σημάδια βελτίωσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ΤΚΑ: Όταν τα ΤΚΑ χρησιμοποιούνται στις μεγαλύτερες δόσεις που δίδονται στην κατάθλιψη, οι πιο συχνές παρενέργειες είναι εκείνες που αποδίδονται στη συστηματική αντιχολινεργική τους δράση. Αλλεργικά φαινόμενα-όπως εξάνθημα, ηπατική δυσλειτουργία, αποφρακτικός ίκτερος, ακοκκιοκυττάρωση-μπορεί να συμβούν, αλλά είναι σπάνια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ μπορούν να συμπεριλάβουν αδυναμία, κακουχία, παρκινσονικά φαινόμενα, λεπτό τρόμο, μανιακή ή σχιζοφρενική εικόνα και νάρκωση, πιθανόν από μία αντισταμινική δράση. Μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση, πιθανώς οφειλόμενη σε εκλεκτικό αποκλεισμό των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων στους λείους μυς αγγείων. Τα ΤΚΑ μπορούν επίσης να προκαλέσουν έντονες εφιδρώσεις ή ακόμα και αρρυθμίες και να αλληλεπιδράσουν με επιβλαβείς τρόπους με άλλα φάρμακα. Κατά συνέπεια, χρειάζεται προσοχή στη χορήγησή τους σε ασθενείς με καρδιακά προβλήματα.

Αντενδείξεις: Η χορήγηση της ιμιπραμίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΑΟ (αναστολείς μονοαμινοξειδάσης), εξαιτίας σοβαρής τοξικότητας στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης υπερπυρεξίας, σπασμών και κώματος. Μερικές πιθανές παρενέργειες από τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικές στους ηλικιωμένους, όπως αδυναμία, κόπωση και ορθοστατική υπόταση.

Αναφορές σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών (έντονη επιγαστρική δυσφορία, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, λήθαργος και ευερεθιστότητα) μετά από απότομη διακοπή υψηλών δόσεων ιμιπραμίνης σε παιδιά υποδεικνύουν ότι πρέπει να γίνεται σταδιακή διακοπή του φαρμάκου, ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις.

ΝΤΟΥΛΟΞΕΤΙΝΗ

Η ντουλοξετίνη, ουσία με ισοδύναμες δραστηριότητες της σεροτονίνης και της αδρεναλίνης, που ανήκει στους αναστολείς των μονοαμινών και στην κατηγορία των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, χρησιμοποιείται πειραματικά τελευταία για την ακράτεια από προσπάθεια. Βρέθηκε πως η ουσία, δρώντας κεντρικά στον εγκέφαλο, αυξάνει σημαντικά τη χωρητικότητα της κύστης και τη δραστηριότητα του μυϊκού σφιγκτήρα στις γάτες. Βρέθηκε επίσης ότι τα αποτελέσματα της ντουλοξετίνης στην κύστη και στο σφιγκτήρα προκαλούνται κεντρικά μέσω κινητικών και απαγωγών αισθητικών νευρικών οδών. Τα κεντρικά αποτελέσματα της ντουλοξετίνης στην κύστη αναστέλλονται από ένα μη εκλεκτικό σεροτονινεργικό ανταγωνιστή, τη μεθειοπίνη, ενώ τα κεντρικά αποτελέσματα στο σφιγκτήρα με την πραζοσίνη και την LY 53857, ανταγωνιστές α -αδρενεργικών και της 5-υδροξυτρυπταμίνης σεροτονινεργικών υποδοχέων αντίστοιχα. Η ικανότητα της ουσίας να αυξάνει τη δραστηριότητα του γραμμωτού σφιγκτήρα, δηλώνει πως θα μπορούσε να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του συνδρόμου της υπερδραστήριας κύστης.

- **β - ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

Η παρουσία των β-αδρενεργικών υποδοχέων στο μυ της ανθρώπινης κύστης έχει προτρέψει τις προσπάθειες να αυξηθεί η χωρητικότητα της κύστης με β-αδρενεργική διέγερση. Έχουν δοκιμαστεί η τερβουταλίνη και η κλενβουτερόλη , η αποτελεσματικότητα τους όμως αφορά κυρίως περιπτώσεις επιτακτικής ακράτειας. Οι παρενέργειες είναι περιορισμένες και περιλαμβάνουν τρόμο, ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών. Τα φάρμακα αυτά δεν αποτελούν μέρους της συνήθους θεραπείας της υπερδραστήριας κύστης.

- **α-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

Οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές όπως η πραζοσίνη και η φαινοξυβενζαμίνη πιστεύεται ότι έχουν μια ανασταλτική επίδραση στην πυελική παρασυμπαθητική γαγγλιακή μετάδοση. Έχουν μια αβέβαιη επίδραση στο μυ της κύστης, αλλά είναι γνωστό ότι μειώνουν την αντίσταση εξόδου. Δε χρησιμοποιούνται στη συνήθη ιατρική πρακτική για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης.

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ**

Ο βλεννογόνος της ανθρώπινης κύστης έχει τη δυνατότητα να παράγει εικοσανοειδή και τα προϊόντα αυτά μπορούν να απελευθερώνονται από το μυϊκό ιστό και το βλεννογόνο της κύστης ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα όπως διάταση του λείου μυ της κύστης , βλάβες του κυστικού βλεννογόνου και ουσίες όπως ATP και μεσολαβητές της φλεγμονής.Ακόμα και αν οι προσταγλανδίνες μπορούν να προκαλέσουν σύσπαση του εξωστήρα, ο ρόλος τους στη παθογένεια της υπερδραστηριότητας παραμένει σκοτεινός. Σχετικά πειράματα, που έγιναν σε ζώα, έχουν δείξει ότι ο ρόλος των προσταγλανδινών είναι μάλλον έμμεσος: ο μηχανισμός δράσης τους φαίνεται να είναι ευαισθητοποίηση των αντιδρώντων στην καψαϊσίνη αισθητικών ινών, που με τη σειρά της προκαλεί αύξηση των προσαγωγών ερεθισμάτων για ένα δεδομένο βαθμό πληρότητας-διάτασης της κύστης. Αν οι προσταγλανδίνες που παράγονται από την κύστη αυξάνουν την αισθητική εκφόρτιση που προκαλείται από την πλήρωση, τότε ακούσιες συστολές μπορεί να ενεργοποιηθούν νωρίτερα ,και με μικρότερο όγκο της κύστης.

Παρά το θεωρητικό όφελος από τη χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, τα κλινικά δεδομένα μέχρι τώρα δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Δοκιμές της ινδομεθακίνης και της φλουρμπιπροφένης έχουν δείξει μεν κάποια οφέλη σε ασθενείς με εξωθητική αστάθεια, αλλά έχουν σοβαρές γαστρεντερικές παρενέργειες (ναυτία, εμετός, δυσπεψία, γαστρική δυσφορία, δυσκοιλιότητα), καθώς και πονοκέφαλος και αναφυλαξία και δεν είναι επαρκώς καλύτερα από placebo θεραπεία ώστε να είναι πρακτικώς χρήσιμα.

➤ Φάρμακα που αυξάνουν την αντίσταση εξόδου των ούρων

• **α-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

Εφεδρίνη, ψευδοεφεδρίνη, φαινυλπροπανολαμίνη

Ο αυχέννας της κύστης και η κεντρική ουρήθρα έχουν μια υπεροχή σε περιοχές α-αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι, όταν διεγείρονται, προκαλούν τη σύσπαση του λείου μυ. Φάρμακα που διεγείρουν τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς δεν έχουν καμία δράση σε ταινίες φυσιολογικού εξωστήρα. Υπάρχουν όμως στοιχεία ότι ο ρόλος τους αλλάζει και γίνεται σημαντικός στην υπερδραστική κύστη τόσο την ιδιοπαθή και νευροπαθή αλλά κυρίως τη σχετιζόμενη με υποκυστικό κώλυμα. Στις περιπτώσεις αυτές διέγερση των α-αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί σύσπαση αντί χάλαση του εξωστήρα.

Το στατικό προφίλ πίεσης ουρηθρικής έγχυσης από τέτοια διέγερση αλλάζει, παράγοντας μια αύξηση στη μέγιστη ουρηθρική πίεση (MUP) και τη μέγιστη ουρηθρική πίεση περάτωσης (MUCP). Οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές αυξάνουν γενικά την αντίσταση εξόδου σε έναν μεταβλητό βαθμό αλλά συχνότερα περιορίζονται από τις πιθανές παρενέργειές τους συμπεριλαμβανομένης της ανύψωσης αρτηριακής πίεσης, ανησυχίας και αϋπνίας λόγω της διέγερσης του ΚΝΣ, πονοκέφαλου, τρόμου, αδυναμίας, αισθήματος παλμών, καρδιακής αρρυθμίας και αναπνευστικών δυσκολιών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να χρησιμοποιηθούν με σύνεση στους ασθενείς με υπέρταση, καρδιαγγειακή ασθένεια ή υπερθυρεοειδισμό. Η εφεδρίνη είναι συμπαθητικομιμητικός παράγοντας μη-κατεχολαμινικός που ενισχύει την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τους συμπαθητικούς νευρώνες και διεγείρει άμεσα και τους α και τους β αδρενεργικούς υποδοχείς. Η δόση ενηλίκων είναι 25 - 50 mg τέσσερις φορές ημερησίως. Μερική ταχυφυλαξία αναπτύσσεται σε απάντηση στις περιφερειακές επιδράσεις του, πιθανώς από τη μείωση των αποθεμάτων νοραδρεναλίνης.

Η ψευδοεφεδρίνη, στερεοϊσομερές της εφεδρίνης, χρησιμοποιείται για παρόμοιες ενδείξεις και απαιτεί παρόμοιες προφυλάξεις. Η δόση ενηλίκων είναι 30-60 mg τέσσερις φορές ημερησίως. Τα ευεργετικά αποτελέσματα είναι περισσότερα σε ασθενείς με ελάχιστη-μέτρια ακράτεια, ενώ μικρό όφελος επιτυγχάνεται στους ασθενείς με σοβαρή ακράτεια.

Η φαινυλπροπανολαμίνη μοιάζει ως προς τις φαρμακολογικές ιδιότητες με την εφεδρίνη και είναι περίπου ισότιμη στην περιφερειακή δύναμη προκαλώντας όμως λιγότερη κεντρική διέγερση.

• **β - ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

Θα αναμενόταν οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, όπως η προπανολόνη, να ενισχύουν την α-αδρενεργική δράση αυξάνοντας έτσι την ουρηθρική αντίσταση. Πειραματική χορήγησή τους είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα αλλά η κλινική τους εφαρμογή απέτυχε λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, που περιλαμβάνουν καρδιακή ανακοπή και βρογχόσπασμο, το δε άσθμα αποτελεί αντένδειξη χορήγησης. Επιπλέον, η

απότομη διακοπή μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση στηθαγχικής νόσου και υπέρτασης.

• ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Αν και υπάρχουν άφθονοι υποδοχείς οιστρογόνων στην ουρήθρα, είναι αραιοί στην ίδια την κύστη. Έχειδειχθεί ότι η αποστέρηση οιστρογόνων που ακολουθεί την εμμηνόπαυση προκαλεί μεταβολές σε όλα τα λειτουργικά στρώματά της ουρήθρας. Δεν υπάρχουν βεβαία δεδομένα ότι η χορήγηση οιστρογόνων βοηθά στην αντιμετώπιση της υπερδραστήριας κύστης. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να είναι χρήσιμα σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ακράτεια ουρών, ιδίως στην περίπτωση επιτακτικής αίσθησης για ούρηση. Ο μηχανισμός είναι η διευκόλυνση της αποθήκευσης ουρών. Κυρίως έχουν συνδυαστεί με ασκήσεις πυελικού εδάφους και με συγχώρηση PPA.

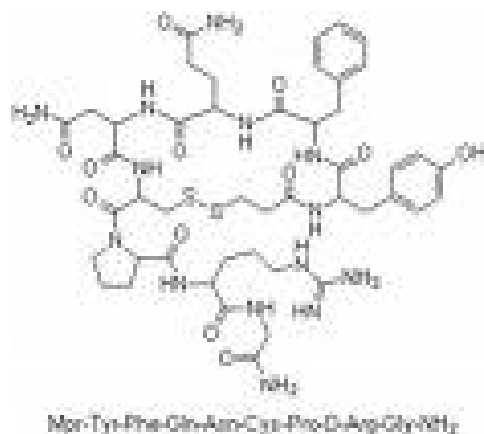
Υπάρχει ακόμα διαμάχη σχετικά με το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου. Οφέλη της θεραπείας οιστρογόνο-υποκατάστασης είναι η πρόληψη οστεοπόρωσης και ο μειωμένος κίνδυνος καρδιαγγειακής πάθησης, ενώ μειονέκτημα αποτελεί ο συσχετισμός με αυξημένη επίπτωση καρκίνου μαστού κ ενδομήτριου, που όμως αφορά χορήγηση μεγαλύτερη των 15 ετών.

Όσον αφορά τις οδούς χορήγησης, η διαδερμική φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η από του στόματος. Τα υποδόρια εμφυτεύματα εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα στον ορό. Διαδερμικό και ενδομυϊκό οιστρογόνο φαίνεται να παράγει μεταβλητά επίπεδα ορών. Οι κολπικές κρέμες επίσης φαίνεται να παραγάγουν μεταβλητά επίπεδα στον ορό, αλλά φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης-οιστρόνης. Μια νέα μοναδική μέθοδος, για χορήγηση οιστρογόνου κολπικά περιλαμβάνει ένα δαχτυλίδι σιλικόνης με έναν πυρήνα φορτωμένο με οιστραδιόλη, που παρέχει 2 mg 17-β - οιστραδιόλης στον κόλπο. Μια χαμηλή, σταθερή δόση (5-10 g/24 ώρες) αποδίδεται για μία περίοδο 90 ημερών. Αυτή η τεχνική όχι μόνο είναι πιο αποδεκτή από τις γυναίκες αλλά προσφέρει και μια πιο συνεχή παροχή στους προσβεβλημένους ιστούς.

➤ Φάρμακα που μειώνουν την παραγωγή ούρων

ΔΕΣΜΟΠΡΕΣΣΙΝΗ (DDAVP)

Η δεσμοπρασίνη είναι η τεχνητή μορφή μιας ορμόνης που ονομάζεται «αντι-διουρητική ορμόνη» που κανονικά εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Στο σώμα, δρα για στα νεφρά και στα αιμοφόρα αγγεία. Αποτρέπει την απώλεια νερού από το σώμα μέσω της μείωσης της παραγωγής ούρων και βοηθά τα νεφρά να συγκρατήσουν το νερό στο σώμα. Η βασοπρεσίνη αυξάνει επίσης την αρτηριακή πίεση λόγω πληρότητας των αιμοφόρων αγγείων. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άποιου διαβήτη, η οποία προκαλείται από την έλλειψη αυτής. Χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της νυχτερινής ενούρησης μειώνοντας την παραγωγή ούρων.



Χημικός τύπος δεσμοπρεσσίνης

Παρενέργειες

Οι παρενέργειές της περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, πόνο στο στομάχι και ναυτία. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις συναισθηματικές διαταραχές, όπως η επιθετικότητα των παιδιών. Η θεραπεία με δεσμοπρεσσίνη δεν ταυτόχρονη μείωση της πρόσληψης υγρών μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση νερού / υπονατριαιμία με συνοδευτικά συμπτώματα πονοκέφαλος, ναυτία, έμετο, αύξηση του σωματικού βάρους και σε σοβαρές περιπτώσεις σπασμούς.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ουσίες οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν SIADH π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, επιλεκτική επαναπρόσληψη σεροτονίνης αναστολείς, χλωροπρομαζίνη και η καρβαμαζεπίνη, μπορεί να προκαλέσουν πρόσθετο αντιδιουρητικό αποτέλεσμα που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης ύδατος και / ή υπονατριαιμία. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση ύδατος και / ή υπονατριαιμία. Ταυτόχρονη θεραπεία με λοπεραμίδη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την 3πλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων δεσμοπρεσσίνης στο πλάσμα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης ύδατος και / ή υπονατριαιμία.

Εγκυμοσύνη

Δεδομένα σχετικά με περιορισμένο αριθμό (n = 53) γυναικών σε εγκυμοσύνη με άποιο διαβήτη δείχνουν σπάνιες περιπτώσεις δυσπλασιών σε παιδιά. Έως σήμερα δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες. Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου προεκλαμψίας.

Γαλουχία

Τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις του γάλακτος από μητέρες που θηλάζουν και λαμβάνουν υψηλές δόσεις (300 μικρογραμμάρια μύτη) δεσμοπρεσσίνης δείχνουν ότι το ποσό της δεσμοπρεσσίνης που μπορεί να μεταφερθεί στο παιδί είναι σημαντικά μικρότερο από την ποσότητα που απαιτείται για να επιδράσει στην διούρηση.

Η δεσμοπρεσσίνη κυκλοφορεί στις εξής μορφές:

- Δισκία 0,1 mg
- Δισκία 0,2 mg
- ενέσιμο 4 mcg / mL
- ρινική διάλυμα (0,1 mg / ml ισούται με αργινίνη vasopressin 400 μονάδες)
- Ρινικού σπρέι 1,5 mg / mL
- ρινική γέλη.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση per-os: T max είναι 0,9 h, χρόνος ημίσειας ζωής 1,5 με 2,5 h

Ρινικό σπρέι: T max είναι 1,5 h, χρόνος ημίσειας ζωής 3,3 με 3,5 h.

IV και ρινικό διάλυμα: Χρόνος ημίσειας ζωής 7,8 και 75,5 λεπτά για τη γρήγορη και αργή φάση, αντίστοιχα.

Έναρξη δράσης: περίπου 1 ώρα (per-os).

Max δράση: 4 - 7 ώρες (per-os).

Διάρκεια δράσης: 8 - 12 ώρες (per-os)

Δοσολογία

Σε πρωτογενή νυκτερινή ενούρηση ενήλικες και παιδιά 6 χρονών και άνω πο ξεκινάνε με 0,2 mg κατά την κατάκλιση. Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι 0,6 mg για να επιτευχθεί η επιθυμητή ανταπόκριση. Ο περιορισμός των υγρών θα πρέπει να παρακολουθείται και η πρόσληψη υγρών θα πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο από 1 ώρα πριν από τη χορήγηση δεσμοπρεσσίνης μέχρι το επόμενο πρωί ή τουλάχιστον 8 ώρες μετά τη χορήγηση.

Η δοσολογία πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή και να προσαρμόζονται ανάλογα με την ημερήσια απάντηση.

Τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με δισκία απαιτούν προσεκτικό περιορισμό εισαγωγής υγρών για την αποτροπή πιθανών υπονατριαιμίας και δηλητηρίαση του υγρών του σώματος.

- **Φάρμακα που αυξάνουν τη χωρητικότητα της κύστης με τη μείωση της κεντρομόλου αισθητικής πλήρωσης**

- **ΒΑΛΛΙΝΟΕΙΔΗ**

ΚΑΨΑΪΣΙΝΗ

Η καψαΐσίνη είναι μια ένωση αποκτηθείσα από τις καυτές κόκκινες πιπεριές. Πιστεύεται ότι δρα σε υποδοχείς βαλλινοειδών προκαλώντας απευαισθητοποίηση των προσαγωγών C-ινών. Αυτή προκαλείται από αρχική απελευθέρωση νευροπεπτιδίων και άδειασμα των αποθηκών τους και στη συνέχεια με περαιτέρω αναστολή της έκλυσης μεταβιβαστών που οδηγεί σε καταστολή της δραστηριότητας των αισθητικών νευρών. Χορήγηση καψαΐσινης ενδοκυστικά έχει προκαλέσει ανάλογη με την συγκέντρωση του φαρμάκου ελάττωση του όγκου που απαιτείται για να προκληθεί η πρώτη επιθυμία ούρησης, του ορίου πίεσης για την πρόκληση ούρησης και της κυστεομανομετρικής χωρητικότητας, συνηγορώντας έτσι υπέρ της σε πρώτο χρόνο έκλυσης ταχυκινινών. Τα κυστεομανομετρικά αυτά ευρήματα οφειλόμενα στην αρχική έκλυση ταχυκινινών συνοδεύονταν από σημαντική βελτίωση ή και εξάλειψη των συμπτωμάτων διάρκειας από 2 ως 7 μήνες με προφανή ερμηνεία την σε δεύτερο χρόνο αναστολή των προσαγωγών C-ινών. Οι δυσμενείς αντιδράσεις περιλαμβάνουν το σοβαρό κάψιμο στην ενστάλαξη, τη μείωση του αυτόνομου αντανάκλαστικού και την ακατάσχετη αιματουρία. Απάλυνση των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων έχει σημειωθεί με την προετοιμασία της κύστης με ενστάλαξη λιδοκαΐνης 2%. Η προετοιμασία με τη λιδοκαΐνη δεν άλλαξε τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της καψαΐσινης.

ΡΕΣΙΝΙΦΕΡΑΤΟΞΙΝΗ

Η ρεσινιφερατοξίνη αποτελεί ανάλογο της καψαΐσινης και είναι περίπου 1000 φορές πιο ισχυρή στην απευαισθητοποίηση από την CAP, αλλά μόνο μερικές εκατοντάδες φορές πιο ισχυρή στη διέγερση ώστε λόγω της μικρότερης πρόκλησης φλεγμονωδών αντιδράσεων της αρχικής φάσης μπορεί να αποτελέσει μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Γ' ΜΕΡΟΥΣ

1. Agency for Health and Care Policy and Research, Clinical Practice Guidelines: Urinary Incontinence in Adults. Rockville, MD, Agency for Health and Care Policy and Research, Public Health Services, U. S. Department of Health and Human Services, 1992
2. A.J. Macaulay(1989) The unstable bladder ,Robert Freeman, John Malvern, pp 38-43
3. Anderson RU, Mobley D, Block B et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 161(6):1809-1812, 1999.
4. Booth C, et al. A comparison of newer drugs treatments for urinary incontinence. *Hospital Pharmacist* 2002;9:69-75.
5. Buyse G, Waldeck K, Verporten C. Intravesical oxybutynin for neuropathic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first-pass metabolism. *J Urol* 160:892-896, 1998.
6. Cardozo L al. Randomised, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *The Journal of Urology* 2004;172:1919-24.
7. Chapple CR, et al. Randomised, double-blind placebo and tolterodinecontrolled trial of the once-daily antimuscarinic agent soifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU International* 2004;93:303-10.
8. Chapple C, et al. New antimuscarinic agent, solifenacin succinate, reduces urgency episodes in overactive bladder: an analysis of over 3000 patients. *European Urology Supplements* 2004;3(No 2): 129.
9. Chapple CR, Van Kerrebroeck PE, Jünemann KP, Wang JT, Brodsky M Comparison of fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder. *BJU International* 2008 Jul 21
10. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, Wang J, Brodsky M Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *European Urology* 2007 Oct;52(4):1204-12
11. Collas D, Malone-Lee JG. The pharmacokinetic properties of rectal oxybutynin –a possible alternative to intravesical administration. *Neurourol Urodyn* 16:346-347, 1997.
12. Comer AM, Goa KL. Extended-release oxybutynin. *Drugs Aging*. 2000;16:149–55.
13. Crisp, A. and Sutherst, J. (1983) Psychological factors in women with urinary incontinence. In *Proceedings Second Joint Meeting, International Continence Society and Urodynamics Society, Aachen*, pp174-176

14. Douchamps J, Derenne F, Stockis A, Gungjj D, Juvent M, Herchuelz A. The pharmacokinetics of Oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(5): 512-20.
15. Ebenise M. Elser, Andrew Fantl, Bladder Training in the Management of Urinary Incontinence in Community-Dwelling Women, *Female Urology*, 247-252
16. Freeman, R. M., McPherson, F.M. And Babxy K (1985) Psychological features of women with idiopathic detrusor instability. *Urologia Internationalis*, 40, 257-259
17. Frewen, W. K. (1972) Urgency Incontinence. Review of 100 cases. *Journal of Obstetrics and Gynecology of British Commonwealth*, 79, 77-79
18. Frewen, W. K. (1978) An objective assessment of unstable bladder of psychosomatic origin. *British Journal of urology*, 50(4), 246-249
19. Frewen, W. K. (1980) The management of urgency and frequency of micturition. *British Journal of urology*, 52(5), 367-369
20. Frewen, W. K. (1982) A reassessment of bladder training in detrusor dysfunction in the female. *British Journal of urology*, 54(7), 372-373
21. Frewen, W. K. (1984) The significance of the psychosomatic factor in urge incontinence. *British Journal of Urology*, 56, 330
22. Greenfield SP, Fera M. The use of intravesical oxybutinin chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol* 146:532-534, 1991.
23. Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:1243-85.
24. Haab F, et al. Solifenacin associated with high persistence on therapy in longterm overactive bladder extension study
26. Halfer, R. J, Stanton, S.L and Guy, J. (1977) A psychiatric study of women with urgency and urgency incontinence. *British Journal of urology*, 49(3), 211-214
27. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(3):CD003781. Review.
28. Hooper P, Tincello DG, Richmond DH. The use of salivary stimulant pastilles to improve compliance in women taking oxybutynin hydrochloride for detrusor instability: a pilot study. *Br J Urol* 80:414-416, 1997.
29. Hughes KM, Lang JC, Lazare R, Gordon D, Stanton SL, Malone-Lee J, Geraint M. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica*. 1992 Jul; 22(7):859-69.
30. Jeffcoate, T. N. A. and Francis, W. J. A. (1966) Urgency Incontinence in the female. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 94, 604-618
31. Kachur JF, Peterson JS, Carter JP, et al. R and S enantiomers of oxybutynin: pharmacological effects in guinea pig bladder and intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;247:867-72.
32. Karin S. Coyne, Chris C. Sexton, Debra E. Irwin, Zoe S. Kopp, Con J. Kelleher and Ian Milsom (2007), *JOURNAL COMPIILATION*, *BJU International*, 101, 1388-1395

33. Kelleher CJ, Tubaro A, Wang JT, Kopp Z Impact of fesoterodine on quality of life: pooled data from two randomized trials. *BJU International* 2008 Jul;102(1):56-61
34. Koch P., McCullough JR, Blum PS et al. Pharmacokinetics and safety of S-oxybutynin in normal healthy volunteers. *FASEB J* 2:AK 12, 1998.
35. Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R, Nitti V, Wang J, Guan Z Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology* 2008 May;71(5):839-43
36. Lazzeri JY, Beneforti P, Turini D. Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin in humans (abstr). *J Urol* 157:104, 1997.
37. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36:18–24.
38. Linda Cardozo, David Staskin. Textbook of Female Urology and Urogynecology, Informa Health Care 2006;33:507-520,41:638
39. Linda Cardozo, Debra E. Irwin, Ian Milsom, Zoe Kopp, Paul Abrams (2005) Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU International*, 97,96-100
40. Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, et al. Itraconazole moderately increases serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:403–6.
41. Macaulay, A. J., Stanton, S. L., Stern, R. S. and Holmes, D. M. (1987) Micturition and the mind: psychological factors in the aetiology and treatment of urinary disorders in women. *British Medical Journal*, 294, 540-543
42. Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutynin: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. Preliminary results. *Eur Urol* 28:340-344, 1995.
43. Maggi CA, Barbanti G, Santiciolo P, Beneforti P, Misuri D, Meli A, Turini D. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of the micturition reflex in humans. *J Urol* 142: 150-154, 1998.
44. Maggi CA. Prostanoids as local modulators of reflex micturition. *Pharmacol Res*25:13-20, 1992.
45. McDonnell, R. J. A. (1982) Feasibility study of costing the treatment of women with micturition disorders. Msc Dissertation, University of York
46. Menninger, K. A (1941) Some observations on the psychological factors in urination and genito-urinary afflictions. *Psychoanalysis Review*, 28, 117-129
47. Mosso, A. and Pellacani, P. (1882) Sur les fonctions de la vessie. *Archives Italiennes de Biologie*, 1, 97-128
48. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavendam T Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *The Journal of urology* 2007 Dec;178(6):2488-94
49. Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin: in vitro pharmacological characterization at M1, M2, and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;256:562–7.

50. O'Flynn KJ, Thomas DG. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride for detrusor hyperreflexia. *Br J Urol* 72:566-570, 1993.
51. [OMNP] Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Product monograph: Ditropan[®] (oxybutynin chloride). [online]. Accessed 26 Aug 2005. URL:
52. Pierson, C. A., Meyer, C. B. and Ostergard, D. R. (1985) Vesical instability: a stress related entity. In Proceedings 15th Annual Meeting International Continence Society, London pp 176-177
53. Rebecca J McCrery and Rodney A Appell. Oxybutynin: an overview of the available formulations. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 March; 2(1): 19–24.
54. Rees, D. L. P. and Farhoumand, N. (1977) Psychiatric aspects of recurrent cystitis in women. *British Journal of Urology*, 49(7), 651-658
55. Reily MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4, 353-365
56. Robert M. Freeman (1989) The unstable bladder, Robert Freeman, John Malvern, pp 72-80
57. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005;27:144–53.
58. Stone, C. B. and Judd, G. E. (1978) Psychogenic aspects of urinary incontinence in women. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 21, 807-815
59. Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol*. 1997;157:1093–7.
60. [WP] Watson Pharma, Inc. Product monograph: Oxytrol[™] (oxybutynin transdermal system) [online]. Accessed 26 Aug 2005 URL:
61. Yamanouchi Ltd, Vesicare[®]. Summary of Product Characteristics August 2004.
62. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*. 1995;6:243–62.
63. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *Journal of Urology*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2311-5, quiz 2435.
64. Zobrist RH, Quan D, Thomas HM, et al. Pharmacokinetics and metabolism of transdermal oxybutynin: In vitro and in vivo performance of a novel delivery system. *Pharm Res*. 2003;20:103–9.
65. Αθανάσιος Ν. Κωστακόπουλος, Ουρολογία, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2008;25:496,498-9)]
66. Χαράλαμπος Ν. Δεληβελιώτης, Ουρολογία, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2009;37:617)

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

1. <http://www.allergan.com>
2. <http://www.centerwatch.com>
3. <http://www.drugs.com>
4. <http://www.ema.europa.eu>
5. <http://www.fda.gov>
6. http://www.iatronet.gr/article.asp?art_id=6868
7. <http://www.incontinence.emedtv.com/vesicare>
8. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/117716.php>
9. <http://www.medicinenet.com>
10. <http://www.medilexicon.com>
11. <http://www.pfizer.gr/media/kisti.pdf>
12. <http://www.pfizer.com>
13. <http://www.orthomcneil.com>.
14. <http://www.oxytrol.com>.

Δ΄ ΜΕΡΟΣ

Επεμβατικές Τεχνικές Θεραπείας της Υπερλειτουργικής Κύστης



**Κρασαδάκης Χρήστος
Κουσκούνη Ευαγγελία
Κουλούρη Αγγελική
Κουρουπάκης Παναγιώτης
Κολλάρας Βασίλειος
Κουτσιανός Κων/νος**

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΥΣΤΗΣ

Εισαγωγή

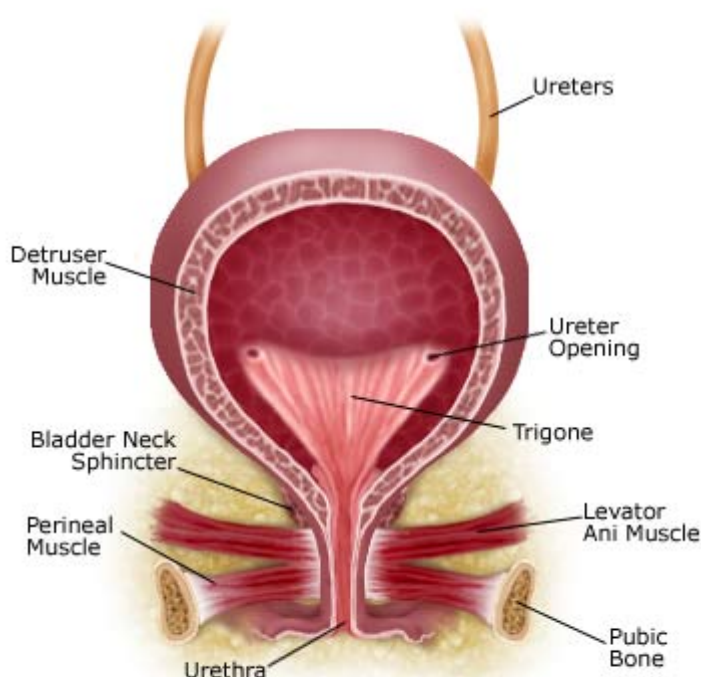
Πολλά διαφορετικά είδη επεμβάσεων έχουν δοκιμαστεί κατά καιρούς για το χειρισμό της υπερδραστηριότητας του εξωστήρα μυός της ουροδόχου κύστης, αλλά λίγες είναι αποδεκτές όσον αφορά την αποτελεσματικότητα τους στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Μέθοδοι που δοκιμάστηκαν αλλά πλέον δε χρησιμοποιούνται είναι η εκτομή τμήματος του ιερού πλέγματος, η εγκάρσια διατομή της κύστης, οι κυστικές διατάσεις και η κολπική απονεύρωση. Τα βασικά τους μειονεκτήματα ήταν ο υψηλός αριθμός των επιπλοκών και η μειωμένη δραστηριότητα τους.

Οι επεμβατικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της επιτακτικής ακράτειας που προκαλεί η υπερλειτουργική κύστη διακρίνονται σε ελάχιστα επεμβατικές και σε χειρουργικές. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιλογή τους αποτελεί η επανειλημμένη αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας και η προοδευτική έκπτωση της ποιότητας ζωής των γυναικών από τα συμπτώματα της υπερδραστηριότητας του εξωστήρα μυός όπως είναι η συχνουρία καθώς και η επιτακτικού τύπου ακράτεια.

Η σωστή αντιμετώπιση του προβλήματος επιβάλλει την εφαρμογή ενός θεραπευτικού αλγόριθμου από τον εκάστοτε ειδικό ιατρό ώστε να αποφεύγεται η χρήση μιας αιματηράς μεθόδου όπως η μεγεθυντική κυστεοπλαστική προτού αποκλειστεί η επιτυχία μιας ελάχιστα επεμβατικής θεραπείας (π.χ έγχυση με BTX-A).

Οποιοσδήποτε επεμβατικός χειρισμός πρέπει να εξατομικεύεται στην κάθε ασθενή λαμβάνοντας υπόψιν το βαθμό της προκαλούμενης δυσφορίας, την υποκείμενη παθολογία, τη γενική κατάσταση της καθώς και την επιθυμία της ίδιας.

Bladder Muscle Anatomy



Θεραπευτικός αλγόριθμος

Διάγνωση Υπερλειτουργικής Κύστεως

Συμπτωματολογία + παρακλινικός έλεγχος

(Ουροδυναμική μελέτη της κύστεως : ουροροομετρία, κυστεομετρία, ηλεκτρομυογραφία, κυστεοσκόπηση)



Συντηρητική Θεραπεία : Αλλαγή τρόπου ζωής (συμπεριφορική θεραπεία)

Ασκήσεις του σφιγκτήρος της κύστεως

Ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους

Φαρμακευτική παρέμβαση

Επί
υποτροπής
επανάληψη
ή
τροποποίη-
ση



Αποτυχία βελτίωσης

Ελάχιστης Επεμβατικότητας : Διουρηθρική ηλεκτροδιέγερση του εξωστήρα *

Τεχνικές

(περιφερική νευροδιέγερση)

Νευροτροποποίηση του ιερού πλέγματος (κεντρική)

Διακυστική έγχυση φαινόλης στο πυελικό πλέγμα *

Καθετηριασμός της κύστης

Ενδοκυστική έγχυση capsaicin ή resiniferatoxin

Ενδομυϊκή έγχυση τοξίνης της αλλαντίαςης



Αποτυχία βελτίωσης

Χειρουργική Αντιμετώπιση: Μυεκτομή εξωστήρα

Μεγεθυντική ειλεοκυστεοπλαστική κατά clam

Εκτροπή ούρησης

Δημιουργία νεοκύστης

* η χρήση των μεθόδων αυτών έχει εγκαταληφθεί λόγω των σημαντικών επιπλοκών που προκαλούν, της μικρής βελτίωσης που προσέφεραν αλλά κυρίως λόγω της εφαρμογής σύγχρονων επεμβάσεων όπως η έγχυση του Botulinum Toxin A και της Capsaicin.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Πρόκειται ίσως για τις πλέον ελπιδοφόρες μεθόδους όσον αφορά τη θεραπεία της ιδιοπαθούς και νευρογενούς υπερλειτουργικής κύστης που ανθίσταται στη συμπεριφορική και φαρμακευτική αγωγή. Από αυτές η διακυστική έγχυση φαινόλης στο πυελικό πλέγμα δε χρησιμοποιείται πλέον λόγω των σοβαρών επιπλοκών που εμφανίζει περιγράφεται για βιβλιογραφικούς σκοπούς. Οι πλέον σύγχρονες τεχνικές της έγχυσης Botulinum Toxin A και της Capsaicin βρίσκονται πλέον σε φάση έγκρισης εφόσον οι διάφορες μελέτες έδειξαν σαφή βελτίωση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε αυτές.

ΔΙΑΚΥΣΤΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΤΟΥ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΥΓΡΗ ΦΑΙΝΟΛΗ (TRANSVESICAL PHENOL INJECTION OF THE PELVIC PLEXUS Η TVPP)

Αν και η μέθοδος της διακυστικής έγχυσης της φαινόλης διαμέσου του πυελικού πλέγματος πριν από 2,5 περίπου δεκαετίες αποτελούσε μία από τις πρώτες θεραπείες εκλογής ,σήμερα δε χρησιμοποιείται ευρέως και έχει πλέον αντικατασταθεί από νεότερες μεθόδους .Σε αυτό συνέβαλαν οι επιπλοκές που παρουσίαζε η μέθοδος με κυριότερη αυτή της δημιουργίας συριγγίων (κυστεοκολπικά ,κυστεοορθικά και κυστεομητρικά συρίγγια)και τη μη μακροχρόνια ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία .Τα παραπάνω οδήγησαν στην ανακάλυψη νεότερων τεχνικών ,με τις τεχνικές της έγχυσης των vallinoids και της botulinum toxin να κερδίζουν έδαφος ,οι οποίες βρίσκονται ακόμη από διερεύνηση αλλά αποτελούν τις πιο ελπιδοφόρες τεχνικές .

Η λογική της τεχνικής είναι η χημική διακοπή της επικοινωνίας των κλάδων του πυελικού πλέγματος στην ουροδόχο κύστη. Στα θήλεα άτομα τα πυελικά παρασυμπαθητικά γάγγλια εισέρχονται στο υπόγαστρο και ενώνονται με τα υπογάστρια -συμπαθητικά γάγγλια για να δημιουργήσουν το πυελικό πλέγμα .Οι νευρικές ίνες περνώντας για να διανεμηθούν στα ουρογεννητικά όργανα «διατρέχουν» τη προσθιοπλάγια πλευρά του άνω τριτημορίου του κόλπου μαζί με το πλέγμα κάτω από τον πλατύ σύνδεσμο της μήτρας. Σε αυτό το σημείο γίνεται η έγχυση της φαινόλης με τη μέθοδο TVPP. Η θεραπεία της αστάθειας του εξωστήρα μυός και της νευροπαθούς υπεραντανακλαστικότητας του μυός αυτού με TVPP περιγράφηκε για πρ'τη φορά το 1982 από Ewing et al. Αυτοί οι συντάκτες ανέφεραν τα αποτελέσματα σε μελέτη με μία ομάδα ασθενών που περιελάμβανε 7 ασθενείς με αστάθεια εξωστήρα μυός που υποβλήθηκαν σε διακυστική ένεση φαινόλης . Το 69%των ασθενών εμφάνισαν μια υποκειμενική ανταπόκριση και 29% μια αντικειμενική ίαση κατ'όπιν θεραπείας μέσα σε 6 μήνες. Οι Blacford et al έχουν οδηγηθεί σε παρόμοια αποτελέσματα με διακυστικές εγχύσεις φαινόλης σε μια σειρά από 116 γυναίκες, 88 από τις οποίες παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον ένα χρόνο (οι 63 είχαν DI). Τελικά 25 από τις 63 γυναίκες με υπερδραστήριο εξωστήρα είχαν μια συμπτωματική βελτίωση. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν περισσότερο εμφανής στις γυναίκες εκείνες που ήταν άνω των 55 ετών, στις οποίες η ανταπόκριση

έφθανε στο 69%. Από τις 20 αυτές ασθενείς στην ομάδα αυτή των μεγαλύτερων ηλικιακά ασθενών που βελτιώθηκαν, 5 είχαν υποτροπή των συμπτωμάτων 3 με 6 μήνες μετά την έγχυση φαινόλης και 4 ανταποκρίθηκαν στη επανάληψη της έγχυσης. 33 γυναίκες είχαν υποστεί ουροδυναμικές μελέτες παρακολούθησης και αυτό απέδειξε καλή συσχέτιση μεταξύ υποκειμενικής και αντικειμενικής απόκρισης στη θεραπεία.

Τεχνική

Πιθανή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αντιμετωπίζεται με κατάλληλα αντιβιοτικά πριν από το TVPP. Μία προκαταρκτική κυστεοουρηθροσκοπία πραγματοποιείται για να υπολογιστεί η χωρητικότητα κύστης (υπό γενική αναισθησία) και να αποκλειστεί η παρουσία λίθων, κακοήθειας και διάμεσης κυστίτιδας.

Η TVPP πραγματοποιείται με τον ασθενή σε θέση λιθοτομής χρησιμοποιώντας ένα κυστεοσκόπιο ελύτρου με γέφυρα εκτροπής (deflecting bridge ή Albarran Bridge) και ένα τηλεσκόπιο 30 μοίρες. Η ουροδόχος κύστη γεμίζει και μια βελόνη ημιάκαμπτη 35εκ. μαρκαρισμένη ανά διαστήματα των ενός εκ. διαβιβάζεται κατά μήκος του κενού του κυστεοσκοπίου και ενσφηνώνεται μέσα στην πρόθεση («γέφυρα εκτροπής»).(34)

Προσοχή πρέπει να δίνεται στο γεγονός ότι η βελόνα δεν πρέπει να προωθείται μέχρι ο χειρουργός να βεβαιωθεί ότι το κυστεοσκόπιο έχει εισχωρήσει μέσα στην ουροδόχο κύστη. Σε διαφορετική περίπτωση, αν η βελόνα προωθηθεί όταν το κυστεοσκόπιο βρίσκεται στον αυχένα της ουροδόχου κύστης, υπάρχει μία τάση να αποκολληθούν στοιβάδες ουροθηλίου και να παρακωλυθεί η βελόνη στο σημείο αυτό, δημιουργώντας δυσχέρεια στον επεμβατικό χειρισμό. Τα ουρητηρικά στόμια πρέπει να ταυτοποιούνται σε κάθε πλευρά και σε κάθε έγχυση επιλέγεται ένα σημείο στο μέσο της απόστασης μεταξύ του ουρητηρικού στομίου και του αυχένα της κύστης.

Χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό της « γέφυρας εκτροπής» και ανύψωσης του τελικού τμήματος του κυστεοσκοπίου (απαιτείται ο χειρουργό να στέκεται όρθιος) η βελόνη προωθείται διαμέσου του τοιχώματος της κύστης. Όταν η κάνουλα εισέρχεται στο περιπυελικό διάστημα ο χειρουργός αισθάνεται ξαφνική απώλεια της αντίστασης.

10 ml 6 % υγρής φαινόλης εγχύεται σε κάθε πλευρά. Προστατευτικό κάλυμμα πρέπει να χρησιμοποιείται λόγω του κινδύνου να διαφύγει η φαινόλη στο μάτι του χειρουργού .Μετά από 1-2 ml ελέγχουμε για ύπαρξη φυσαλίδας κάτω από το ουροθήλιο και κατόπιν το υπόλοιπο των 10 ml εγχύεται . Τοποθετώντας ένα δάχτυλο στο κόλπο ο χειρουργός «αισθάνεται» την άκρη της βελόνης και ελέγχει με αυτό τον τρόπο ότι είναι στο σωστό μέρος . Μετεγχειρητικός καθετηριασμός δε γίνεται συχνά και οι ασθενείς επιστέφουν σπίτι την πρώτη ή την δεύτερη μετεγχειρητική μέρα.

Συμπέρασμα

Η μέθοδος αυτή άρχεται από 25ετίας και έχει εγκαταληφθεί λόγω της χαμηλής αποτελεσματικότητας της τεχνικής αλλά και του κινδύνου δημιουργίας συριγγίων, γεγονός που αποτελεί τη σπουδαιότερη επιπλοκή της μεθόδου . Σε αυτό συνυγορεί και μία μελέτη που είχε διεξαχθεί στα μέσα της δεκαετίας του 1980, στην οποία 38 ασθενείς και των δύο φύλων είχαν υποβληθεί σε επιλεκτική έγχυση τοπικού αναισθητικού στο ιερό πλέγμα (Dupivacaine) . Σε ασθενείς της ομάδας έγινε

έγχυση φαινόλης. Τα άμεσα αποτελέσματα που πιστοποιήθηκαν σε ουροδυναμικές μελέτες ήταν ικανοποιητικά με 70% επιτυχία. Όμως οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάστημα μεγαλύτερο από 7 μήνες και το ποσοστό μειώθηκε σε 16%. Οπότε, συμπερασματικά οι μελετητές για τους οποίους διενεργήθηκε η έρευνα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μη επεμβατική απονεύρωση της κύστης με φαινόλη ή άλλο αναισθητικό δεν οδηγεί σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Η μέθοδος δε χρησιμοποιείται πλέον καθώς έχει αντικατασταθεί από πρόσφατες νεότερες επεμβατικές τεχνικές, οι οποίες θα αναφερθούν στη συνέχεια.(35)

ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Η χρήση των καθετήρων έχει ευρεία εφαρμογή στην υπερλειτουργική κύστη. Οι καθετήρες παροχετεύουν τα ούρα από την ουροδόχο κύστη και διευκολύνεται έτσι η ποιότητα ζωής των γυναικών που πάσχουν από υπερδραστηριότητα του εξωστήρος μυός. Αν και οι καθετήρες περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1853, χρησιμοποιούνται ήδη από το 1930, σήμερα η ανακάλυψη ολοένα και πιο σύγχρονων τεχνικών και η χρησιμοποίηση πολλών υλικών επιτρέπουν τη μεγάλη ποικιλία στα είδη των καθετήρων και το διαχωρισμό τους σε καθετήρες για βραχυχρόνια χρήση, μέση και μακρά και σε ακόμη πιο εξειδικευμένα είδη. Και τα υλικά τους ακόμη ποικίλουν έτσι ώστε να διατίθενται στο εμπόριο πλαστικοί, latex κ.α. καθετήρες που έχουν ενοχοποιηθεί βέβαια για το ότι συμπαρασύρουν θραύσματα από κατάγματα, στοιχεία από σωματικές επιφάνειες κ. α. Προσπάθειες έχουν γίνει για τη βελτίωση αυτών με τη μετατροπή τους και την επιστροφή της επιφάνειάς τους από σιλικόνη. Επίσης κυκλοφορούν καθετήρες κατασκευασμένοι από συνδυασμό υλικών όπως σιλικόνη, latex, ασήμι και καθετήρες που έχουν επιστρωθεί με υδρογέλη (hydrogel) και οι οποίοι έχουν μειώσει τις νοσοκομειακές λοιμώξεις που προκαλούν οι καθετήρες. Όσον αφορά το μέγεθός τους στις γυναίκες πρέπει να κυμαίνεται από 12 έως 16 Fr και διαθέτουν ένα μικρό μπαλόνι που έχει χωρητικότητα 10 ml που πρέπει να ενσταλάζονται σιγά –σιγά προκειμένου να γεμίσει, σωστά και με ακρίβεια ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα όπως πίεση εξ' υπερπληρώσεως. Για το λόγο αυτό είναι πλέον διαθέσιμοι καθετήρες με μπαλόνι που είναι ήδη πλήρες με νερό. Μερικοί επιμένουν να χρησιμοποιούν μεγάλης διαμέτρου καθετήρες αν και έχει αποδειχθεί ότι οι μεγάλοι καθετήρες είναι δύσκολα ανεκτοί και δύσκολα διαπερατοί.

Επιπλοκές

Η λοίμωξη του ουροποιητικού αποτελεί ίσως τη σημαντικότερη επιπλοκή της χρήσης καθετήρων, κυρίως σε μακροχρόνια χρήση αυτών. Οι περισσότεροι θα αποικιστούν με βακτήρια μέσα σε τρεις ώρες και εξαιτίας της ανθεκτικότητας τα βακτήρια θα παραμείνουν άθικτα για μέρες ώπου να εμφανιστούν συστηματικά συμπτώματα. Ένας λόγος που καθίσταται δύσκολη η αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τη χρήση ουροκαθετήρων είναι η μεγάλη συσσώρευση μικροβίων στην επιφάνεια των καθετήρων. Άλλες επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρήση καθετήρων

είναι η διαρροή ή η δημιουργία κωλύματος στην δίοδο των ούρων ή σπασμός του εξωστήρα. Ο καθετήρας κινδυνεύει επίσης να αποφραχθεί λόγω συσσώρευσης μικροοργανισμών που παράγουν ουρεάση και που μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή αλκαλικών ούρων (ένδειξη) που περιέχουν κρυστάλλους αποφράσσοντας έτσι τους καθετήρες. Η μικρή διάμετρος του καθετήρα ή ύπαρξη λίθου μπορεί να δυσκολέψει τη διέλευση των ούρων και όλα τα παραπάνω δύναται να αποτελούν αιτίες αποτυχίας του καθετήρα κυρίως σε μακροχρόνια χρήση. Η μακροχρόνια χρήση μεγάλης διαμέτρου ουρητήρα μπορεί να ενοχλεί την κύστη και να την ωθήσει να πιέσει τα ούρα να διαφύγουν του ουροκαθετήρα. Η λύση στα παραπάνω είναι η όσο το δυνατόν μείωση της ποσότητας των προσλαμβανομένων υγρών, η πολύ καλή αντισηψία, το τακτικό καθημερινό πλύσιμο των γυναικών και η χρήση καθετήρων όχι για μακρό χρονικό διάστημα.

Άλλα πιο εξειδικευμένα είδη καθετηριασμού

Αξίζει να αναφερθεί επίσης και ο υπερηβικός καθετηριασμός που συνίσταται στην τοποθέτηση καθετήρα υπό γενική αναισθησία στην ουροδόχο κύστη κάτω ακριβώς από την ηβική σύμφυση, η οποία είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδος μετά τις ουρογυναικολογικές επεμβάσεις ή ουρολογικές επεμβατικές εργασίες. Βοηθά στην κένωση της κύστης από υγρά και στην ύπαρξη ενός καθετήρα χωρίς να γίνεται η ίδια επεμβατική μέθοδος κάθε φορά που αυτό απαιτείται. Ευρεία είναι η χρήση της σε γυναίκες με δυσεπίλυτη ακράτεια.

Να σημειωθεί εδώ ότι η χρήση ειδικής σακούλας στην οποία καταλήγει ο καθετήρας έχει μειώσει σημαντικά τα ποσοστά λοίμωξης του ουροποιητικού εφ' όσον έχει δημιουργηθεί «κλειστό σύστημα αποστράγγισης», ώστε τα βακτήρια να ακολουθούν μόνο μία κατιούσα οδό, με σημαντικότερη μείωση της βακτηριουρίας. Υπάρχουν διάφορα μεγέθη ανάλογα με τη χωρητικότητα της κύστης της εκάστοτε γυναίκας. Οι καθετήρες αυτοί που καταλήγουν σε ειδική σακούλα είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε περιπατητικές γυναίκες. Όσον αφορά το κοσμητικό αποτέλεσμα οι βιομηχανίες έχουν να παρουσιάσουν μια μεγάλη ποικιλία μεθόδων ώστε να κρατιέται σταθερά η «σακούλα» κοντά στο πόδι της ασθενούς με αυτοκόλλητα ή ταινίες διαφόρων μεγεθών. Οι σακούλες αυτές λόγω του μικρού τους μεγέθους δεν βοηθούν κατά τη διάρκεια της νύκτας οπότε τοποθετείται και δεύτερη μεγαλύτερη σακούλα ώστε τα ούρα να πέφτουν από τη μικρή στη μεγάλη σακούλα.

Πιο πρόσφατα η κυκλοφορία στο εμπόριο καθετήρων με βαλβίδες που επιτρέπουν την απελευθέρωση των ούρων κάθε 3 με 4 ώρες από τον ίδιο τον ασθενή, έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος.

Τέλος, ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης από τις ίδιες τις ασθενείς με διαλείποντα καθαρισμό χρησιμοποιείται κατά κόρον και έχει ένδειξη σε ασθενείς με υπερδραστήριο εξωστήρα μύ και τους επιτρέπει τη διατήρηση του ελέγχου της ουροδόχου κύστεως (41)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ΜΕΣΩ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ

Εισαγωγή

Την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, ιδιοπαθούς ή νευρογενούς αιτιολογίας, αποτελούν συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων, συμπεριφορικές παρεμβάσεις, ασκήσεις πυελικού εδάφους, τεχνικές βιοαντίδρασης (biofeedback) και διαλείποντες καθετηριασμοί της κύστης.¹⁻⁶ Σε ποσοστό > 50% των ασθενών στους οποίους εφαρμόζονται οι μέθοδοι αυτές, θα παρατηρηθεί σημαντική ανταπόκριση και βελτίωση της κλινικής τους εικόνας. Στους υπόλοιπους θα απαιτηθεί, προκειμένου να απαλλαγούν από τη σημαντική νοσηρότητα που προκαλεί η δυσλειτουργία αυτή, η εφαρμογή άλλων θεραπευτικών μέτρων, που κυμαίνονται από το μόνιμο καθετηριασμό ή τη χρησιμοποίηση απορροφητικών υλικών έως τη διενέργεια σημαντικής επεμβατικότητας και δυνητικής νοσηρότητας χειρουργικών πράξεων, όπως τοποθέτηση τεχνητού σφιγκτήρα, επεμβάσεων αυξητικής κυστεοπλαστικής, καθώς και ορθότοπης ή ετερότοπης εκτροπής των ούρων.^{4,7,8}

Η τεχνολογία του ηλεκτροερεθισμού με τη μορφή της ηλεκτροδιέγερσης επιχειρεί να γεφυρώσει το χάσμα μεταξύ των δυο αυτών θεραπευτικών πόλων και να βελτιώσει την κλινική εικόνα με την κατά το δυνατόν μικρότερη νοσηρότητα και επιβάρυνση της ποιότητας ζωής του ατόμου.

Βασικές αρχές

Η θεραπευτική βάση της ηλεκτροδιέγερσης – ηλεκτροερεθισμού στην ουρογυναικολογία στηρίζεται στην διαβίβαση ηλεκτρικού ρεύματος, με σκοπό την τροποποίηση της λειτουργίας των πυελικών οργάνων ή των σύστοιχων νευρών τους στο πλαίσιο αντιμετώπισης λειτουργικών διαταραχών και των δύο φάσεων του κύκλου της ούρησης (πλήρωση / κένωση κύστης).

Η εφαρμογή αυτή μπορεί να είναι:

- Περιφερική (τελικά όργανα – στόχοι, περιφερικά νεύρα) ή κεντρική (ιερά νεύρα και κυρίως το I₃).

- Στιγμιαία (ολιγόλεπτη), βραχείας διάρκειας (λίγες ώρες ή ημέρες), χρονία (μόνιμη εμφύτευση ηλεκτροδιεγέρτη).

- Με χρήση επιφανειακών (διαδερμικά) ή εμφυτεύσιμων ηλεκτροδίων.^{1,5,9}

Οι στόχοι της ηλεκτροδιέγερσης είναι είτε η άμεση ενεργοποίηση επιθυμητής λειτουργίας, όπως πρόκληση συστολής του γραμμωτού σφιγκτήρα ή του εξωστήρα μυός, ή η έμμεση μεταβολή της αισθητικής ή και της κινητικής νύρωσης των οργάνων του κατώτερου ουροποιητικού, διαδικασία που ορίζεται ως νευροτροποποίηση – νευρομετατροπή.

Η νευροτροποποίηση αποτελεί νευροφυσιολογική διεργασία, κατά την οποία η διέγερση μιας νευρικής οδού διαμορφώνει τη λειτουργία άλλου νευρικού

κυκλώματος μέσω νευροσυναπτικών αλληλεπιδράσεων. Αποτέλεσμα των τροποποιήσεων αυτών είναι η λειτουργική αναπροσαρμογή των εμπλεκόμενων στη δυσλειτουργία νευρωνικών αντανακλαστικών τόξων, η επαναρρύθμιση / εξισορρόπηση του κεντρικού ελέγχου της ούρησης και η τελική εναρμόνιση της λειτουργίας της κυστεοουρηθρικής μονάδας.

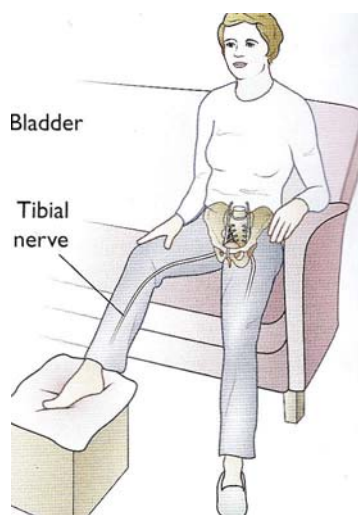
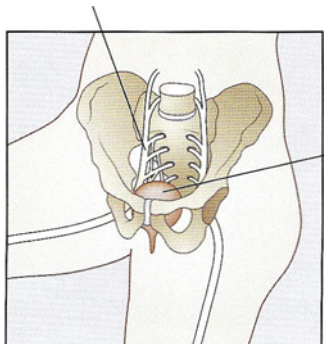
Η περιφερική νευροδιέγερση επιτυγχάνεται με ηλεκτροερεθισμό:

- Του περινέου, του πρωκτού ή του κόλπου με κύριο στόχο την καταστολή της δραστηριότητας του υπογαστρίου νευρικού πλέγματος, μέσω ερεθισμού του έσω αιδοϊκού νεύρου.^{1,5,13}

- Του κοινού περονιαίου ή του οπισθίου κνημιαίου νεύρου είτε με επιφανειακά ηλεκτρόδια είτε με ηλεκτρόδια βελόνες, με τελικό μηχανισμό δράσης τη διέγερση των ιερών νωτιαίων νεύρων.

- Των προσθίων μηριαίων μυών με διαδερμικά ηλεκτρόδια και μηχανισμό δράσης ανάλογο του προηγούμενου.

- Του εξωστήρα μυός της κύστης (διουρηθρικά).¹⁷



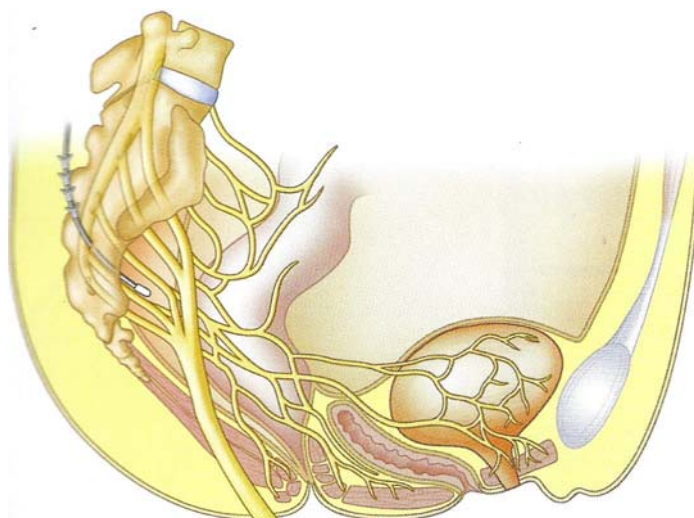
Σχηματική αναπαράσταση της διέγερσης του κνημιαίου νεύρου. Η διαδικασία γίνεται στο χώρο του σπιτιού της ασθενούς ή στο ιατρείο σε συνεδρίες των 30 λεπτών για 12 εβδομάδες. Το ποσοστό επιτυχίας ανέρχεται στο 92% (37% αντικειμενικά ευρήματα όπως ημερολόγια ούρησης και 55% υποκειμενικές αναφορές). Θεραπείες συντήρησης είναι απαραίτητες. Τόσο υποκειμενική όσο και αντικειμενική χειροτέρευση συμβαίνουν όταν γίνεται διακοπή της θεραπείας. Οι θεραπείες συντήρησης συνίστανται 3 φορές την εβδομάδα.

Η κεντρική νευροδιέγερση (Sacral nerve stimulation/neuromodulation) επιτυγχάνεται με συνεχή, χαμηλής έντασης, ηλεκτροερεθισμό των ιερών νωτιαίων νεύρων (κυρίως του I₃) μέσω του οποίου αυξάνεται η αγωγιμότητα των σωματικών προσαγωγών νευραξόνων, που ακολουθείται από κεντρική διαμόρφωση του ερεθίσματος με αποτέλεσμα την εναρμόνιση των νευρωνικών κυκλωμάτων ελέγχου της ούρησης.^{1,3,6,15,18}

Τη νευροφυσιολογική βάση της νευροτροποποίησης αποτελεί η επαγωγή αμοιβαία αλληλοαναιρούμενων επιδράσεων (ευοδωτικές / ανασταλτικές) στη λειτουργία του παρασυμπαθητικού / συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Έτσι η νευροδιέγερση εμφανίζει διττό μηχανισμό δράσης:

- Όταν ο νευροδιεγέρτης βρίσκεται σε κατάσταση “on”, το παρασυμπαθητικό σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) καταστέλλεται, ενώ το συμπαθητικό σκέλος ενεργοποιείται, με αποτέλεσμα τη μείωση της συσταλτικότητας του εξωστήρα μυός και την αύξηση των αντιστάσεων εξόδου της κύστης.

- Όταν ο νευροδιεγέρτης βρίσκεται σε κατάσταση “off”, προκαλείται μέσω μηχανισμού ανάδρασης (rebound) καταστολή του συμπαθητικού και δραστηριοποίηση του παρασυμπαθητικού σκέλους του ΑΝΣ, με αποτέλεσμα της ευόδωσης της συστολικής δραστηριότητας του τοιχώματος της κύστης και τη χαλάρωση του σφιγκτηριακού μηχανισμού – πυελικού εδάφους.^{6,19,20}



Σχηματική αναπαράσταση εμφύτευσης ηλεκτροδίου στον I3.

Ενδείξεις κλινικής εφαρμογής

Θεραπευτικά, η νευροδιέγερση έχει ένδειξη εφαρμογής σε μορφές χρόνιας διαταραχής της λειτουργίας της ούρησης που δεν ανταποκρίνονται σε επίμονες προσπάθειες συντηρητικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως:

- α. Επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων (ιδιοπαθούς ή νευρογενούς αιτιολογίας).
- β. Σύνδρομο συχνουρίας – επιτακτικής ούρησης (ιδιοπαθούς ή νευρογενούς αιτιολογίας)
- γ. Ιδιοπαθής δυσχέρεια ούρησης, μερική ή πλήρης επίσχεση ούρων.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή νευροδιέγερσης στην επιτακτική ακράτεια νευρογενούς αιτιολογίας καθώς και στο σύνδρομο συχνουρίας / επιτακτικής ούρησης είναι οι εξής:

- Ουροδυναμική τεκμηρίωση υπεραντανακλαστικότητας του εξωστήρα.
- Διατήρηση ικανοποιητικής χωρητικότητας της κύστης.
- Διατήρηση σε σημαντικό βαθμό ακεραιής της περιφερικής νεύρωσης των ουροποιητικών οργάνων.^{21,22}

Προεγχειρητικός έλεγχος

Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εμφύτευση νευροδιεγέρτη, υποβάλλονται προεγχειρητικά σε πλήρη ουρολογικό και νευρο-ουρολογικό έλεγχο, που σκοπό έχει:

- Να αποκλείσει την παρουσία άλλων παθολογικών καταστάσεων παρόμοιας συμπτωματολογίας.
- Να ταυτοποιήσει και να ταξινομήσει των υποκείμενη αιτιολογία της δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.
- Να εκτιμήσει τη βαρύτητα της διαταραχής, προκειμένου να υπάρξει μέτρο σύγκρισης με τη μετεγχειρητική κατάσταση.^{6,21}

Φάσεις κλινικής εφαρμογής

Κλινικά η εφαρμογή της νευροδιέγερσης γίνεται σε τρεις αυστηρά αλληλοδιαδόχες και διακριτές φάσεις :

1. διαδερμικός ηλεκτροεντοπισμός της θέσης του καταλληλότερου ιερού νωτιαίου νεύρου (I3) με ηλεκτρόδιο βελόνα (στιγμαία νευροδιέγερση) . Με αυτή τη δοκιμασία – φάση , επιχειρείται εκτίμηση της λειτουργικής ακεραιότητας των ιερών νωτιαίων νεύρων καθώς και πιθανών νευροανατομικών παραλλαγών τους .

2. διαδερμικός ηλεκτροερεθισμός με ηλεκτρόδιο σύρμα για χρονική περίοδο 4-7 ημερών (βραχεία διέγερση) με σκοπό την εκτίμηση κλινικής ανταπόκρισης στην νευροδιέγερση . Σημεία θετικής κλινικής απάντησης και ένδειξη μετάβασης στην επόμενη φάση , αποτελούν τα εξής :

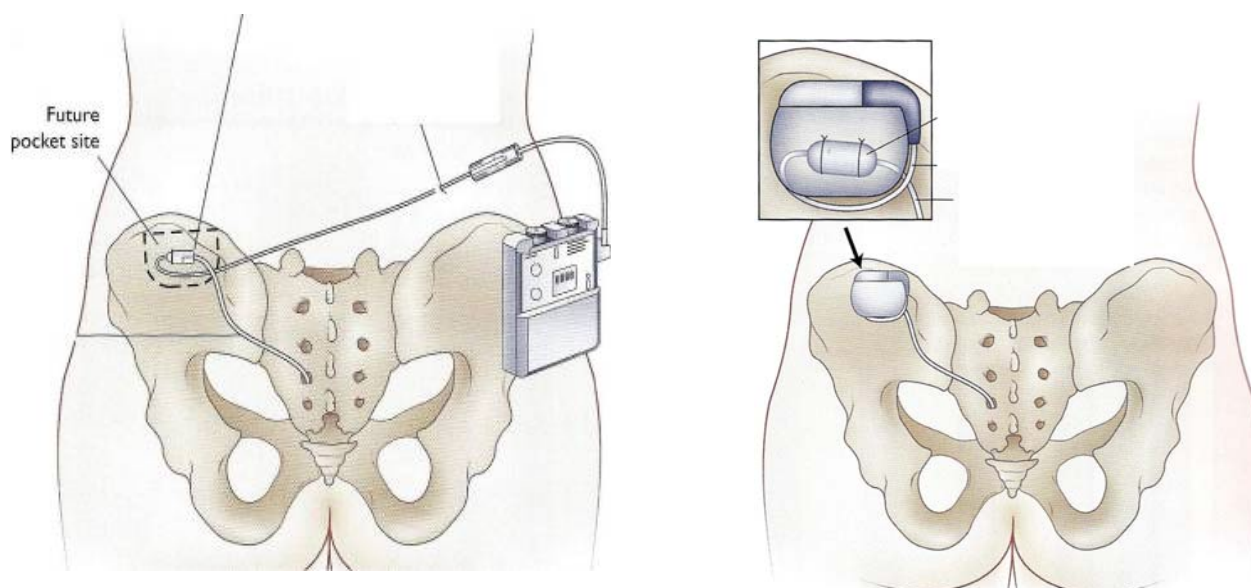
- μείωση της έντασης και της συχνότητας των συμπτωμάτων σε ποσοστό > 50% των περιπτώσεων υπερδραστήριου εξωστήρα και υπερευαίσθητης κύστεως .

- μείωση /περιορισμός του υπολείμματος ούρων μετά από ούρηση σε < 50ml (υποδραστήριοι εξωστήρες / μερική ή πλήρης χρόνια επίσχεση ούρων)

3. μόνιμη εμφύτευση + ενεργοποίηση συστήματος νευροδιέγερσης (χρόνια νευροδιέγερση)^{26,27}

Στοιχεία χειρουργικής τεχνικής.

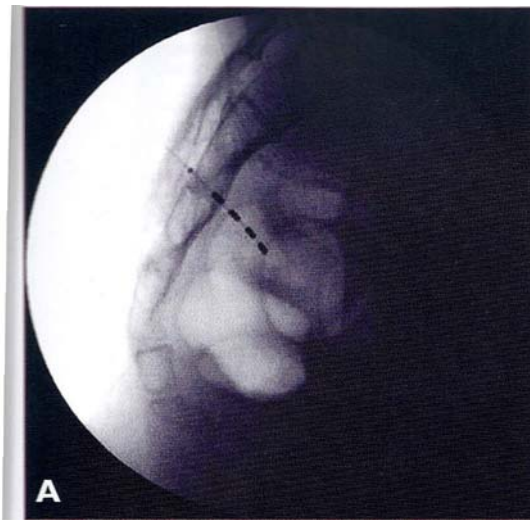
Η εμφύτευση νευροδιεγέρτη αποτελεί μέσης βαρύτητας χειρουργική επέμβαση. Υπό γενική αναισθησία χωρίς μυοχάλαση και με τον ασθενή σε πρηνή θέση, φέρεται κάθετη τομή κατά τη μέση γραμμή του ιερού οστού και διανοίγεται το δέρμα, τα υποκείμενα μόρια και η ιερονωτιαία απονεύρωση. Στη συνέχεια, διενεργείται ηλεκτροενοτοπισμός του I₃ νεύρου άμφω, όπως προαναφέρθηκε, που ακολουθείται από εμφύτευση τετραπολικών ηλεκτροδίων στα κατάλληλα ιερά τρήματα σε επαφή με τα σύστοιχα νεύρα και καθήλωση αυτών στο περίοστεο και την απονεύρωση. Τα άπω άκρα των ηλεκτροδίων αυτών συνδέονται με προεκτάσεις, που στη συνέχεια, μέσω δημιουργούμενης υποδόριας σήραγγας, διεκβάλλονται στο προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα. Στη θέση αυτή δημιουργείται υποδόριος θύλακος, όπου και εμφυτεύεται ο νευροδιεγέρτης. Μετεγχειρητικά ο νευροδιεγέρτης ρυθμίζεται και ενεργοποιείται τηλεμετρικά μέσω του εξωτερικού προγραμματιστή.^{4,6,15,27}



Σχηματική αναπαράσταση εμφύτευσης νευροδιεγέρτη.

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

- χορήγηση αντιβιοτικών προς αποφυγή επιμολύνσεων του χειρουργικού τραύματος
- χορήγηση αναλγητικών επί πόνου
- οδηγίες για την φροντίδα του τραύματος και τακτική παρακολούθηση
- πιθανές μελλοντικές ρυθμίσεις της έντασης των ηλεκτρικών ώσεων από τον ιατρό μέσω χειροκίνητου προγραμματιστή
- ο διεγέρτης λειτουργεί επαρκώς για 5-10 έτη και μπορεί να αντικατασταθεί περίπου 1/3 των ασθενών χρήζουν δεύτερης επέμβασης ρύθμισης ή αντικατάστασης της συσκευής του ηλεκτροδιεγέρτη ή μέρους αυτής .



Ακτινογραφική λήψη (σε οβελιαίο επίπεδο) της βελόνας –ηλεκτρόδιο στον Ι3 σπόνδυλο.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΝΕΥΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Εμφανίζονται κυρίως στη χρόνια νευροδιέγερση. Οι κυριότερες επιπλοκές είναι: ^{1,6,15,29}

A. Σχετιζόμενες με την επέμβαση τοποθέτησης και τη λειτουργία του συστήματος:

- Πόνος στις θέσεις εμφύτευσης (20%)
- Φλεγμονή χειρουργικού τραύματος (7%)
- Μεταβολές εντερικής λειτουργίας (3%)
- Απόρριψη εμφυτεύματος (0,4 %)
- τραυματισμός νεύρου
- αλλαγή ρυθμού καταμηνίου κύκλου

Β. Σχετιζόμενες με το νευροδιεγέρτη και τα παρελκομενά του

- Θραύση – μετατόπιση ηλεκτροδίων (6%)
- Προβλήματα ηλεκτρικής μόνωσης (5%)
- Δυσλειτουργία νευροδιεγέρτη (2%)

Αποτελέσματα

Α. Στην επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων

Σε πολυκεντρική μελέτη η μέση συνολική ανταπόκριση ήταν 80%^{*1,8,30}

Β. Στο σύνδρομο συχνουρίας – επιτακτικής ούρησης

Ως κριτήριο αποτελεσματικότητας τίθεται η αύξηση του όγκου των ούρων που προκαλεί την επιτακτική αίσθηση για ούρηση. Με βάση την παράμετρο αυτή, η μέση θετική ανταπόκριση (αύξηση όγκου ούρησης, μείωση βαθμού επιτακτικότητας και αριθμού ουρήσεων ανά 24ωρο) ανέρχεται στο 88% με διάρκεια έως και 24 μήνες μετά την εμφύτευση του νευροδιεγέρτη.^{1,6,8}

Γ. Στην ιδιοπαθή επίσχεση ούρων

Ως κριτήριο αποτελεσματικότητας τίθεται η εξάλειψη της ανάγκης για χρήση καθετήρα ή και η μείωση του όγκου υπολείμματος ούρων κατά τη διενέργεια διαλειπόντων καθετηριασμών της κύστης. Κατεδείχθη λοιπόν ότι η μέση θετική ανταπόκριση ήταν 71%.^{6,32,33}

Οι πιθανότερες υποθέσεις για την παθοφυσιολογική εξήγηση των αιτιών αποτυχίας της μεθόδου είναι οι παρακάτω:

- Συμπιεστική κάκωση του ιερού νεύρου, που επιφέρει τροφικές αλλοιώσεις και διαταραχή της ηλεκτρικής του αγωγιμότητας.
- Ανάπτυξη ινώδους ιστού μεταξύ του ηλεκτροδίου και του σύστοιχου νεύρου.
- Μετατόπιση ηλεκτροδίου.
- Επαναδραστηριοποίηση παθολογικών νευρωνικών αντανακλαστικών τόξων στο πλαίσιο της φυσιολογικής νευροπλαστικότητας του νευρικού συστήματος.^{6,32,33}

*μέση συνολική ανταπόκριση θεωρείται η βελτίωση της συμπτωματολογίας άνω του 50%

Συμπεράσματα

Η ηλεκτροδιέγερση αποτελεί δραστική εναλλακτική μέθοδο αντιμετώπισης δυσλειτουργιών του κατώτερου ουροποιητικού, που ανθίστανται στις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους, σε σχέση με περισσότερο επιθετικές και επομένως μεγαλύτερης νοσηρότητας χειρουργικές παρεμβάσεις.

Κλινική βελτίωση με σημαντική διάρκεια επιτυγχάνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ενώ εμφανώς καλύτερη ανταπόκριση έχουμε σε περιστατικά όπου η δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού οφείλεται σε υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός της κύστης.

ΕΝΔΟΜΥΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΤΟΞΙΝΗΣ BOTULINUM ΣΤΟΝ ΕΞΩΣΤΗΡΑ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η τοξίνη Botulinum (BTX) είναι μία σύνθετη πρωτεΐνη, που παράγεται από το αναερόβιο βακτηρίδιο *Clostridium botulinum*. Έχουν περιγραφεί τέσσερα στελέχη του κλωστηριδίου και επτά διαφορετικοί αντιγονικοί τύποι νευροτοξίνης A έως G. Και οι επτά έχουν παρόμοια δομή και μοριακό βάρος, αποτελούμενοι από μία βαριά (100kDa) και μία ελαφριά αλυσίδα (50kDa), ενωμένες με δισουλφιδικό δεσμό. Παλαιότερα η τοξίνη ήταν γνωστή μόνο ως αιτία σοβαρής και συχνά θανατηφόρας παράλυσης μετά από κατανάλωση μολυσμένης τροφής, όμως ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που προκαλεί η τοξίνη θεωρήθηκε ότι μπορεί να ανακουφίσει από μυϊκούς σπασμούς οφειλόμενους σε αυξημένη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος. (44) Το 1989 ο ορότυπος A εγκρίθηκε από το FDA για τη θεραπεία του στραβισμού και του βλεφαρόσπασμου και περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι BTX ενέσεις επίσης παρέχουν συμπτωματική ανακούφιση σε μια ποικιλία από άλλες παθήσεις που χαρακτηρίζονται από ακούσιους σπασμούς ορισμένων μυϊκών ομάδων. (45) Πρόσφατα, ξεκίνησε η χρήση της τοξίνης για την αντιμετώπιση διαταραχών της κατώτερης ουροφόρας οδού, χωρίς να έχει εγκριθεί ακόμη για το σκοπό αυτό. Οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται από ασυνέργεια του εξωστήρα και του σφιγκτήρα της κύστης, υπερδραστηριότητα του εξωστήρα της κύστης, νευρογενούς αιτιολογίας (NDO) και ιδιοπαθής (IDO). (44)

Η τοξίνη botulinum δρα αποκλείοντας τη διεργασία απελευθέρωσης Ach στη νευρομυϊκή σύναψη μέσω ενζυμικής απομάκρυνσης δύο αμινοξέων από μία ή περισσότερες πρωτεΐνες συγχώνευσης, όπως η SNAP-25. Οι πρωτεΐνες αυτές βρίσκονται στη μεμβράνη της νευρικής απόληξης και αλληλεπιδρούν με τις κυστιδιακές πρωτεΐνες ευοδώνοντας τη συγχώνευση των μεμβρανών των κυστιδίων με την μεμβράνη της απόληξης. Μετά την έκθεση στην τοξίνη νευρωνικός θάνατος δεν υφίσταται, αλλά δημιουργούνται νέοι άξονες και νέες συνάψεις, γεγονός που

εξηγεί την αποκατάσταση της μυϊκής λειτουργίας που παρατηρείται μετά από αρκετούς μήνες. (44)

Στην ουροδόχο κύστη η BTX-A επιφέρει χάλαση του εξωστήρα της κύστης και πιθανώς επηρεάζει κεντρομόλες αισθητικές ίνες στο ουροθήλιο. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι αυτή η επίδραση στην αισθητική λειτουργία οφείλεται πιθανώς στη δράση της BTX-A σε νευροδιαβιβαστές εκτός της ακετυλοχολίνης. Προκλινικές έρευνες για την αποτελεσματικότητα της BTX-A στη θεραπεία της ημικρανίας ανέδειξαν δράση ανταγωνιστική στους υποδοχείς του άλγους, ανεξάρτητη από το νευρομυϊκό αποκλεισμό, που πιθανώς οφείλεται σε τροποποίηση του γλουταμινικού, του πεπτιδίου P, των εγκεφαλικών και άλλων ουσιών. Η BTX-A χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στο ουροποιητικό, περίπου 20 χρόνια πριν, για τη θεραπεία ασυνέργειας του εξωστήρα και του σφιγτήρα της κύστης σε ασθενείς τραυματισμένους στη σπονδυλική στήλη. Μετά την επιτυχία της θεραπείας η BTX-A χρησιμοποιήθηκε το 1999 για τη θεραπεία της υπερλειτουργικής κύστης, νευρογενούς αιτιολογίας (NDO) και το 2001 για την ιδιοπαθή υπερλειτουργική κύστη (IDO). (46)

Η θεραπεία με BTX-A έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με υπερλειτουργική κύστη νευρικής αιτιολογίας και ιδιοπαθούς των οποίων τα συμπτώματα δεν υφέθηκαν μετά από θεραπεία με αντιχολινεργικά, ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η θεραπεία αυτή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν γνωστοί δημογραφικοί παράγοντες είτε δεδομένα από τον ουροδυναμικό έλεγχο που να καταδεικνύουν ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν στη χορήγηση BTX-A και ποιοί οφελούνται περισσότερο.

Τεχνική

Οι τεχνικές χορήγησης ποικίλλουν, συχνά χορηγείται σε εξωτερική βάση με εύκαμπτο ή άκαμπτο ουροσκόπιο. Η χρήση του εύκαμπτου ουροσκοπίου προτιμάται καθώς μειώνει την ανάγκη για αναισθησία και οι ασθενείς μπορούν να ανεχτούν τις ενέσεις μόνο με τοπική αναισθησία. Πολλές μελέτες έχουν γίνει με γενική αναισθησία στους ασθενείς, καθώς επίσης έχει χρησιμοποιηθεί ραχιαία αναισθησία και νάρκωση. (45)

Στις περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί από 100 έως 300 U BTX-A, εντούτοις η ιδανική δοσολογία δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Στις ασθενείς με νευρογενή υπερλειτουργική κύστη συχνότερα χρησιμοποιούνται 300 U BTX-A, αν και 100 και 200 U ήταν επαρκείς για την αποκατάσταση της εγκράτειας σε αρκετούς ασθενείς, όμως δεν είναι γνωστό αν η διάρκεια δράσης διαφέρει. (45) Στις ασθενείς με ιδιοπαθή υπερλειτουργική κύστη συνήθως χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις από 50 έως 300 U, πιο συχνά 100 ή 200 U. Παρόλο που σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η δόση των 300 U είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή δεν είναι σαφές αν αποτελεί την ιδανική δόση ή αν υψηλότερες δόσεις προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα τουλάχιστον σε κάποιες ασθενείς. (46)

Είναι πιθανό ότι ο αριθμός των σημείων στα όποια εγχέεται, η δοσολογία ανά σημείο καθώς και ο όγκος στον οποίο αραιώνεται η BTX-A επηρεάζουν επίσης την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες της θεραπείας. Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει 300U τοξίνης αραιωμένης σε 30mL φυσιολογικού ορού ενειώμενο σε 30 σημεία (δόση ανά σημείο 10U/mL), όμως υπάρχουν και πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν 10, 20 ή και 40 ενέσεις. Εντούτοις δεν έχει αποσαφηνιστεί αν μειώνοντας τον αριθμό των ενέσεων και αυξάνοντας τη δόση ανά σημείο η διαδικασία γίνεται λιγότερο επίπονη και πιο σύντομη χωρίς να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητά της. Ένα ακόμα ζήτημα που αφορά την τεχνική της θεραπείας είναι αν θα πρέπει να εγχυθεί η τοξίνη στο τρίγωνο. Στις περισσότερες μελέτες δεν έγινε έγχυση τοξίνης στο κυστικό τρίγωνο. (46)

Πλεονεκτήματα

Η BTX-A βελτιώνει τα συμπτώματα της υπερλειτουργικής κύστης από την πρώτη εβδομάδα μετά τη θεραπεία. Στις ασθενείς με νευρογενή υπερλειτουργική κύστη υπήρξε βελτίωση στην επιτακτικότητα, στη συχνότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας και στη νυκτουρία ήδη από τη δεύτερη μέρα μετά τη θεραπεία και στην ακράτεια από την τρίτη ημέρα. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπερλειτουργική κύστη παρατηρείται βελτίωση στην επιτακτικότητα, τη συχνότητα και την εγκράτεια από την τέταρτη ημέρα αλλά δεν παρατηρείται σημαντική βελτίωση της νυκτουρίας. (47) Η διάρκεια του αποτελέσματος είναι στις περισσότερες μελέτες είναι για τις ασθενείς με νευρογενή υπερλειτουργική κύστη μεγαλύτερη ή ίση με 6 μήνες, ενώ για τις ασθενείς με ιδιοπαθή υπερλειτουργική κύστη από 5 έως 7 μήνες. (46)

Επιπλοκές

Γενικά η θεραπεία με BTX-A είναι καλά ανεκτή. Οι συχνότερα συναντούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας είναι η ελαφρά αιματουρία και η λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού που ανταποκρίνεται στα αντιβιοτικά. Ακόμη, οι ενδομυϊκές ενέσεις τοξίνης έχουν σχετιστεί με ατονία του εξωστήρα της κύστης που οδηγεί σε κατακράτηση ούρων που χρήζει διαλείποντος καθετηριασμού. Τέλος, παρατηρήθηκε παροδική μυϊκή αδυναμία. (46,48)

Οι ενέσεις δεν επιφέρουν σημαντικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο ουροθήλιο και υποουροθηλιακά ακόμα και μετά από επαναλαμβανόμενες θεραπείες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντική ίνωση, υπερπλασία είτε δυσπλαστικές αλλοιώσεις μετά τη θεραπεία. (49)

ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ VANILLOIDS (ΚΑΨΑΪΣΙΝΗ, ΡΕΣΙΝΙΦΕΡΑΤΟΞΙΝΗ)

Η μέθοδος αυτή που βασίζεται στη δράση των Vanilloids , δηλαδή της καψαΐσινης και της ρεσινιφερατοξίνης (RTX), στους αντίστοιχους υποδοχείς τους και την περεταίρω δράσης τους στο αντανakλαστικό της ούρησης, διερευνάται μέχρι και σήμερα και θεωρείται ότι θα παίξει πρωταρχικό ρόλο στο μέλλον όσον αφορά στην θεραπεία της υπερλειτουργικής κύστης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ιδέα του νευρικού αποκλεισμού ,στοχεύοντας σε κεντρομόλες νευρικές ίνες που ελέγχουν το αντανakλαστικό της ούρησης ,να έχει κερδίσει την εμπιστοσύνη των ουρολόγων-γυναικολόγων σαν εναλλακτική λύση αντί της χρήσης των τρέχουσων φαρμακευτικών ουσιών.

Το σκεπτικό της θεραπευτικής αυτής λύσης είναι ότι θα ήταν προτιμότερο να εμποδίσουμε το αντανakλαστικό της ούρησης που προκαλεί την υπερλειτουργική κύστη , από το να παρεμποδίσουμε τη συστολή του εξωστήρα μύος . Η ιδέα της θεραπευτικής προσέγγισης μέσω της παρέμβασης στις κεντρομόλες ίνες του αντανakλαστικού της ούρησης πραγματοποιήθηκε όταν οι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της καψαΐσινης (Capsaicin) στους αισθητήριους νευρώνες. Η καψαΐσίνη επιδρά σε ειδικούς υποδοχείς των vanilloids (TRPV-1) που εκφράζονται σε μικρού μέχρι μεγάλου μεγέθους νευρώνες που είναι κυρίως C –τύπου αλλά και Αδ- τύπου. Η παραμικρή έκθεση στην καψαΐσίνη πυροδοτεί αισθητηριακές νευρικές ώσεις (TRPV-1 υποδοχείς). Αυτή η διέγερση ακολουθείται από μία ανερέθιστη περίοδο , που σημαίνει ότι η επαναλαμβανόμενη , μακροχρόνια υψηλής δόσης έκθεση στην καψαΐσίνη απευαισθητοποιεί και καταστρέφει ολόκληρες περιφερικές απολήξεις που παύουν πλέον να ανταποκρίνονται . Με άλλα λόγια , ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο η καψαΐσίνη λειτουργεί είναι μία μακράς διάρκειας αναστρέψιμη καταστολή της λειτουργίας των αισθητήριων νευρών και εξαρτάται από τη δόση και το χρόνο έκθεσης αλλά και από τα συναπτικά διαστήματα .

Η απόδειξη ότι η ανασταλτική επίδραση στα κεντρομόλα (προσαγωγή) νεύρα της ουροδόχου κύστης θα μπορούσε να έχει θεραπευτικά αποτελέσματα στην υπερλειτουργική κύστη κατοχυρώθηκε μέσω της διακυστικής ενστάλλαξης επαναλαμβανομένων μικρών συγκεντρώσεων ή μια εφ' άπαξ δόσης καψαΐσινης .Στο τέλος του 1990 ο Lazzori μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της καψαΐσινης για την αντιμετώπιση της υπερδραστηριότητας του εξωστήρος μύος και ο Petersene et all οργάνωσαν μία συγκριτική πλασματική έρευνα και διαπίστωσαν ότι η διακυστική έγχυση καψαΐσινης δεν ωφέλησε αλλά προκάλεσε αντιδραστικές αλλαγές στο βλεννογόνο της κύστης .Ο Lazzeri κατέληξε ότι :

- Το 12,96% των ασθενών εμφάνισαν ένα αξιοσημείωτο επεισόδιο αυτόνομης ανεπιθύμητης υπερδραστηριότητας
- Το 35,18% παρουσίασαν ρυθμικές συστολές του εξωστήρος μύος προκαλώντας την απώλεια ούρων
- Και τέλος το 96% ανέφεραν ένα αίσθημα καύσους / ενόχλησης / πόνου.

Σε μελέτη του, ο De Seze ανακάλυψε ότι οι παρενέργειες οφείλονταν στην αλκοόλη που χρησιμοποιείται ως μέσο για την ενδοκυστική έγχυση της καψαΐσινης

.Όταν η καψαϊσίνη εγχύονταν σε γλουκιδικό οξύ , η έγχυση ήταν το ίδιο αποτελεσματική αλλά με περισσότερες παρενέργειες. Έχοντας κατά νου το αίσθημα καύσου/θερμότητας/πόνου ή αίσθημα ενόχλησης διαπιστώθηκε ότι το αίσθημα αυτό οφείλονταν στο γεγονός ότι η καψαϊσίνη έχει παρασκευαστεί με βασικά συστατικά χημικά και όχι φαρμακευτικά (φυτικά) .Για το λόγο αυτό οι ειδικοί παρασκευαστές χημικών και φαρμακευτικών ουσιών αντικατέστησαν την καψαϊσίνη με μία φυτικά (φαρμακευτικά) παρασκευασμένη ουσία ,την **ρεσινιφερατοξίνη (resiniferatoxin , RTX)**. Η ρεσινιφερατοξίνη (RTX) , που παρασκευάζεται από ένα είδος κάκτου , είναι ένα ανάλογο της καψαϊσίνης που διαθέτει πολλές από τις ιδιότητες της καψαϊσίνης , με λιγότερες όμως ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτήν.

Ακολούθησαν μεγάλης κλίμακας (placebo) ελεγχόμενες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες που οργανώθηκαν για να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα της RTX στην θεραπεία της υπερλειτουργικής κύστης .Οι έρευνες αυτές συνδυάστηκαν με μελέτες που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα της RTX στη θεραπεία της διάμεσης κυστίτιδας και του άλγους της κύστεως .

Οι προσδοκίες των επιστημόνων για την RTX ήταν ότι θα είχε ικανοποιητικές θεραπευτικές ιδιότητες αλλά με σημαντικά μικρότερο αίσθημα ενόχλησης (αίσθημα πόνου , καύσου) .Οι μελέτες όμως τους διέψευσαν αφού ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που συμμετείχε στην έρευνα δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία , γεγονός που αποδόθηκε στην μείωση της φαρμακευτικής ικανότητας της RTX λόγω της πιθανής ιδιότητας απορρόφησης της από το πλαστικό.

Ακολούθησαν ακόμη περισσότερες έρευνες που είχαν πλέον ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά στη θεραπευτική ικανότητα και αποτελεσματικότητα της RTX , οι οποίες παρότρυναν τους επιστήμονες σε διεξαγωγή συγκριτικών μελετών RTX και placebo σκευασμάτων και τα αποτελέσματα αυτά ήταν απογοητευτικά , αφού δε διαπιστώθηκε σημαντικό όφελος στο πρόβλημα της υπερλειτουργικής κύστης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν εγχύσεις RTX σε σχέση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε αγωγή placebo . (38)

Ενδεικτικά των όσων αναφέρθηκαν για τις θεραπευτικές ιδιότητες και τις παρενέργειες των vanilloids (καψαϊσίνη , RTX) παρατίθενται στο σημείο αυτό τα αποτελέσματα συγκεκριμένων μελετών .

Σε έρευνα του Kuo HC (2003) συγκρίνεται η καυστικότητα της καψαϊσίνης σε σχέση με την RTX με βάση την κλίμακα καυστικότητας γνωστών ειδών pepper* (Scoville scale) που διακρίνονται από συγκεκριμένη καυστικότητα. Πιο αναλυτικά :

- Το Bell pepper έχει τιμή καυστικότητας 1 και αυτό χρησιμοποιείται ως τιμή αναφοράς
- Το Jalapeno pepper έχει καυστικότητα 1000 φορές περισσότερο από την τιμή αναφοράς (Bell pepper)
- Το Thai pepper έχει καυστικότητα 100.000 φορές περισσότερο από την τιμή αναφοράς (Bell pepper) .
- Η καψαϊσίνη έχει καυστικότητα 6.000.000 φορές περισσότερο από την τιμή αναφοράς (Bell pepper) .
- Η RTX έχει καυστικότητα 16.000.000.000 φορές περισσότερο από την τιμή αναφοράς (Bell pepper) .

Συμπερασματικά ,η RTX είναι 2500 φορές πιο καυστική από την καψαϊσίνη αλλά είναι λιγότερο ενοχλητική και προκαλεί λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μη ανεκτά φαινόμενα στην ουροδόχο κύστη .(37)

*είδη pepper = είδη πιπεριάς που προέρχονται από διαφορετικά φυτικά σκευάσματα.

Σύμφωνα με άλλη έρευνα των De Seze EM , Wiart L et all (2004) που διεξήχθη σε 20 άτομα τα οποία έπασχαν από υπερλειτουργία της κύστεως και μυϊκή ασυνέργεια του σφιγκτήρα της κύστης , μελετήθηκαν η αποτελεσματικότητα και οι δράσεις της ρεσινιφερατοξίνης (RTX) σε σχέση με την υπερλειτουργική ουροδόχο κύστη .

Στα άτομα αυτά έγινε έγχυση 30ml από 10 μ mol RTX για 30 λεπτά .

Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν 1 μήνα μετά την έγχυση RTX και διαπιστώθηκαν τα εξής :

- Η ακράτεια και η δυσκολία στην κένωση της κύστης βελτιώθηκαν στο 60% των ασθενών .
- 4 από τους ασθενείς (δηλαδή το 20 %) δεν εμφάνισαν καθόλου απώλεια ούρων και οι 12 (80%) είχαν βελτιώσει σε σημαντικό βαθμό την απώλεια ούρων .
- Η χωρητικότητα της κύστης βελτιώθηκε από 102 σε 230 ml.
- Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην πίεση του σφιγκτήρα .(38)

Τέλος ,σε μια διπλά τυφλή συγκριτική μελέτη , που πραγματοποιήθηκε από τους Van Balken MR , Vervunst G (2006) συγκρίθηκαν τα θεραπευτικά οφέλη και οι δράσεις μεταξύ της καψαϊσίνης και της ρεσινιφερατοξίνης (RTX) σε δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν αντίστοιχα η μεν πρώτη έγχυση καψαϊσίνης ,η δε δεύτερη έγχυση RTX και παρατηρήθηκαν τα εξής(την 30 η ημέρα από την έγχυση):

- Στην ομάδα της καψαϊσίνης η κλινική βελτίωση έφτανε το 70% ενώ στην ομάδα της RTX η κλινική βελτίωση έφτανε το 78%
- Η ουροδυναμική βελτίωση στην μεν πρώτη ομάδα έφτανε το 83% , στη δε δεύτερη το 60%

Μετά από 3 μήνες το όφελος και για τις δύο ομάδες ασθενών αφορούσε τα 2/3 αυτών και δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στις παρενέργειες . (39)

Πρόσφατες κλινικές έρευνες έχουν δείξει ότι το ανασταλτικό σύστημα σισεπτίνη/ορφανίνη(NO) υποδοχέας σισεπτίνης/ ορφανίνης (FQ) θα παίξουν σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση του αντανακλαστικού της ούρησης. Η σισεπτίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα του TRPV-1 ,εκφράζοντας νευρώνες στο περιφερικό σύστημα με ενεργοποίηση μιας ειδικής G- πρωτεΐνης συζευγμένη με τον υποδοχέα που ονομάζεται πεπτίδιο υποδοχέα νοσισεπτίνης-ορφανίνης. Διαπιστώθηκε ότι η ενδοκυστική έγχυση νοσισεπτίνης-ορφανίνης αυξάνει τη χωρητικότητα της κύστης σε μια ορισμένη ομάδα ασθενών που υπέφεραν από υπερδραστηριότητα του εξωστήρος μυός .Η μελέτη αυτή προτείνει ότι οι αγωνιστές των υποδοχέων N/OFQ διαφοροποιούν το αντανακλαστικό της ούρησης στον ανθρώπινο οργανισμό και θα μπορούσε να αποτελέσει την κατάλληλη εναλλακτική επεμβατική θεραπεία της υπερλειτουργίας της κύστης σε σχέση με τα αντιμουςκαρινικά.

Συμπερασματικά η χρήση των εγχύσεων των vanilloids , δηλαδή της καψαϊσίνης και της ρεσινιφερατοξίνης(RTX) και της λειτουργίας τους που βασίζεται στην αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς TRPV-1 και P2X αντίστοιχα, που έχουν ως

αποτέλεσμα την αναστολή του αντανακλαστικού τη σύρσης (37) βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση λόγω των σχετικών **μειονεκτημάτων** που παρουσιάζουν τα οποία συνοψίζονται στα εξής :

Το αίσθημα ενόχλησης-καύσου μετά από χρήση της καψαΐσινης το οποίο αναφέρουν με δυσaréσκεια οι ασθενείς που υποβάλλονται σε έγχυση και η αμφισβητούμενη θεραπευτική ικανότητας της RTX.

Τα **πλεονεκτήματα** βέβαια της μεθόδου τείνουν να αντισταθμίσουν τα κάποια μειονεκτήματά της και έχουν οδηγήσει τους ερευνητές να σκέφτονται την έγχυση των vanilloids ως τη μελλοντική λύση θεραπεία εκλογής όσον αφορά στην υπερλειτουργική λύση και τα οποία συνοψίζονται στα εξής :

Τα αρκετά ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα που φαίνεται να έχει η καψαΐσίνη και η καλή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία μιας και ο αριθμός των εγχύσεων είναι περιορισμένος . (Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι μία έγχυση μπορεί να επαρκεί για τρεις μήνες)(37)

Βιβλιογραφία

1. BRAUN MP, SEIF C, VAN DER HORST C, JUNEMANN KP. Neuromodulation—Sacral, peripheral and central: Current status, indications, results and new developments. *EAU Update Series* 2004, 2:187–194
2. SPINELLI M, MOLHO D, MORGANTI C, GIARDIELLO G. Additional tools for patient selection and outcome evaluation in sacral nerve modulation: Psychometric test evaluation in urinary retention. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:173–182
3. CHANCELLOR MB, LENG W. The mechanism of action of sacral nerve stimulation in the treatment of detrusor overactivity and urinary retention. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:17–28
4. VAN KERREBROECK EV. Neuromodulation-neurostimulation: An introduction. http://www.medtronicmdforum.com/SNSForum/NE_Neuromodulation.shtml
5. WEIN JA. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology*. 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2002:931–1026
6. HOHENFELLNER M, DAHMS SE, MATZEL K, THUROFF JW. Sacral neuromodulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2000, 85(Suppl 3):10–19
7. UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Urinary incontinence in adults: Acute and chronic management. AHCPR Publication No 96–0682. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996

8. HASSOUNA MM, SIEGEL SW, LYCKLAMA A, NIJEHOLT AAB. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: A multicentre study on efficacy and safety. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:159–171
9. ANDERSEN JT, BLAIVAS JG, CARDOZO L, THUROFF J. Lower urinary tract rehabilitation techniques: Seventh report on the standardization of terminology of lower urinary tract function. Appendix 1, part 3. In: Abrams P (ed) *Urodynamics*. 2nd ed. Springer-Verlag, London, 2000:242–254
10. BEMELMANS BHC, MUNDY RM, CRAGGS MD. Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. *Eur Urol* 1999, 36:81–91
11. JONAS U, VAN DEN HOMBERGH U. Complications of sacral nerve stimulation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:183–196
12. TANAGHO EA, SCHMIDT RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol* 1988, 140:1331–1339
13. FALL M, MADERSBACHER TP. Peripheral electrical stimulation. In: Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds) *Urodynamics: Principles, practice, application*. Churchill Livingstone, London, 1994:495–520
14. MCGUIRE EJ, SHI-CHUN Z, HORWINSKI ER. Treatment for motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983, 129:78–84
15. PAYNE CK. Urinary incontinence: Nonsurgical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology*. 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2002:1069–1091
16. OKADA N, IGAWA Y, OGAWA Y, NISHIZAWA O. Transcutaneous electrical stimulation of thigh muscles in the treatment of detrusor overactivity. *Br J Urol* 1998, 81:560–564
17. DECTER RM, SNYDER P, LAUDERMILCH C. Transurethral electrical bladder stimulation: A follow-up report. *J Urol* 1994, 152:812–817
18. DeGROAT WC, KRUSE MN, VIZZARD MA, ARAKI I, ROPPOLO JR. Modification of urinary bladder function after neural injury. In: Seil F (ed) *Advanced Neurology: Neuronal regeneration, reorganization and repair*. Lippincott-Raven, New York, 1997:347–364
19. VAPNEK JM, SCHMIDT RA. Restoration of voiding in chronic urinary retention using the neuroprosthesis. *World J Urol* 1991, 9:142–144
20. SCHULTZ-LAMPEL D, JIANG C, LINDSTROM D, THUROFF JW. Experimental results on mechanisms of action of electrical neuromodulation in chronic urinary retention. *World J Urol* 1998, 16:301–304
21. GRUNEWALD V, HOFNER K. Pretreatment diagnostic evaluation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:69–79
22. SCHEEPENS WA, VAN KERREBROECK PEV. Indications and predictive factors. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:89–97
23. CHARTIER-KASTLER EJ, BOSCH JLHR, PERRIGOT M, CHANCELLOR MO, RICHARD F, DENYS P. Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000, 164:1746–1751
24. TANAGHO E. Neuromodulation in the management of voiding dysfunction in children. *J Urol* 1992, 148:655–657

25. GRUNEWALD V, HOFNER K. Pretreatment diagnostic evaluation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:69–79
26. GERBER M, SWOYER J, TRONNES C. Hardware: Development and function. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:81–88
27. KESSLER TM, MADERSBACHER H, KISS G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: A more reliable patient selection method? *Eur Urol* 2005, 47:660–665
28. SCHMIDT R, DOGGWEILER R, KAULA N. Evoked response monitoring: A way to optimization of chronic S3 stimulation. *J Urol* 1997, 157:80–84
29. JONAS U, VAN DEN HOMMBERGH U. Complications of sacral nerve stimulation: In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:183–196
30. SCHMIDT RA, JONAS U, OLESON K. Clinical results of sacral nerve stimulation: Sacral nerve stimulation for the treatment of refractory urinary urge incontinence. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:141–149
31. Jonas U, Fowler CJ, Gruneland V. Clinical results of sacral nerve stimulation: Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: Results up to 18 months after implantation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:150–158
32. Thon WF, Baskin LS, Jonas U, Tanagho EA, Schmidt RA. Surgical principles of sacral foramen electrode implantation. *World J Urol* 1991, 9:133–137
33. Zvara P, Sah S, Hassouna M. An animal model for the neuromodulation of neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol* 1998, 82:267–271
34. The Unstable Bladder , Robert M. Freemann , Malvern John (1989) κεφάλαιο 13 Surgery for intractable detrusor instability
35. European Urology 1986;12(6):408-12.Muller Sc , Frohneberg D, Schwab ,Thuroff JW
36. Department of Urology(ML) ,Casa di cura Santa Chiara Firenze, and department of Neurology (MS) ,Spinal Unit Ospedale Ca Grande , Niguarda ,Milan ,Italy
37. Kuo HC (2003): effectiveness of intravesical resiniferatoxin in treating detrusor hyperreflexia and external sphincter dyssynergia in patients with chronic spinal cord lesions. *BJU int* 2003
38. De Seze EM Wiart L et all (2004): intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of the detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients
39. Van Balken MR , Vervunst G (2006): prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. *Eur Urol* 2006
40. Ουρολογία Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος (1988)
41. Textbook of Female Urology and Urogynecology ;Linda Cardoso David Staskin
42. <http://el.wikipedia.org>
43. International Urology and Nephrology , 17 ,1985 D. Frank A . Jilling ; Department of Urology ,University of Medical School, Hungary
44. Lazzeri M, Spinelli M. The challenge of overactive bladder therapy: alternative to antimuscarinic agents. *Int Braz J Urol*. 2006;32:620-30
45. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, et al. Botulinum A toxin in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: a consolidated field of application. *BJU International* 2008;102:Supplement 1, 2-6
46. Dmochowski R, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU International* 2007;99:247-262

- 47.**Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, et al. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. Eur Urol 2008;54:181-187
- 48.** Jeffery S, Fynes M, Lee F, et al. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU International 2007;100:1302-1306
- 49.** Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. Eur Urol 2008;53:1245-53

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επιλογή των ασθενών για χειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται με αυστηρότατα κριτήρια ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πιθανές μετεγχειρητικές επιπλοκές ειδικά στην ομάδα των γυναικών που θα μπορούσε να αντιμετωπισθεί με πιο συντηρητική θεραπεία. Οι παράμετροι που πρέπει να εξετάζονται είναι:

- Η ηλικία της ασθενούς (γίνεται αντιληπτό πως γυναίκες σε παιδική, εφηβική και νεαρή ηλικία αντενδύκνυνται στη συντριπτική πλειοψηφία).
- Η γενική κατάσταση (γυναίκες με σοβαρά αναπνευστικά και καρδιολογικά προβλήματα θα πρέπει να αποφεύγεται να χειρουργούνται).
- Ο ουροδυναμικός και ενδοσκοπικός έλεγχος της κύστης (περιπτώσεις οι οποίες εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις ή μειωμένη λειτουργική-ανατομική χωρητικότητα της κύστης εμφανίζουν υψηλά ποσοστά βελτίωσης μετά από χειρουργική αντιμετώπιση και ειδικά μετά από μεγεθυντικές τεχνικές).
- Ο βαθμός της προκαλούμενης δυσφορίας από την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα καθώς και της μειωμένης λειτουργικότητας της ασθενούς απο την επιτακτικού τύπου ακράτεια.
- Το αποτέλεσμα της προηγηθείσης συμπεριφορικής, φαρμακευτικής ή ελάχιστα επεμβατικής θεραπείας (γυναίκες με απουσία σημείων βελτίωσης ή επανειλημμένες υποτροπές θα πρέπει να καθοδηγούνται σε πιο δραστικές τεχνικές).
- Η επιθυμία της ίδιας της ασθενούς (οι επεμβάσεις αυτές και ειδικά οι τεχνικές της εκτροπής της ούρησης εμφανίζουν υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικών ψυχολογικών προβλημάτων ειδικά λόγω της ακρωτηριαστικής προσέγγισης).

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΓΕΘΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Α. ΜΥΕΚΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΕΞΩΣΤΗΡΑ (ΑΥΤΟΜΕΓΕΘΥΝΣΗ ΤΗΣ ΚΥΣΤΗΣ)

Η βάση της θεραπείας αυτής είναι η μερική αφαίρεση του υπερδραστήριου εξωστήρα της ουροδόχου κύστης χωρίς να τεθεί σε κίνδυνο ο υποκείμενος βλεννογόνος. Έχει παρόμοια δράση με την κυστεοπλαστική κατά clam μειώνοντας την πίεση πλήρωσης και αυξάνοντας τη χωρητικότητα της κύστης. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η χαμηλή της επεμβατικότητα καθώς δεν διανοίγεται

το περιτόναιο και δεν απαιτείται κάλυψη του κενού που δημιουργείται από την τομή με εντερικό ιστό. Συνεπώς εμφανίζει ελάχιστες επιπλοκές και επιτρέπει τη μεταγενέστερη χρήση της εντεροκυστεοπλαστικής αν χρειαστεί αργότερα πιο επεμβατικός χειρισμός.

Ενδείξεις και Αντενδείξεις

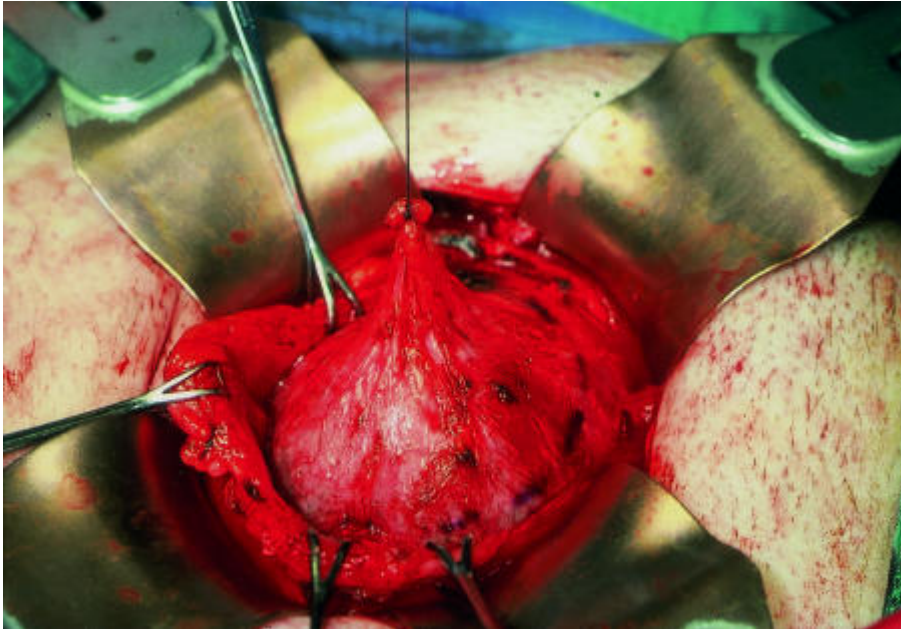
Οι ενδείξεις χρησιμοποίησης της μεθόδου αυτής είναι η επίμονη υπερδραστηριότητα του εξωστήρα που είναι ανθεκτική στη συντηρητική θεραπεία και επιπλέον δεν ανταποκρίνεται στην έγχυση Botulinum Toxin A, Capsaicin ή RTX.

Αντίθετα επειδή απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα για την επανάκτηση της λειτουργικότητας της κύστης η μέθοδος αντενδείκνυται σε περιπτώσεις που η γενική κατάσταση του ασθενούς δεν το επιτρέπει. Ακόμη αντένδειξη αποτελούν οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο μυϊκό χιτώνα της κύστης που προκαλούν μείωση της κυστικής χωρητικότητας.

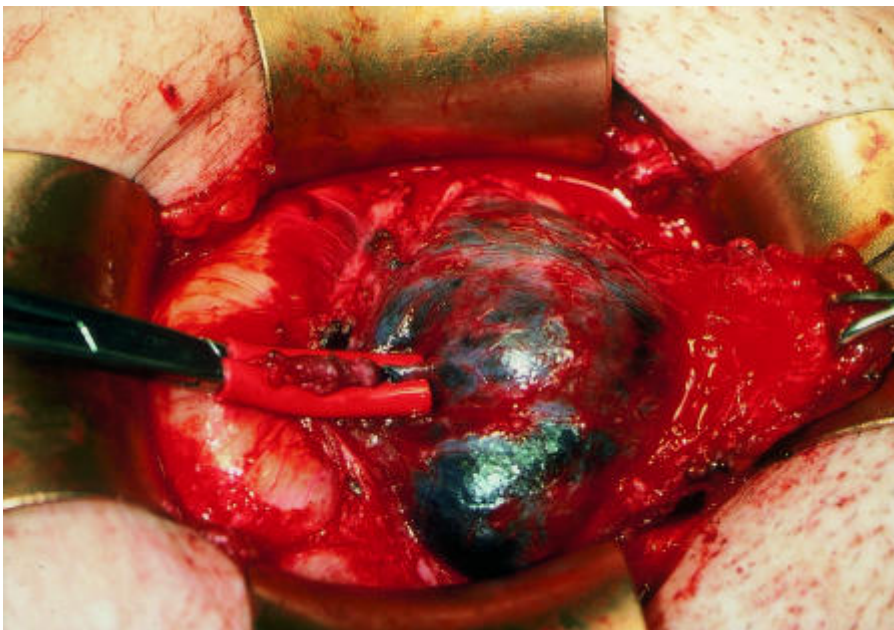
Τεχνική

Το πρόσθιο τοίχωμα και ο θόλος της κύστης προσεγγίζονται και το περιτόναιο απελευθερώνεται από την κύστη μέχρι το μέσο του οπίσθιου τοιχώματος. Η κύστη πληρώνεται με 200 ml NaCl 0,9% και στη συνέχεια εκτέμνεται ένα κυκλικό τμήμα του εξωστήρα με ακτίνα περίπου 4 cm γύρω από τον ουραχό. Έτσι εξασθενούνται οι συσπάσεις του μυός. Ο βλεννογόνος μένει ανέπαφος. Το εκκόλπωμα που δημιουργείται μ' αυτόν τον τρόπο θα μειώσει την πίεση πλήρωσης και θα αυξήσει τη χωρητικότητα της κύστης μετά από μια περίοδο 1-2 ετών. Απαιτείται συνήθως παραμονή 10 ημερών στο νοσοκομείο. Μετά την εκτομή του μυός χρειάζεται η ενσωμάτωση ενός καθετήρα γιατί ο ασθενής δεν είναι σε θέση να αδειάσει πλήρως την κύστη του. Ο καθετήρας αυτός αφήνεται για 2 μέρες όταν δεν διατηρηθεί ο βλεννογόνος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Αν όμως συμβεί διάτρηση ο ενσωματωμένος καθετήρας τοποθετείται για 2 περίπου εβδομάδες και συμπιέζεται κατά διαστήματα για 3-4 ημέρες ασκώντας ένα μικρό φορτίο στο δημιουργηθέν εκκόλπωμα. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών προηγηθείσα ένεση με τοξίνη της αλλαντίασης για να επιταχυνθεί η διαδικασία της επανάκτησης της λειτουργικότητας της κύστης έχει εμφανίσει πρόσφατα μερική επιτυχία.

1.



2.



Εικόνα 1. Μυεκτομή του εξωστήρος. Το υπόλλειμα του ουραχού έχει απολινωθεί, οι εξωπεριτοναϊκοί ιστοί συγκρατούνται με 4 λαβίδες Babcock και σημαίνεται ένα τμήμα 10 cm. του εξωστήρα.

Εικόνα 2. Η ειδική λαστιχένια λαβίδα απολίνωσης συγκρατεί τους εξωπεριτοναϊκούς ιστούς καθώς μία λαβίδα Babcock συγκρατεί τον εξωστήρα μυ, ο οποίος έχει αποκολληθεί από το υποκείμενο ουροθήλιο. Το ουροθήλιο και η αιματική του παροχή φαίνονται μπλε λόγω της έγχυσης κυανού του μεθυλενίου στην κύστη.

Επιπλοκές

Η μυεκτομή του εξωστήρα παρουσιάζει ελάχιστες επιπλοκές όπως για παράδειγμα η εμφάνιση ουρολοίμωξης. Αντίθετα αποφεύγονται επιπλοκές της εντεροκυστεοπλαστικής όπως οι μεταβολικές διαταραχές και ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου αφού δεν διανοίγεται το περιτόναιο και δεν καλύπτεται το κενό της τομής με εντερικό ιστό.

Συμπέρασμα

Η μυεκτομή του εξωστήρα είναι μια ασφαλής, επιτυχημένη μέθοδος μεγέθυνσης της κύστης με τις περισσότερες κλινικές ενδείξεις και δεν εμποδίζει τη μεταγενέστερη διενέργεια εντεροκυστεοπλαστικής. Η εντεροκυστεοπλαστική έχει μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας αλλά και μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης άμεσων και απώτερων μετεγχειρητικών επιπλοκών γι' αυτό η λιγότερο επεμβατική μέθοδος της μυεκτομής θα πρέπει να προτιμάται όπου είναι εφικτή. (1, 2, 18)

B. ΜΕΓΕΘΥΝΤΙΚΗ ΕΙΛΕΟΚΥΣΤΕΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑ CLAM

Η μεγεθυντική κυστεοπλαστική είναι μια χειρουργική τεχνική όπου ένα τμήμα εντέρου απομονώνεται και αναστομώνεται στη διχοτομημένη κύστη. Αυτή η μέθοδος αυξάνει τη χωρητικότητα της κύστης και μειώνει τις ενδοκυστικές πιέσεις που προκαλούνται από τις ασταθείς συσπάσεις του εξωστήρα

Η εντεροκυστεοπλαστική πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1912 από τον Lemoine ο οποίος ανέφερε για πρώτη φορά τη χρήση σιγμοειδούς για να μεγεθύνει την ουροδόχο κύστη. Ο Couvelaire εισήγαγε το τυφλό σαν ένα εναλλακτικό τμήμα για τη μεγέθυνση της κύστης το 1950 και αυτή η συνεισφορά του ακολουθήθηκε από τον Goodwin et al το 1959 ο οποίος περιέγραψε τη χρήση του ειλεού για τον ίδιο σκοπό.

Ο Bramble το 1982 ανέφερε τις πρώτες σειρές ασθενών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της μεγεθυντικής κυστεοπλαστικής κατά Clam αντιμετωπίζοντας 15 ασθενείς από τους οποίους οι 12 είχαν αντικειμενικές ενδείξεις αστάθειας εξωστήρα. Η συντριπτική πλειοψηφία είχε ικανοποιητικό αποτέλεσμα με μια αύξηση στη μέση λειτουργική χωρητικότητα της κύστης από 230 σε 554 ml. Παρόμοια ικανοποιητική εμπειρία με την τεχνική clam ανέφεραν οι Mandy και Stefenson το 1985 χρησιμοποιώντας ειλεό αντί για κόλον σαν εμβάλωμα.

Σήμερα η ειλεοκυστεοπλαστική είναι η πιο συχνή και πρακτική μέθοδος μεγέθυνσης της κύστης που δεν λειτουργεί ικανοποιητικά, όπως σε περιπτώσεις νευρογενούς κύστης λόγω τραύματος ή συγγενών διαταραχών της ΣΣ και σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του εξωστήρα από εκτροφή ή τραύμα. (3, 4, 7)

Ενδείξεις (4)

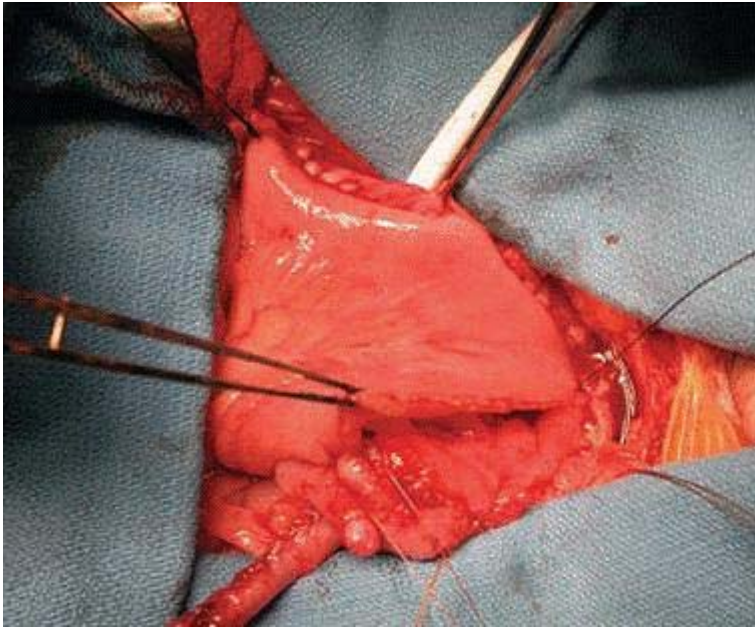
Ο Khastgir et al (2003) περιέγραψαν αποτελεσματικές μετρήσεις για τη μεγεθυντική κυστεοπλαστική, οι οποίες περιείχαν κλινικά αποτελέσματα (μέγιστη πίεση εξωστήρα και κυστική χωρητικότητα) καθώς και ποσοτικό προσδιορισμό των συμπτωμάτων των ασθενών (π.χ. αριθμός επεισοδίων επιτακτικής ακράτειας). Άλλη μελέτη περιελάμβανε ερωτηματολόγια που κατέγραφαν τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των γυναικών καθώς και την αξιολόγηση των επιπλοκών μετά από την εγχείρηση.

Η μεγεθυντική κυστεοπλαστική πραγματοποιείται όταν το μέγεθος της κύστης ή η ενδοκυστική πίεση είναι ανεπαρκής για να προστατεύσει τις ανώτερες ουροφόρους οδούς ή να παρέχει εγκράτεια ούρων. Τα σημεία και συμπτώματα της σοβαρής κυστικής δυσλειτουργίας ποικίλουν από ασυμπτωματικούς ασθενείς, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, κοιλιακό άλγος, επιτακτική ακράτεια ως και την εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι χειρουργοί θα πρέπει να στρέφονται σε μεγέθυνση της κύστης μόνο όταν η μέγιστη δυνατή συντηρητική θεραπεία αποτύχει (π.χ αλλαγές του τρόπου ζωής, ασκήσεις Kegel, αντιχολινεργικά), πράγμα το οποίο συμβαίνει σε μικρό μόνο ποσοστό ασθενών. Υποψήφιος για χειρουργική επέμβαση είναι οι ασθενείς με υπερδραστικότητα του εξωστήρα με έπειξη που συνδυάζεται με μειωμένη λειτουργική χωρητικότητα της κύστης και αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις. Επίσης η μεγεθυντική κατά Clam ειλεοκυστεοπλαστική ενδείκνυται σαν λύση σε γυναίκες με αστάθεια που δεν ανταποκρίθηκαν είτε στη θεραπεία ηλεκτροδιέγερσης, είτε στη νευροτροποποίηση του ιερού πλέγματος ή τέλος στην προσφάτως χρησιμοποιούμενη τεχνική της ενέσιμης τοξίνης της αλλαντίασης (Botox) . Βασική προϋπόθεση εξακολουθεί να παραμένει η κακή ποιότητα ζωής των ασθενών σε τέτοιο βαθμό που να μειώνει την ίδια τη λειτουργικότητα τους.



Α) Λήψη του ειλικού εμβλώματος σε σχήμα U. (Το κωνοειδές κανάλι που δημιουργείται στον ειλέο βρίσκεται ακριβώς κάτω από το εμβάλωμα.).



(B) Το ειλικό εμφάλωμα ράβεται στην ουροδόχο κύστη.

Τεχνική (3, 5, 10)

Οι ασθενείς εισάγονται 4 μέρες πριν την επέμβαση για την πλήρη μηχανική και αντιβιοτική προετοιμασία του εντέρου. Γίνεται μια προκαταρκτική κυστεοσκόπηση και ο ασθενής τοποθετείται ύπτια.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του ειλεού σε σχέση με άλλα τμήματα του εντέρου είναι ότι παράγει λιγότερη βλέννη και έχει μεγάλη και εύκολα μετακινήσιμη αιματική παροχή. Επιλέγεται τμήμα ειλεού τουλάχιστον 20 cm κοντά στην ειλεοτυφλική βαλβίδα για τη διατήρηση της πρόσληψης βιταμίνης B12 και του μεταβολισμού των χολικών αλάτων. Τυπικά κόβεται 15 έως 25 cm ειλεού.

Προτού γίνει οποιαδήποτε τομή στο έντερο ή το μεσεντέριο το προτεινόμενο τμήμα του ειλεού τοποθετείται δίπλα στην κύστη στη θέση που θα χρησιμοποιηθεί ως εμφάλωμα για να διασφαλίσουμε ότι το μεσεντέριο είναι αρκετά μακρύ. Μόλις απομονωθεί το τμήμα του ειλεού καθαρίζεται με αντιβιοτικό διάλυμα για να

ξεπλυθούν τα εντερικά υπολείμματα. Το έντερο ανοίγεται κατά μήκος του αντιμεσεντερικού του χείλους χρησιμοποιώντας διαθερμία για να αποφύγουμε την αιμορραγία.

Η κύστη διαιρείται σχεδόν πλήρως κατά το μετωπιαίο επίπεδο. Η γραμμή της διατομής φέρεται προς τα κάτω μέχρι 1 έως 2 cm από τον κυστικό αυχένα και μπροστά από τα ουρητηρικά στόμια. Στη συνέχεια το παραλληλόγραμμο που έχει δημιουργηθεί από τη διάνοιξη του ειλεού κατά μήκος του αντιμεσεντερικού του χείλους ράβεται σαν εμφάλωμα στη διανοιγμένη ουροδόχο κύστη. Η αναστόμωση γίνεται με απορροφήσιμα ράμματα αρχίζοντας από το οπίσθιο όριο με δύο ράμματα και συνεχίζοντας κατά μήκος κάθε πλευράς μέχρι το πρόσθιο τοίχωμα.

Μετά το κλείσιμο της μεγέθυνσης η κύστη πληρούται με νερό ή άλλο υγρό και οποιαδήποτε σημαντική διαρροή αποκαθίσταται με διακοπτόμενα ράμματα. Δεν

επιχειρούμε να κάνουμε την αναστόμωση τελείως στεγανή για να αποφύγουμε τη βλάβη της αιματικής παροχής στην αναστόμωση.

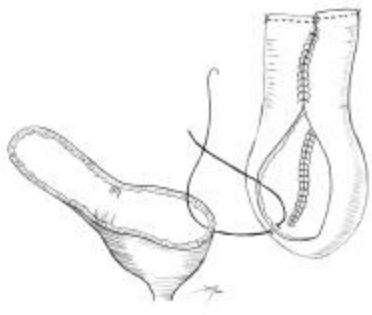
Ένας καθετήρας τοποθετείται διαμέσου του πρόσθιου τοιχώματος της κύστης και το τραύμα κλείνει κατά μήκος του σωλήνα παροχέτευσης του οπισθοηβικού χώρου. Ο υπερηβικός καθετήρας κλείνεται την 8η μετεγχειριστική μέρα για να δοκιμαστεί η ικανότητα αποβολής ούρων και αφαιρείται όταν επιτευχθεί ικανοποιητική αποβολή ούρων βασιζόμενη στη μέτρηση των αποβαλλόμενων και των υπολλειπόμενων ούρων.



Εικόνα 1. Μεγεθυντική κυστεοπλαστική. Απομόνωση του τμήματος του ειλεού που προορίζεται για τη μεγέθυνση και αποκατάσταση της εντερικής συνέχειας. Συμπλησίαση των χειλέων του τμήματος με ράμμα και διάνοιξη της αντιμεσεντερικής επιφάνειας.



Εικόνα 2. Αναδίπλωση του τμήματος του ειλεού που προορίζεται για τη μεγεθυντική ειλεοκυστεοπλαστική και συρραφή. Έτσι αποπλάτυνεται το εμβάλωμα, μειώνεται η περισταλτικότητα του εντέρου καθώς και μεγιστοποιείται η ικανότητα του ειλικού τμήματος να συμμετάσχει στην αποθήκευση των ούρων.



Εικόνα 3. Μεγεθυντική ειλεοκυστεοπλαστική. Αναστόμωση του μεγεθυντικού ειλεικού τμήματος στην προετοιμασμένη κύστη. Επιχειρείται πλατιά αναστόμωση για να διασφαλιστεί ότι η μεγέθυνση είναι σφαιρική. Αν δε γίνει αυτό σωστά τότε το εμφύλωμα θα είναι ιδιαίτερα επιρρεπές σε επιπλοκές.

Επιπλοκές (6, 8, 9, 11)

- Παραγωγή βλέννας από τον εντερικό βλεννογόνο. Αυξημένη παραγωγή βλέννας οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ουρολοιμώξεων και ουρολιθίασης. Με βάση έρευνες (Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. 2002) ο κίνδυνος ανάπτυξης λίθου μέσα σε μια διαιτία αυξάνει κατά 30 %. Απόφραξη του καθετήρα από τη βλέννα σε συνδυασμό με ελλειπτική την αίσθηση πλήρωσης της κύστης μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της τελευταίας.

- Διαταραχές θρέψης. Εκτομή του ειλεού οδηγεί σε διαταραχές απορρόφησης βιταμίνης B12, λιπαρών οξέων και χολικών αλάτων. Πιστεύεται ότι η εκτομή τμήματος του ειλεού μικρότερου από 45 cm δε συνοδεύεται από διαταραχές απορρόφησης. Σπανιότερα εμφανίζονται ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (μεταβολική οξέωση).

- Καρκινογένεση. Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της επέμβασης και της εμφάνισης του όγκου είναι περί τα 20 έτη. Ο συχνότερος τύπος καρκινώματος είναι το αδενοκαρκίνωμα και ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τύπος κυστεοπλαστικής είναι το εμφύλωμα από ειλέο. Οι νιτροζαμίνες που πρέχονται από τη μετατροπή των νιτρικών σε νιτρώδη με τη βοήθεια των gram(-) βακτηριδίων και συνδέονται με τις αμίνες των ούρων έχουν ενοχοποιηθεί για την καρκινογένεση, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να τεκμηριωθεί η ενοχή τους.

- Μετεγχειρητικά οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κυστεοπλαστική μπορεί να εμφανίσουν νέα συμπτώματα ή επιμονή των παλαιών (συχνουρία, ακράτεια, δυσουρία). Συνήθως οι μετεγχειρητικές διαταραχές της ούρησης οφείλονται σε αυξημένο περισταλτισμό του εντέρου που έχει χρησιμοποιηθεί στην κυστεοπλαστική.

-Τέλος η μετεγχειρητική αδυναμία της ουροδόχου κύστης να αυξήσει τις ενδοκυστικές πιέσεις οδηγεί σε δυσκολία στην ούρηση και σε επίσχεση των ούρων. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να αντιμετωπισθεί με την εκμάθηση της ασθενούς σε ένα διαλείποντα αυτο-καθετηριασμό.

Συμπέρασμα (9, 10, 13)

Οι μεγεθυντικές επεμβάσεις στην ουροδόχο κύστη εμφανίζουν απτά αποτελέσματα βελτίωσης της συμπτωματολογίας (ποσοστά άνω του 50 % πλήρους ανταπόκρισης στην τετραετία). Οι Herschorn and Hewitt (2000), σε μια μακρόχρονη

έρευνά τους, η οποία περιελάμβανε τεκμηριωμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ανέφεραν 59 ασθενείς με επιτακτική ακράτεια που μετά από μεγεθυντική κυστεοπλαστική εμφάνισαν πλήρη εγκράτεια (67%), βελτιωμένη κυστική χωρητικότητα (μέση τιμή 523ml, αύξηση από 220ml), βελτιωμένη προσαρμοστικότητα και συμμόρφωση της κύστης (τελικές πιέσεις αποθήκευσης 15.8 cm H₂O, μείωση από 48 cm H₂O).

Η βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από την κατά Clam ειλεοκυστεοπλαστική είναι αποτέλεσμα της αυξημένης χωρητικότητας και καλύτερης λειτουργικότητας της κύστης και χαμηλότερων πιέσεων πλήρωσης. Όταν δεν επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα πρέπει να εξετάζεται η λύση της ορθότοπης ή ετερότοπης νεοκύστης.

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΟΡΘΟΤΟΠΗΣ Ή ΕΤΕΡΟΤΟΠΗΣ ΝΕΟΚΥΣΤΗΣ

Αν η συντηρητική και η χειρουργική θεραπεία αποτύχουν , αναφέρεται από μικρή μερίδα επιστημόνων ως έσχατη λύση και ο σχηματισμός νεοκύστης , που συνίσταται στην αφαίρεση της ουροδόχου κύστης και στη δημιουργία εγκρατούς ορθότοπης ή ετερότοπης νεοκύστης .Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι οι ορθότοπες κύστες μπορούν να δημιουργηθούν με χρήση λεπτού εντέρου όπως ελεοκύστη Camey , ειλεοκύστη S , ειλεοκύστη Melchior , Hautmann , Studer ή με χρήση παχέος εντέρου ή με χρήση στομάχου .

Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η απουσία των ψυχολογικών προβλημάτων που προκαλεί ο ασταθής εξωστήρας καθώς και η εγκράτεια των ούρων κατά τη διάρκεια της ημέρας (στη πλειονότητα των ασθενών). Για το λόγο αυτό η συγκεκριμένη τεχνική επιλέγεται σε περιπτώσεις που καμία άλλη μέθοδος δεν επιφέρει κάποιο ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα και ιδίως σε γυναίκες που πάσχουν από υπερλειτουργία της ουροδόχου κύστης με όλα τα συνοδά ψυχολογικά προβλήματα λόγω της κακής ποιότητας ζωής και της δυσκολίας να ανταπεξέλθουν στην απλή καθημερινότητα . Βέβαια η δημιουργία νεοκύστης δεν έχει ευρεία εφαρμογή και χρησιμοποιείται σπανιότατα κυρίως λαμβάνοντας υπ όψιν μάλιστα και τα **μειονεκτήματα** της μεθόδου που συνοψίζονται στα εξής: Διαταραχές της θρέψης (εφ' όσον τμήμα του εντέρου χρησιμοποιείται για το σχηματισμό της νεοκύστης) , μεταβολικές διαταραχές , παραγωγή βλέννας με ακόλουθη ανάπτυξη ουρολοιμώξεων και αποφρακτικών φαινομένων και τέλος την κυριότερη ίσως επιπλοκή της αυτή της καρκινογένεσης . (14)

ΕΚΤΡΟΠΗ ΟΥΡΗΣΗΣ (Urinary Diversion)

Σε μερικούς ασθενείς η ουροδόχος κύστη έχει συσπασθεί εντόνως ως επακόλουθο της μακροχρόνιας σοβαρής υπερδραστηριότητας του εξωστήρος μυός . Σε αυτές τις περιπτώσεις ,η φαρμακευτική θεραπεία και η συμπεριφορική αντίστοιχα έχουν μικρό αν όχι καθόλου όφελος και η κυστεοπλαστική κρίνεται ακατάλληλη και τεχνικά δύσκολη .Η μόνη ανακούφιση για το δυσεπίλυτο πρόβλημα της υπερδραστηριότητας του εξωστήρος μυός φαίνεται να είναι η εκτροπή της ουροφόρου οδού .(15)

Έχουν περιγραφεί 4 τρόποι με τους οποίους μπορεί να επιτευχθεί η εκτροπή της ουροφόρου οδού . Είναι οι εξής :

- Μπορεί να επιτευχθεί εκτροπή του ουροποιητικού συστήματος σε ένα τμήμα του ειλεού (ileal conduit urinary diversion ή Bricker ileal conduit από τον εμπνευστή της μεθόδου Eugene M. Bricker) .Στην τεχνική αυτή οι ουρητήρες αποτέμνονται χειρουργικά από την κύστη και δημιουργείται μία εντερική αναστόμωση ώστε να καταλήγουν τα ούρα σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του ειλεού . Το τέλος του ειλεού φέρεται στη συνέχεια μέσω ενός ανοίγματος (ενός στομίου)στο κοιλιακό τοίχωμα .Τα ούρα συλλέγονται σε μία σακούλα που προσαρμόζεται στο εξωτερικό του σώματος του ασθενούς πάνω στο στόμιο .Η σακούλα πρέπει να αδειάζει σταδιακά από ούρα και μία φορά την εβδομάδα περίπου να αντικαθίσταται .
- Ένας άλλος τρόπος εκτροπής είναι η ουρητηροστομία που καταλήγει στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα του ασθενούς .
- Μία τρίτη μέθοδο εκτροπής αποτελεί η ουρητηροκολοστομία κατά την οποία οι ουρητήρες αποκόπτονται από την ουροδόχο κύστη και συνδέονται με το κόλον του ασθενούς .Βασική επιπλοκή παραμένει ο αυξημένος σχετικός κίνδυνος των ασθενών που υποβλήθηκαν στην επέμβαση αυτή για καρκίνο του παχέος εντέρου.(16)
- Τέταρτος και τελευταίος τύπος εκτροπής του ουροποιητικού συστήματος είναι η δημιουργία νεοκύστης με αποτέλεσμα να δημιουργείται ετερότοπη νεοκύστη με 20 -24 cm τυφλού μαζί με 15 - 18 cm τελικού ειλεού .Η μέθοδος ονομάζεται Indiana pouch. Το τυφλό αποσωληνοποιείται περίπου κατά τα $\frac{3}{4}$ του μήκους του . Οι ουρητήρες αναστομώνονται κατά την οπίσθια κολική ταινία νε τη νεοκύστη .ο εγκρατής μηχανισμός επιτυγχάνεται με την πτύχωση (αναδίπλωση) του τελικού ειλεού . Η χωρητικότητα της νεοκύστης είναι 580 ml.93% είναι εγκρατές κατά τη διάρκεια της ημέρας και 76% κατά τη διάρκεια της νύχτας. (14)

Πλεονεκτήματα

Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής είναι ότι δεν είναι δύσκολη εκτέλεσή της .Επίσης η νεοκύστη , ο αντιπαλινδρομικός μηχανισμός και ο εγκρατής μηχανισμός είναι αξιόπιστοι και δεν απαιτείται πολύς χρόνος εκμάθησης της τεχνικής και τέλος ο καθετηριασμός είναι ευκολός λόγω απουσίας στομίου από εγκολεασμένο έντερο .(14)

Μειονεκτήματα- επιπλοκές

Τα μειονεκτήματα αναφέρονται κυρίως στην ουρητηροστομία που είναι ο πιο διαδεδομένος τρόπος εκτροπής των ουροφόρων οδών . Η ουρητηροστομία είναι από τις λιγότερο τραυματικές μεθόδους αλλά εξ' αιτίας των επιπλοκών που εμφανίζει η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται ευρέως και αποτελεί έσχατη λύση . Οι επιπλοκές συνίστανται στον κίνδυνο που δημιουργείται πιθανής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος , βλάβες στο νεφρικό παρέγχυμα καθώς και οι στενώσεις που

δημιουργούνται στους ουρητήρες .Οι στενώσεις αυτές αποτελούν τη σπουδαιότερη επιπλοκή της μεθόδου και δημιουργούνται λόγω της λίμνασης των ούρων μέσα στους ουρητήρες (εφ' όσον δεν υφίσταται η λειτουργία της ουροδόχου κύστης).Ακόμη λόγω της συγκέντρωσης των ούρων στο τελικό τμήμα του ουρητήρα μπορεί να επέλθει νέκρωση στο τμήμα αυτό του ουρητήρα .Βέβαια οι στενώσεις αυτές μπορούν να αποφευχθούν αν οι ουρητήρες έχουν μεγάλη διάμετρο .Μερίδα επιστημόνων είναι ενάντια στη μέθοδο ,παρά μόνο αν η διάμετρος του ουρητήρα είναι μεγαλύτερη από 6-8 mm. Κλείνοντας , πρέπει να τονίσουμε ότι αν μπορούσε να αποφευχθεί η επιπλοκή των στενώσεων η μέθοδος αυτή θα θεωρούνταν η πιο αποτελεσματική όσον αφορά στη μόνιμη στομία .(17)

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Οι οποιοιδήποτε επεμβατικοί χειρισμοί για τη θεραπεία της υπερλειτουργικής κύστης κατά την παιδική ηλικία γίνεται ευκόλως κατανοητό πως απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή. Η συμπεριφορική και φαρμακευτική θεραπεία παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην ύφεση των συμπτωμάτων της αστάθειας του εξωστήρα. Εντούτοις πολλές φορές ο ειδικός ουρογυναικολόγος ενδέχεται λόγω της ανθεκτικότητας της διαταραχής να καταφύγει σε πιο επιθετική θεραπεία.

Παρότι η νευροτροποποίηση χρησιμοποιείται συνήθως σε ενήλικες, η θεραπευτική προσέγγιση είναι η ίδια σε παιδιά με αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η νευροτροποποίηση δρα στην υπερδραστητικότητα του εξωστήρα δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Η νευροδιέγερση των ιερών νεύρων μπορεί να επηρεάζει τους υποδοχείς που μεσολαβούν στο αντανεκτατικό της ούρησης μέσω κεντρομόλου ή φυγόκεντρης διέγερσης των νωτιαίων νεύρων. Επιπροσθέτως η διέγερση των σπλαγχνικών νευρικών ινών μπορεί να ενεργοποιήσει τους μύες του πυελικού εδάφους προκαλώντας περεταίρω χάλαση του εξωστήρα. Η μέθοδος απαιτεί επέμβαση για την τοποθέτηση της ειδικής συσκευής , κάτι που κάνει διστακτικούς τους γονείς. Επίσης οι υπάρχουσες συσκευές είναι σχεδιασμένες για ενήλικες οπότε έχουν μεγάλο μέγεθος. Ίσως στο μέλλον η τεχνική να είναι πιο δελεαστική όταν κυκλοφορήσουν στο εμπόριο μικρότερου μεγέθους συσκευές.

Η διαδερματική ηλεκτροδιέγερση έχει χρησιμοποιηθεί στα παιδιά. Αυτό απαιτεί την τοποθέτηση ηλεκτροδίων στη ραχιαία επιφάνεια του σώματος για τη διέγερση της Ι3 νευρικής ρίζας. Έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί διάφορες συχνότητες με επικρατέστερη αυτή των 2 Hz. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη από τους ειδικούς στο θέμα επιστήμονες ο ιδανικός αριθμός καθώς και διάρκεια των συνεδριών που απαιτούνται για τη θεραπεία.

Χειρουργικές μέθοδοι όπως μεγέθυνση της ουροδόχου κύστης σπανιότατα χρησιμοποιούνται σε παιδιά με ιδιοπαθή υπερλειτουργική κύστη αλλά μπορεί υπό προυποθέσεις να ενδύκνυνται σε παιδιά με νευρογενή υπερλειτουργική κύστη ανθεκτική στη φαρμακευτική θεραπεία.(19)

Βιβλιογραφία

1. Rutherford Dan (2005) Efficacy of detrusor myectomy in urge incontinence
2. Evaluation and treatment of the Neurogenic Bladder Editors Jacques Corcos- Eric Schick (2002)
3. Goodwin WE, Winter CC, Barker WF. "Cup-patch" technique of Ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. *Surg Gyencol Obstet* 1959; 108: 240–4.
4. Khastgir J, Hamid R, Arya M, Shah N, Shah PJ. Surgical and patient reported outcomes of 'clam' augmentation ileocystoplasty in spinal cord injured patients. *Eur Urol*. 2003;43(3):263-269. doi:10.1016/S0302-2838(03)00008-3. [PubMed]
5. Kronner KM, Casale AJ, Cain MP et al Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. *J Urol* 1998; 160: 1096–8.
6. Khoury AE, Salomon M, Doche R et al Stone formation after augmentation cystoplasty: The role of intestinal mucus. *J Urol* 1997; 158: 1133–7.
7. Bramble, F. J. (1982) The treatment of adult enuresis and urge incontinence by enterocystoplasty. *British Journal of Urology*, 54,
8. Α.Ν. Κωστακόπουλος. Ουρολογία (I και II). Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
9. Brown JS. OAB: broadening our understanding and impact. Key Issues in the Treatment of Overactive Bladder Seminar Session, 27th August 2002. 32nd Annual Meeting of the ICS.
10. Westney OL, McGuire EJ. Surgical procedures for the treatment of urge incontinence. *Tech Urol* 2001;7(2):126–32.
11. Fernandez-Arjona M, Herrero L, Romera J et al. Synchronous signet ring cell carcinoma and squamous cell carcinoma arising in an augmented ileocystoplasty. Case report and review of the literature. *Eur Urol* 1996;29:125-8
12. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
13. Herschorn S, Hewitt RJ. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty. *Urology*. 2000;52:672–678.
14. Ουρολογία Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος (1988)
15. Textbook of Female Urology and Urogynecology ;Linda Cardoso David Staskin
16. <http://el.wikipedia.org>
17. International Urology and Nephrology , 17 ,1985 D. Frank A . Jilling ; Department of Urology ,University of Medical School, Hungary
18. Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH, English SF, McGuire EJ. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *The Journal of urology*. 1999;161(3):758-763. doi:10.1016/S0022-5347(01)61761-0. [PubMed]
19. Michael O'Shaughnessy, MD, FACOG, Assistant Chief, Director of Urogynecology, Assistant Clinical Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California at San Francisco, UCSF Fresno University Medical Center 2007