

## Rekomendacje Sekcji Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące leczenia nieneurogenicznego pęcherza nadreaktywnego u kobiet

The Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists  
and Obstetricians guidelines on the management of non-neurogenic  
overactive bladder syndrome in women

Magdalena Emilia Grzybowska<sup>1</sup>, Tomasz Rechberger<sup>2</sup>, Andrzej Wróbel<sup>2</sup>,  
Włodzimierz Baranowski<sup>3</sup>, Klaudia Stangel-Wójcikiewicz<sup>4</sup>, Artur Rogowski<sup>5, 6, 7</sup>,  
Tomasz Kluz<sup>8</sup>, Elżbieta Narojczyk-Świeściak<sup>9</sup>, Edyta Wlazlak<sup>10</sup>,  
Bartłomiej Burzyński<sup>11</sup>, Grzegorz Surkont<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej,  
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>2</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

<sup>3</sup>Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>4</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Ginekologii i Onkologii, Kraków

<sup>5</sup>Oddział Ginekologii, Szpital Specjalistyczny „Inflancka”, Warszawa

<sup>6</sup>Wydział Medyczny, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa

<sup>7</sup>Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

<sup>8</sup>Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytecki Szpital nr 1 im. F. Szopena, Wydział Lekarski,  
Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

<sup>9</sup>II Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Szpital Bielański, Warszawa

<sup>10</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
Katowice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Grzybowska M. E., Rechberger T., Wroble A., et al. The Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians guidelines on the management of non-neurogenic overactive bladder syndrome in women. *Ginekol Pol* 2021;92(3):236-251 doi: 10.5603/GP.2021.0046. Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji: Klaudia Stangel-Wójcikiewicz, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Ginekologii i Onkologii, Kraków  
ul. Kopernika 23, 31–501 Kraków, e-mail: klaudia.stangel-wojcikiewicz@uj.edu.pl

## Streszczenie

**Cel pracy.** Celem publikacji było opracowanie przez Sekcję Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) interdyscyplinarnych rekomendacji dotyczących leczenia pęcherza nadreaktywnego na podstawie dostępnych wiarygodnych danych literaturowych, przy wykorzystaniu doświadczenia ekspertów i elementów codziennej praktyki.

**Materiał i metody.** Dokonano przeglądu wcześniejszych rekomendacji Sekcji Uroginekologii PTGiP oraz literatury przedmiotu z uwzględnieniem aktualnych międzynarodowych wytycznych obejmujących zagadnienia zespołu pęcherza nadreaktywnego, nietrzymania moczu, naglącego nietrzymania moczu i mieszanego nietrzymania moczu.

**Wyniki.** Niniejsze zalecenia przedstawiają możliwości postępowania z pacjentką z pęcherzem nadreaktywnym. Wyróżnione zostały cztery linie leczenia: pierwsza linia – edukacja pacjentki, terapia behawioralna połączona z ćwiczeniami mięśni dna miednicy; druga linia – farmakoterapia; trzecia linia – iniekcje z toksyny botulinowej oraz stymulacja nerwu piszczelowego; w tej grupie ujęto również stymulację nerwów krzyżowych, która jednak, jak dotąd, jest stosowana w bardzo wyselekcjonowanej grupie pacjentów; czwarta linia – postępowanie chirurgiczne. Opracowanie poszerzono o omówienie podstawowych dostępnych badań stanowiących poparcie przedstawionych rekomendacji oraz ukazujących różne aspekty stosowanej terapii. Uwzględnione zostały też problemy istotne w codziennej praktyce klinicznej związane z farmakoterapią pęcherza nadreaktywnego.

**Wnioski.** Autorzy dokonali usystematyzowanego przeglądu obecnie dostępnych zaleceń i analizy postępowania z pacjentkami z pęcherzem nadreaktywnym (w tym z nagłym nietrzymaniem moczu). Wydając zalecenia dotyczące możliwych opcji postępowania terapeutycznego, PTGiP jednocześnie pragnie podkreślić potrzebę zindywidualizowanego podejścia do terapii pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym.

**Słowa kluczowe:** pęcherz nadreaktywny; farmakoterapia; terapia behawioralna; fizjoterapia; toksyna botulinowa; nietrzymanie moczu

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 42–60

## WSTĘP

Sekcja Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) jest organizacją promującą rozwój uroginekologii w Polsce, wspomagającą edukację oraz wyznaczającą standardy postępowania w tej dziedzinie. Sekcja wydaje certyfikaty i przyznaje punkty edukacyjne. Niniejsza aktualizacja rekomendacji dotyczy leczenia pęcherza nadreaktywnego (OAB, *overactive bladder*).

Obecnie w medycynie w wielu jednostkach chorobowych zastosowanie znajdują zalecenia opracowywane przez odpowiednie towarzystwa naukowe. Rekomendacje mają za zadanie jasne przedstawienie aktualnego sposobu postępowania i wytyczenie odpowiednich standardów zgodnych z trendami światowymi. Ich przygotowanie opiera się na analizie dostępnej literatury przedmiotu z uwzględnieniem specyfiki i możliwości danego kraju.

Wytyczne prezentują aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniany w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do ich modyfikacji i aktualizacji. Każda terapia wymaga indywidualnego podejścia, możliwe jest stosowanie

innych niż zaproponowane schematów leczenia oraz – w wybranych sytuacjach – niestandardowych sposobów terapii – poza rejestracją (off-label).

Dostępne badania naukowe obejmujące zagadnienie OAB w większości dotyczą jednocześnie pacjentek z mieszanym nietrzymaniem moczu lub też całej grupy pacjentek z nietrzymaniem moczu. Ostatnio coraz częściej spotkać można również określenie pęcherz nadaktywny. Autorzy zdecydowali się dokonać usystematyzowanego przeglądu obecnie dostępnych zaleceń i analizy postępowania z pacjentkami z pęcherzem nadreaktywnym (w tym z nagłym nietrzymaniem moczu).

Dokument ten powstał, aby służyć jako przewodnik postępowania terapeutycznego zarówno dla lekarzy ginekologów, jak i dla lekarzy innych specjalizacji. Ze względu na nieustanny rozwój w zakresie zrozumienia patofizjologii oraz rozwój farmakoterapii strategię tutaj wymienione będą zapewne wymagać aktualizacji wraz z postępem wiedzy medycznej.

Pęcherz nadreaktywny to zespół objawów związanych z fazą gromadzenia moczu. Według definicji *International Continence Society* OAB oznacza występowanie parć naglących, zazwyczaj z częstomoczem i nokturią z lub bez nietrzymania moczu. Rozpoznanie można ustalić po wykluczeniu infekcji dróg moczowych, zalegania moczu

po mikcji lub zmian organicznych, między innymi nowotworu, kamicy pęcherza moczowego czy guzów miednicy mniejszej modelujących pęcherz moczowy) [1]. Przyczyną objawów OAB u kobiet mogą być zaburzenia statyki narządów płciowych (POP, *pelvic organ prolapse*). Doświadczenie kliniczne autorów jednoznacznie wskazuje, że OAB powinien być rozpoznawany po wykluczeniu POP jako przyczyny objawów. Z drugiej strony wielu specjalistów uważa, że objawowe POP nie powinno mieć wpływu na rozpoznanie i sposoby leczenia OAB.

Przed włączeniem postępowania terapeutycznego lekarz powinien przeprowadzić proces diagnostyczny, aby potwierdzić rozpoznanie OAB i wykluczyć inne zaburzenia, które mogą leżeć u podstawy zgłaszanych dolegliwości. W diagnostyce OAB zastosowanie mają między innymi: wywiad lekarski, badanie przedmiotowe, analiza moczu, badanie bakteriologiczne moczu, cytologia moczu, ocena zalegania moczu po mikcji, dzienniczek mikcyjny, badanie ultrasonograficzne, cystoskopia, badanie urodynamiczne, zwalidowane kwestionariusze do oceny typu nietrzymania moczu, nasilenia OAB i jakości życia związanej z OAB [2–4]. Warto tu nadmienić, że wykonanie badania urodynamicznego nie jest konieczne we wstępnej diagnostyce pacjentki z OAB i nie stanowi warunku *sine qua non* wdrożenia leczenia. Dobór zestawu badań, jakie należy wykonać u danej pacjentki, zależy od występujących u niej objawów. Zalecenia dotyczące diagnostyki pacjentek z objawami zespołu OAB zostaną przedstawione w odrębnym dokumencie.

## Cel pracy

Sekcja Uroginekologii PTGiP opracowała interdyscyplinarne rekomendacje dotyczące leczenia OAB na podstawie dostępnych wiarygodnych danych literaturowych, przy wykorzystaniu doświadczenia ekspertów i elementów codziennej praktyki. Wytyczne uwzględniają obecnie obowiązujące standardy, zalecenia kliniczne i opinie ekspertów dotyczące metod postępowania klinicznego.

## Materiał i metody

W latach 2005, 2006 i 2010 Zespół Ekspertów PTGiP opracował rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia dolegliwości uroginekologicznych. Obecne wytyczne stanowią ich uaktualnienie z wykorzystaniem piśmiennictwa z lat 2010–2019 oraz rekomendacji *American Urology Association*, *European Association of Urology* i *Canadian Urology Association* [2–7].

Dokonano przeglądu literatury z uwzględnieniem aktualnych międzynarodowych rekomendacji obejmujących zagadnienia zespołu OAB, nietrzymania moczu, naglącego nietrzymania moczu i mieszane nietrzymania moczu.

W tekście zwrócono uwagę na źródła dostępnej wiedzy z określeniem klasyfikacji doniesień naukowych i stopni rekomendacji. W przypadkach, w których literatura naukowa była zdaniem autorów niewystarczająca, uwzględniono opinie ekspertów i stosowane sposoby postępowania w codziennej praktyce.

## Rekomendacje

### Pierwsza linia leczenia: terapia behawioralna połączona z ćwiczeniami mięśni dna miednicy

Zgodnie z zaleceniami *American Urology Association* [2] postępowanie pierwszego wyboru w przypadku OAB obejmuje edukację pacjentki, umożliwiającą jej aktywne uczestnictwo i zaangażowanie w proces leczenia, modyfikację stylu życia, różne rodzaje terapii behawioralnej połączone z **ćwiczeniami mięśni dna miednicy** (PFMT, *pelvic floor muscle training*). Istotna jest ocena, czy zdolności poznawcze pacjentki pozwalają na skuteczne prowadzenie takiego postępowania. Pierwsza linia leczenia może być od początku łączona z farmakoterapią, czyli drugą linią leczenia. W codziennej praktyce u większości pacjentek obie linie leczenia są od początku stosowane jednocześnie. Bardzo istotna jest motywacja pacjentki, która warunkuje zmianę stylu życia oraz skrupulatne przestrzeganie zaleceń i wpływa bezpośrednio na efektywność zastosowanego leczenia (ryc. 1).

Terapia behawioralna obejmuje:

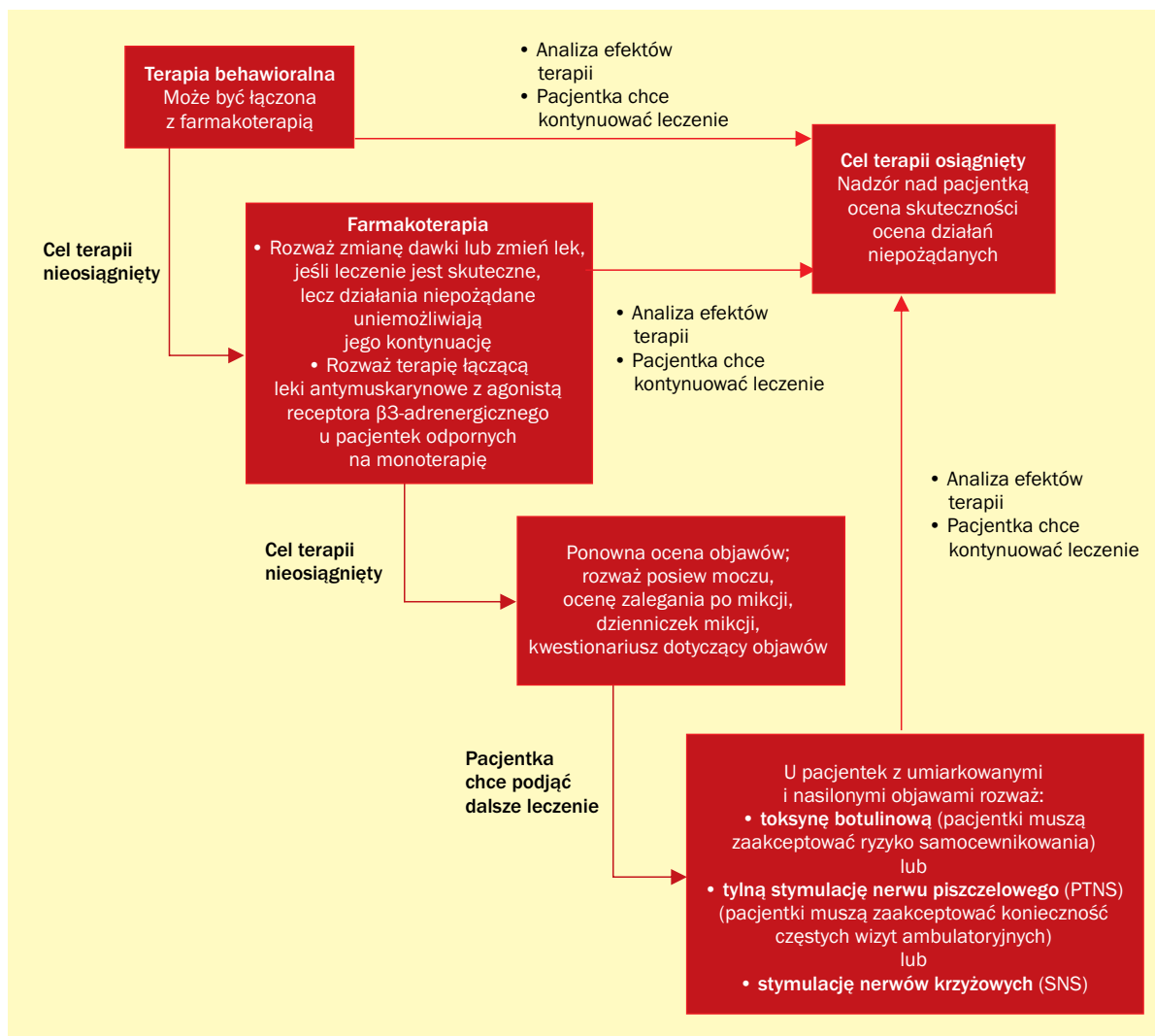
- działania poprawiające funkcjonowanie pęcherza moczowego, czyli zaplanowane mikcje w ustalonych odstępach czasowych oraz trening pęcherza moczowego pozwalający na stopniowe zwiększanie odstępów pomiędzy mikcjami;
- kontrolę ilości przyjmowanych płynów oraz zmniejszenie spożywania kofeiny;
- modyfikacje stylu życia polegające na redukcji nadmiernej masy ciała, zaprzestaniu palenia tytoniu, likwidacji zaparć.

Jedną z form fizjoterapii stosowanej w leczeniu OAB są PFMT. W wybranych sytuacjach wskazane jest wykorzystanie metody biofeedbacku (sonofeedback, biofeedback EMG) oraz elektrostymulacji.

Wybór stosowanych sposobów leczenia zależy między innymi od zgłaszanych objawów oraz preferencji pacjentki. Większość chorych nie odczuwa całkowitego ustąpienia objawów po zastosowaniu pierwszej linii leczenia.

### Druga linia leczenia: farmakoterapia doustna i douchowa

W codziennej praktyce klinicznej farmakoterapia jest zwykle wprowadzana jednocześnie z pierwszą linią leczenia. Znajduje ona zastosowanie już na początkowym etapie postępowania z pacjentkami z OAB.



Rycina 1. Schemat postępowania terapeutycznego z pacjentką z rozpoznaniem nieneurogennej pęcherza nadreaktywnej (opracowała M.E. Grzybowska, na podstawie [2])

Po dokonaniu przeglądu dostępnych rekomendacji za stosowne należy uznać wykorzystywanie w Polsce zaleceń dotyczących OAB zaproponowanych przez *American Urology Association* [2] z niewielkimi modyfikacjami.

1. W ramach drugiej linii leczenia stosuje się doustnie leki antymuskarynowe lub agonistę receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego.
2. W przypadku, gdy dostępne są leki o szybkim uwalnianiu (IR, *immediate release*) i o przedłużonym uwalnianiu (ER, *extended release*), preferowane są te ostatnie ze względu na mniejsze ryzyko powodowania suchości w jamie ustnej.
3. W razie niedostatecznej kontroli objawów i/lub wystąpienia istotnych działań niepożądanych po zastosowaniu leku antymuskarynowego można: zmodyfikować dawkę, zastosować inny lek antymuskarynowy lub agonistę receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego.
4. U pacjentów opornych na monoterapię lekami antymuskarynowymi lub agonistami receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego można rozważyć terapię skojarzoną (opierającą się na połączeniu leków antymuskarynowych i agonisty receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego).
5. U pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania nie należy stosować leków antymuskarynowych. Pacjenci z jaskrą wymagają konsultacji okulistycznej przed ewentualnym włączeniem leku antycholinergicznego.
6. Należy zachować ostrożność, stosując leki antymuskarynowe u pacjentów z upośledzonym opróżnianiem żołądka lub zatrzymaniem moczu w wywiadzie.
7. Pacjentom z zaporami zadowolonym z efektów leczenia OAB lekami antymuskarynowymi przed rezygnacją z terapii należy polecić: odpowiednią podaż płynów, regulację pracy jelit, modyfikację

- dawki lub zmianę na inny lek antymuskarynowy lub mirabegron.
8. Pacjentom z suchością w jamie ustnej zadowolonym z efektów leczenia OAB lekami antymuskarynowymi przed rezygnacją z terapii należy polecić: odpowiednią podaż płynów, nawilżanie jamy ustnej, modyfikację dawki lub zmianę na inny lek antymuskarynowy lub mirabegron.
  9. Przy terapii lekami antymuskarynowymi należy uwzględnić ewentualne stosowane przez pacjenta inne leki o właściwościach antycholinergicznym.
  10. Mirabegron jest skuteczny i bezpieczny u osób w starszym wieku. Zaleca się zachować ostrożność, przepisując leki antymuskarynowe pacjentom w podeszłym wieku.
  11. Dopochwowa terapia estrogenowa może być skuteczna w łagodzeniu objawów OAB u pacjentek po menopauzie. U kobiet po menopauzie zalecane jest łączenie  $\beta$ 3-agonistów lub leków antymuskarynowych z estrogenami.
  12. Odpowiedni czas oceny skuteczności prowadzonej farmakoterapii wynosi 4–8 tygodni. Po tym okresie powinna nastąpić ocena efektów terapii z ewentualną modyfikacją postępowania.
  13. Pacjenci oporni na leczenie behawioralne i farmakologiczne powinni zostać poddani konsultacji specjalistycznej w celu zaplanowania dalszej diagnostyki i zaproponowania kolejnej opcji terapeutycznej.

### Trzecia linia leczenia: toksyna botulinowa i neuromodulacja (PTNS i SNS)

#### Toksyna botulinowa

1. Pacjentom z OAB opornym na leczenie pierwszej i drugiej linii można zaproponować podanie do mięśnia wypieracza toksyny onabotulinowej A (100 j.).
2. Należy poinformować pacjentów o ograniczonym czasie działania leku, ryzyku infekcji dróg moczowych i możliwości wystąpienia potrzeby samocewnikowania (należy się upewnić, że pacjent będzie współpracował i będzie zdolny do wykonania takiej czynności). Od pacjenta wymaga się, aby zgłosił się po zabiegu w celu oceny zalegania moczu po mikcji.
3. Nie należy wykonywać kolejnego podania przed upływem 3 miesięcy od poprzedniego podania toksyny botulinowej do pęcherza moczowego.

#### Tyłna stymulacja nerwu piszczelowego (PTNS)

U niektórych pacjentów jako leczenie trzeciej linii można zastosować tylną stymulację nerwu piszczelowego (PTNS, *posterior tibial nerve stimulation*). Przeszkórna PTNS jest wykonywana przez fizjoterapeutów przy użyciu elektrod powierzchniowych – przyklejanych do skóry. Przeszkórna igłowa PTNS, wykonywana przez lekarza, polega na stymulacji cienką elektrodą igłową. W obu

przypadkach elektrody są umieszczane tuż nad przyśrodkowym kłykiem kostki.

#### Stymulacja nerwów krzyżowych (SNS)

Klinicyści mogą proponować stymulację nerwów krzyżowych (SNS, *sacral nerve stimulation*) jako leczenie trzeciej linii w starannie dobranej populacji pacjentów charakteryzującej się ciężkimi, opornymi na leczenie objawami OAB lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugiej linii i są skłonni poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

#### Czwarta linia leczenia

W rzadkich, skomplikowanych przypadkach, u pacjentów opornych na leczenie OAB, można rozważyć zastosowanie plastyki powiększającej pęcherza moczowego lub innych sposobów odprowadzenia moczu [2].

#### Nadzór nad pacjentem

W czasie prowadzenia terapii należy sprawować opiekę nad pacjentem, aby móc ocenić przestrzeganie przez niego zaleceń, skuteczność terapii lub rozważyć inne możliwe opcje terapeutyczne.

#### Dodatkowe postępowanie terapeutyczne

Cewniki założone na stałe (przezcewkowe, nadłonowe itp.) nie są zalecane jako strategia postępowania w zespołach OAB ze względu na zbyt mały stosunek korzyści do ryzyka, z wyjątkiem wybranych sytuacji [2].

Terapia manualna wykorzystuje techniki rozluźniania mięśniowo-powięziowego mięśni dna miednicy, kompleksu lędźwiowo-miedniczo-biodrowego, mobilizację oraz manipulacje kręgosłupa, miednicy, neuromobilizację nerwów obwodowych. Stosuje się ją w celu normalizacji napięcia mięśni dna miednicy oraz przednio-bocznej ściany brzucha, co wpływa na przewodnictwo nerwowe w obrębie miednicy. W literaturze nie ma zbyt wielu danych na ten temat. Doświadczenia fizjoterapeutów współtworzących niniejsze rekomendacje wskazują na przydatność tego sposobu postępowania w terapii OAB.

#### Omówienie rekomendacji

#### Pierwsza linia leczenia: terapia behawioralna połączona z ćwiczeniami mięśni dna miednicy

#### Działania poprawiające funkcjonowanie pęcherza moczowego

**Zaplanowane mikcje** (w odpowiednich, wcześniej ustalonych odstępach czasowych) – z inicjatywy pacjentów lub osób sprawujących nad nimi opiekę – poprawiają utrzymanie moczu, szczególnie u osób w starszym wieku z zaburzeniami poznawczymi (wiarygodność danych, *level of evidence*, LE1b) [3].

Jednym z podstawowych elementów terapii behawioralnej jest **trening pęcherza moczowego** (*bladder training*), zwykle połączony z PFMT. Prowadzi on do stopniowego wydłużania zbyt krótkich odstępów między mikcjami, zwiększenia pojemności funkcjonalnej pęcherza moczowego oraz redukcji liczby epizodów nietrzymania moczu z parć naglących (LE1b). Jest to program edukacji pacjenta obejmujący schemat oddawania moczu ze stopniowo wydłużanymi odstępami czasu pomiędzy kolejnymi mikcjami o 15–30 minut w przedziałach tygodniowych, aż do docelowego osiągnięcia przerw między nimi rzędu 2–3 godzin. Ma to na celu skorygowanie wadliwych zachowań mikcyjnych. Trening pęcherza moczowego w połączeniu z terapią antycholinergicznymi i/lub  $\beta$ 3-mimetykami może być skuteczniejszy w zakresie objawów częstomoczu i nokturii niż każda z tych terapii oddzielnie (LE1b) [3].

W analizie Cochrane obejmującej 23 badania i 3685 pacjentów poprawa objawów była częstsza wśród pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w porównaniu z pacjentami poddawaniymi treningowi pęcherza moczowego [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,74; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,61–0,91] oraz u pacjentów stosujących leki antymuskarynowe w połączeniu z treningiem pęcherza niż u pacjentów poddawanych samemu treningowi pęcherza (RR 0,57; 95% CI 0,38–0,88) [8].

### Kontrola ilości przyjmowanych płynów

**Redukcja kofeiny** (zawartej w napojach takich jak kawa, herbata i typu cola) może zmniejszyć objawy parć naglących i częstomoczu (LE2b) [3].

**Modyfikacja ilości przyjmowanych płynów** w zależności od wyjściowego bilansu przyjmowanych i wydalanych płynów. W badaniu z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) ograniczenie spożycia płynów o 25% zmniejszyło objawy parć naglących, częstomoczu i nokturii u pacjentów z OAB [3].

Należy zachować ostrożność w zalecaniu restrykcji przyjmowanych płynów, gdyż strategia ta jest już często wyjściowo stosowana samodzielnie przez pacjentki w celu zmniejszenia objawów. Dzienna objętość przyjmowanych płynów powinna wynosić minimum ok. 1500 ml lub 30 ml/kg masy ciała. Aby zmniejszyć objawy nokturii, można zalecać pacjentom ograniczenie przyjmowania płynów po godzinie 18.00 (lub ok. 3–4 godz. przed odpoczynkiem nocnym) i przesunąć je na godziny poranne i popołudniowe [4, 9].

### Modyfikacja stylu życia

W badaniu z randomizacją **redukcja masy ciała** o 8% spowodowała zmniejszenie liczby epizodów naglącego nietrzymania moczu u otyłych kobiet o 42% (w porównaniu z 26% w grupie kontrolnej) [2, 10]. Istnieją badania

potwierdzające wzrost częstości występowania naglącego nietrzymania moczu proporcjonalnie do wzrostu wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) uważa się za niezależny czynnik ryzyka OAB [3, 11, 12].

**Zaprzestanie palenia tytoniu** wydaje się słabo związane z poprawą objawów w zakresie częstomoczu [3, 11]. Nikotyna jednak, jako substancja drażniąca, jest uważana za czynnik zwiększający ryzyko powstania objawów OAB zarówno wśród obecnych, jak i byłych palaczy (LE3) [13].

W wielu badaniach wykazano częstsze występowanie przewlekłych zaparć u pacjentów z OAB [4, 14]. Charach i wsp. wykazali, że **leczenie zaparć** zmniejszyło objawy parć naglących i częstomoczu u pacjentów w starszym wieku (LE4) [4, 15]. Jednak według zaleceń *European Association of Urology* nie ma dowodów potwierdzających poprawę w zakresie objawów OAB wraz z redukcją zaparć [3]. Redukcja zaparć poprzez wprowadzenie diety wysokobłonnikowej jest zalecana jako postępowanie ogólnomedyczne [3, 4].

### Ćwiczenia mięśni dna miednicy

Ćwiczenia mięśni dna miednicy (PFMT) wraz z techniką tłumienia parć naglących często opierają się na biofeedbacku (sonofeedback, biofeedback EMG) z wykorzystaniem elektrostymulacji. Polegają na nauce odpowiedzi na parcie naglące, co zmniejsza jego intensywność oraz opóźnia potrzebę mikcji. Pacjenci mogą również wykonywać 6–10 szybkich skurczów mięśni dna miednicy, które przy braku zaburzeń układu współczulnego i przywspółczulnego umożliwiają czasowe rozluźnienie wypieracza. Aby przynieść największe korzyści, skurcze te muszą zostać wykonane w odpowiednim momencie (LE3) [4, 16].

### Podsumowanie

Mimo że większość pacjentów nie odczuwa całkowitego ustąpienia objawów po zastosowaniu terapii behawioralnej, literatura przedmiotu wskazuje na znaczne zmniejszenie objawów i poprawę jakości życia. Istotną korzyścią jest brak skutków niepożądanych, które mogą ewentualnie towarzyszyć prowadzonemu – w kolejnym etapie – leczeniu farmakologicznemu. Odpowiedni czas zastosowania terapii behawioralnej to 8–12 tygodni, po tym czasie powinna nastąpić ocena efektów terapii z ewentualną modyfikacją postępowania [2].

Promowanie zdrowych nawyków związanych z funkcjonowaniem dolnych dróg moczowych, w tym pęcherza moczowego, powinno się stać elementem rutynowej opieki medycznej. Sposoby modyfikacji stylu życia oraz inne stosowane techniki behawioralne powinny być omawiane z pacjentem nie tylko w celu optymalizacji wyników leczenia, ale także jako podstawa edukacji

**Tabela 1.** Stopień rekomendacji terapii behawioralnej [31]

Metoda terapeutyczna	Stopień rekomendacji
Modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, odpowiednia dieta, bilans płynów, kontrola zaparć)	A–C
Trening pęcherza moczowego, planowanie mikcji	B

**Tabela 2.** Stopień rekomendacji fizjoterapii [31]

Metoda fizjoterapeutyczna	Stopień rekomendacji
Ćwiczenia mięśni dna miednicy	A
Ćwiczenia mięśni dna miednicy z biofeedbackiem	B
Elektrostymulacja	B
Tyłna stymulacja nerwu piszczelowego (PTNS, <i>posterior tibial nerve stimulation</i> )	A

pacjenta. Stopnie rekomendacji terapii behawioralnej i fizjoterapii przedstawiono w tabelach 1 i 2.

## Druga linia leczenia: postępowanie farmakologiczne Leki doustne

Leczenie farmakologiczne OAB ma na celu redukcję parć naglących, częstomoczu, naglącego nietrzymania moczu i przez to poprawę jakości życia pacjentów z OAB. Jednym z ważniejszych efektów działania leków jest wydłużenie tzw. *warning time*, czyli czasu od wystąpienia parcia naglącego do mikcji lub epizodu nietrzymania moczu z parcia. Obecnie w leczeniu OAB stosuje się najczęściej leki antymuskarynowe oraz agonistę receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego (mirabegron). Łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania redukuje objawy OAB efektywniej w porównaniu z monoterapią, przy podobnym odsetku działań niepożądanych, i jest zalecane u pacjentek, u których nie osiąga się wystarczającej efektywności klinicznej monoterapii. Idealny farmaceutyk powinien być bezpieczny, skuteczny, dobrze tolerowany, a terapia powinna być odpowiednio długo kontynuowana przez pacjenta.

W leczeniu OAB dostępne są następujące leki antymuskarynowe: trospium, oksybutynina, tolterodyna (IR oraz ER), fezoterodyna, daryfenacyna oraz solifenacyna. Mechanizm ich działania i czas półtrwania przedstawiono w tabeli 3. Wszystkie wymienione leki mają wysoki stopień rekomendacji (A). Obecnie niektóre z nich nie są dostępne w Polsce. Działanie różnych leków antymuskarynowych zostało porównane w przeglądzie systema-

tycznym – wnioski przedstawiono poniżej. W badaniach oceniano skuteczność terapii i występujące działania niepożądane. Analizowano liczbę mikcji, epizodów parć naglących i nietrzymania moczu na dobę oraz subiektywną ocenę efektu terapii dokonaną przez pacjenta. Większość badań analizuje skuteczność działania po relatywnie krótkim okresie – 12 tygodni.

## Wnioski z przeglądu systematycznego w bazie Cochrane [17]

Spośród leków o szybkim uwalnianiu – mimo braku różnicy w skuteczności – preferowana jest tolterodyna w stosunku do oksybutyniny ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym przede wszystkim suchości w jamie ustnej. Podstawowa dawka tolterodiny to 2 mg 2 razy na dobę, lecz dawka 1 mg 2 razy na dobę może być równie skuteczna przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych. Preferowane są preparaty o wydłużonym uwalnianiu (ER) ze względu na mniejsze ryzyko suchości śluzówek. Tolerodyna ER powinna być lekiem pierwszego wyboru w porównaniu z oksybutyniną i tolterodyną IR (LE1a). Fezoterodyna wykazywała lepszy efekt kliniczny w porównaniu z tolterodyną ER, ale wyższy odsetek braku kontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych w tym (głównie) suchości w jamie ustnej. Solifenacynę podaje się zazwyczaj w dawce 5 mg raz na dobę, która może być zwiększona do 10 mg na dobę przy towarzyszącym wzroście ryzyka suchości w jamie ustnej. Solifenacyna charakteryzowała się większą skutecznością i mniejszą częstością przypadków suchości w jamie ustnej w porównaniu z tolterodyną IR (LE1a). Solifenacyna w dawce 10 mg i tolterodyna w dawce 8 mg cechowały się większą skutecznością niż w dawkach mniejszych, odpowiednio 5 mg i 4 mg [4, 17].

## Charakterystyka leków

### Oksybutynina

Oksybutynina cechuje się mieszanym mechanizmem działania. Blokuje kanał wapniowy, wykazuje miejscowy efekt znieczulający oraz działa antycholinergicznie. Miejscowe działanie znieczulające ma znaczenie jedynie przy wlewkach dopęcherzowych. Jest nieselektywnym antagonistą receptorów muskarynowych (M), przy czym wykazuje większe powinowactwo do M1 i M3 niż do M2. Receptory M3 znajdują się w śliniankach, co jest przyczyną wysokiego odsetka zgłaszanych działań niepożądanych w postaci suchości w jamie ustnej u pacjentów, którzy stosują oksybutyninę IR [18]. Ze względu na działania niepożądane (suchość błon śluzowych, zaparcia, zaburzenia widzenia, senność itp.) tylko niewielki odsetek pacjentów kontynuuje terapię przez okres dłuższy niż 6 miesięcy [18, 19].

Tabela 3. Leki stosowane w zespole pęcherza nadreaktywnego – charakterystyka

Nazwa międzynarodowa	Czas półtrwania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Stopień rekomendacji
<b>Leki antymuskarynowe</b>				
Trospium	18,3 godz.	Nieselektywne działanie antycholinergiczne	2 × 20 mg	A
Oksybutynina	2 godz.	Nieselektywne działanie antycholinergiczne (większe powinowactwo do M1 i M3 niż do M2) Blokuje kanał wapniowy Miejscowy efekt znieczulający	3 × 5 mg	A
Tolterodyna	2–3 godz. Pochodna 5-HMT – 3–4 godz.	Nieselektywne działanie antycholinergiczne	2 × 1–2 mg o przedłużonym uwalnianiu: 1 × 2–4 mg	A
Fezoterodyna	Prolek Metabolizowana w surowicy do 5-HMT 7–9 godz.	Nieselektywne działanie antycholinergiczne	1 × 4–8 mg	A
Daryfenacyna	12 godz.	M3	7,5 lub 15 mg	A
Solifenacyna	45–68 godz.	M2, M3	1 × 5–10 mg	A
<b>Agonista receptora β3-adrenergicznego</b>				
Mirabegron	50 godz.	Agonista receptora β3-adrenergicznego	50 mg	A
<b>Inne</b>				
Estrogeny				C
Toksyna botulinowa			100 j. 200 j.	A
Resiniferatoksyna, kapsaicyna			Dopęcherzowo	C
Lek antydiuretyczny desmopresyna			Wskazana w nocnej poliurii	A
Blokery receptora α-adrenergicznego			–	C

5-HMT – pochodna 5-hydroksymetylowa

Na świecie dostępne są dodatkowo preparaty w formie doustnej o przedłużonym uwalnianiu oraz w postaci przezskórnej, tj. plastry i żele. Droga przezskórna pozwala na zastosowanie mniejszej całkowitej dawki i powoduje mniejsze zależne od dawki działania niepożądane, co zwiększa odsetek kontynuacji terapii przez pacjenta.

Lek przenika przez barierę krew–mózg, dlatego też może powodować zaburzenia poznawcze i nie powinien być stosowany u osób w starszym wieku (LE2b) [3].

#### Chlorek trospium

Chlorek trospium działa antycholinergicznie nieselektywnie na receptory muskarynowe, nie przenika bariery krew–mózg, w związku z tym nie cechuje się negatywnym

wpływem na funkcje poznawcze. Lek ten zmniejsza napięcie mięśni gładkich, między innymi w drogach moczowo-płciowych i w przewodzie pokarmowym, co umożliwia rozkurcz wypieracza i zmniejsza jego niekontrolowane skurcze [20]. W badaniach wykazano skuteczność trospium zarówno względem placebo, jak i względem innych leków antycholinergicznnych. Po 12 tygodniach terapii trospium w dawce 2 × 20 mg na dobę powodowało zwiększenie objętości mikcyjnej średnio o 36 ml, zmniejszyło liczbę mikcji średnio o 3 na dobę oraz liczbę epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia średnio o 2 na dobę [20, 21]. W długoterminowym badaniu (52 tygodnie) lek wykazywał się podobną skutecznością jak oksybutynina, przy jego lepszej tolerancji [22].



### Tolterodyna

Za działanie odpowiada zarówno lek macierzysty, jak i jego aktywny metabolit, czyli 5-hydroksymetylotolterodyna (5-HMT). Tolterodyna cechuje się niską lipofilnością, co uzasadnia jej ograniczoną penetrację do ośrodkowego układu nerwowego i brak wpływu na funkcje poznawcze. Wykazuje nieselektywne działanie w stosunku do podtypów receptorów M oraz ma wyższe powinowactwo do pęcherza moczowego niż do gruczołów ślinowych [19]. W licznych RCT stwierdzono, że powoduje istotne zmniejszenie częstości mikcji i epizodów nietrzymania moczu z powodu parć (LE1a). Po 12 tygodniach terapii zmniejszała objawy naglącego nietrzymania moczu o 80%, parć naglących o 78%, objawy częstomoczu nocnego o 40%, a dziennego o 30% [23].

### Fezoterodyna

Fezoterodyna, nieselektywny antycholinergik, to prolek, który po podaniu doustnym w procesie hydrolizy jest metabolizowany do 5-hydroksymetylotolterodyny. Jest specyficznym, lecz nieselektywnym doustnym lekiem antymuskarynowym, który działa jako kompetytywny antagonist receptorów muskarynowych. 5-hydroksymetylotolterodyna stanowi jego aktywny metabolit, taki sam, jaki powstaje z tolterodyny. Część 5-HMT metabolizowana jest w wątrobie, lecz > 15% zastosowanej dawki wydalane jest przez nerki w postaci niezmięnionej. Potwierdzono zależny od dawki efekt kliniczny fezoterodyny, przy jednoczesnym zwiększeniu częstości działań niepożądanych [24]. Po 12 tygodniach terapii fezoterodyna zmniejszała liczbę mikcji średnio o 2,2 na dobę, parć naglących o 3,5, epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego prawie o 2 oraz zwiększała objętość mikcyjną średnio o 33 ml. Nie wpływała istotnie na zmniejszenie liczby epizodów nokturii. W porównaniu z tolterodyną ER wykazywała się istotnie większą skutecznością w zmniejszaniu liczby epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia i w zwiększaniu objętości mikcyjnej [25]. W dawkach terapeutycznych i większych lek ten nie wydłuża odstępu QT/QTc [19].

### Daryfenacyna

Lek ten cechuje się 11-krotnie wyższym powinowactwem do receptorów M3 niż M2. Hamuje skurcze pęcherza z siłą porównywalną do atropiny, wykazuje natomiast 5-krotnie niższe powinowactwo do receptorów muskarynowych w śliniankach. Powstał jako preparat o kontrolowanym uwalnianiu, co zapewnia możliwość stosowania raz dziennie. Cechuje się umiarkowaną lipofilnością i nie wykazuje negatywnego wpływu na funkcje poznawcze. Daryfenacyna jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom P450. Jest selektywna względem receptorów M3, jednak szeroko dyskutuje się jej wpływ na powstawanie zapań. Po 2 latach obserwa-

cji zapań zgłaszało 20,9% pacjentów przyjmujących daryfenacynę w porównaniu z 7,9% w grupie placebo, a 5,6% stosowało z tego powodu suplementy błonnika, środki zmiękczające stolec lub przeczyszczające [26]. Lek ten nie wpływa na wydłużenie odstępu QT/QTc [18]. Powoduje istotną poprawę w zakresie objawów OAB już po 6–8 dniach stosowania [27]. Po 12 tygodniach terapii zmniejszała liczbę mikcji średnio o 1,6 i 1,7 na dobę, liczbę parć naglących o 2 na dobę i liczbę epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia średnio o 4,0 i 4,7 na dobę, odpowiednio dla dawek 7,5 mg i 15 mg. Daryfenacyna nie wpływała istotnie na zmniejszenie liczby epizodów nokturii [28].

### Solifenacyna

Jest to kompetytywny inhibitor podtypu 3 receptora muskarynowego (M3). Wykazuje małe powinowactwo do innych receptorów M (M2 i M1). Ma wyższe powinowactwo do pęcherza moczowego niż do ślinianek. Cechuje się długim czasem półtrwania, a powolna farmakokinetyka wiąże się z utrzymaniem skuteczności i redukcją działań niepożądanych. Solifenacyna jest metabolizowana w wątrobie przez system cytochromu P450. Już w 7. dniu po rozpoczęciu terapii występuje istotny efekt terapeutyczny, z maksymalnym działaniem po 28 dniach leczenia. W RCT wykazano skuteczność tego leku względem placebo i tolterodyny. W badaniu STAR po 12 tygodniach terapii solifenacyna w dawce 5 mg na dobę zmniejszała dobową liczbę mikcji średnio o 2,5, liczbę parć naglących o 3,1, liczbę epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia o 1,5. Solifenacyna w dawce 5 mg na dobę wykazywała większą skuteczność w zakresie redukcji epizodów parć naglących, nietrzymania moczu z powodu parcia i liczby zużytych podpasek niż tolterodyna ER w dawce 4 mg na dobę. W punkcie końcowym badania w ramieniu solifenacyny 59% pacjentów nie doświadczało naglącego nietrzymania moczu, w ramieniu tolterodyny ER zaś – 49%; różnica była istotna statystycznie [24, 29].

W grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz po uszkodzeniach kręgosłupa solifenacyna w dawce 10 mg na dobę poprawiała parametry urodynamiczne, w tym zwiększała maksymalną objętość cystometryczną pęcherza (o 134 ml) w porównaniu z placebo (o 5 ml) [30].

### Mirabegron

Mirabegron jest agonistą receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego. W fazie gromadzenia moczu dominuje układ współczulny, a receptory  $\beta$ -adrenergiczne obecne w pęcherzu moczowym powodują relaksację wypieracza i sprzyjają gromadzeniu moczu. Występują trzy podtypy receptorów  $\beta$ :  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3. W pęcherzu moczowym 97% receptorów  $\beta$ -adrenergicznych to receptory  $\beta$ 3 [31]. Stymulacja receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego powoduje zwiększoną

pojemność pęcherza moczowego bez zmiany ciśnienia mikcji i objętości zalegającej. W konsekwencji agonista  $\beta$ 3-adrenoreceptora zwiększa pojemność pęcherza, nie wpływając na amplitudę skurczu w czasie mikcji [32]. Dawka podstawowa to 50 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zalecana dawka to 25 mg na dobę.

Cztery duże RCT wykazały skuteczność mirabegronu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu objawów OAB. W badaniu, które przeprowadzili Khullar i wsp., po 12 tygodniach terapii mirabegronem w dawce 50 mg liczba mikcji na dobę zmniejszyła się średnio o 1,9, liczba epizodów nietrzymania moczu o 1,6 na dobę, liczba parć naglących o 2,3 na dobę, a średnia objętość mikcyjna zwiększyła się o 24 ml [33]. Częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem (nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, zapalenie nosogardzieli) była podobna w grupie mirabegronu i placebo. Dodatkowa analiza wykazała, że mirabegron cechował się podobną skutecznością w zakresie częstości epizodów nietrzymania moczu i mikcji zarówno u pacjentów z OAB, którzy nie byli wcześniej leczeni preparatami antymuskarynowymi, jak i u tych, którzy przerwali uprzednią terapię lekami antymuskarynowymi [34]. W badaniu SYNERGY I i II potwierdzono, że terapia łączona solifenacyną i mirabegronem jest skuteczniejsza niż monoterapia pojedynczymi preparatami. Terapia łączona dodatkowo zmniejszyła średnią liczbę mikcji na dobę (o 0,1–0,5), liczbę epizodów nietrzymania moczu (o 0,4–0,5) oraz zwiększyła średnią objętość mikcyjną o 13–16 ml [35].

### Leki przeciwdepresyjne

**Imipramina** jest lekiem przeciwdepresyjnym stosowanym w leczeniu OAB (obecnie niedostępnym w Polsce) [36]. Wywiera ona złożony efekt farmakologiczny poprzez działanie antymuskarynowe i blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Ma pośrednie działanie  $\alpha$ -adenergiczne, więc promuje rozkurcz wypieracza i powoduje wzrost ciśnienia śródcewkowego [37].

**Duloksetyna** jest inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, słabo hamuje także wychwyt zwrotny dopaminy. Zwiększa aktywność mięśni zwieraczy cewki moczowej w fazie gromadzenia moczu w pęcherzu [19]. Mięśnie poprzecznie prążkowane wokół cewki moczowej unerwione są przez nerw sromowy, do którego dochodzą neurony ruchowe z jądra Onufa (zlokalizowanego w rogach przednich rdzenia kręgowego w odcinku krzyżowym). Noradrenalina i serotonina potencjalizują pobudzenie glutaminergiczne neuronów ruchowych, zwiększając aktywność skurczową mięśni poprzecznie prążkowanych [19].

Większość dostępnych badań dotyczy zastosowania duloksetyny w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu, można jednak znaleźć doniesienia o jej korzystnym wpływie w terapii OAB. Duloksetyna zmniejsza liczbę mikcji i parć naglących na dobę oraz poprawia parametry jakości życia, pozostawiając średnią objętość mikcyjną bez zmian (LE4). Jej skuteczność wykazano u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza, a także w mieszanym nietrzymaniu moczu. Ze względu na udowodnioną skuteczność kliniczną w leczeniu depresji duloksetyna może być opcją terapeutyczną u pacjentów z depresją i współistniejącymi objawami OAB (zastosowanie off-label, w Polsce nie ma rejestracji we wskazaniu nietrzymanie moczu) [36].

### Leki stosowane w leczeniu nokturii w przebiegu pęcherza nadreaktywnego

**Desmopresyna** (DDAVP, deamino-D-argininowazopresyna) jest syntetycznym analogiem wazopresyny i wykazuje działanie antydiuretyczne poprzez receptory wazopresyny V2, wpływając na wchłanianie zwrotne wody w kanalikach nerkowych. Stosowana jest w leczeniu nokturii wywołanej nocną poliurią [3]. Zalecana dobową dawką terapeutyczną dla kobiet wynosi 25  $\mu$ g liofilizatu desmopresyny podjęzykowo godzinę przed snem (dla mężczyzn 50  $\mu$ g). Przyjmowanie leku z pokarmem może zmniejszać siłę i skracać czas działania leku. Istnieją badania potwierdzające skuteczność desmopresyny w leczeniu objawów nokturii u pacjentów z OAB. W badaniu z randomizacją porównywano zastosowanie 25  $\mu$ g desmopresyny w połączeniu z 4 mg tolterodyny ER względem monoterapii tolterodyną. Po 12 tygodniach terapii w grupie z desmopresyną zaobserwowano znaczną różnicę w objętości moczu oddawanego w nocy oraz wydłużenie czasu między zaśnięciem a pierwszym epizodem nokturii u pacjentek leczonych z powodu OAB i poliurii nocnej.

U pacjentek, u których nokturia stanowi istotny problem kliniczny, przy współistnieniu pęcherza nadreaktywnego można rozważyć podanie desmopresyny w celu zmniejszenia liczby i objętości mikcji nocnych [38].

### Kontynuacja terapii

W wielu badaniach podkreśla się niski odsetek kontynuacji terapii lekami antymuskarynowymi. Jako główną przyczynę pacjenci wskazują brak spodziewanej skuteczności terapii i działania niepożądane. Wagg i wsp. przeprowadzili analizę, według której po 12 miesiącach odsetek pacjentów kontynuujących leczenie wynosił: 35% dla solifenacyny, 28% dla tolterodyny ER, 26% dla trospium, 24% dla tolterodyny IR, 22% dla oksybutyniny IR oraz 17% dla daryfenacyny [39]. Po 24 miesiącach odsetki kontynuacji terapii wynosiły zaś od 6 do 12% [40]. Według literatury mirabegron cechuje się istotnie

dłuższym czasem do zaprzestania stosowania niż preparaty z grupy leków antymuskarynowych. Po 12 miesiącach terapii 38% pacjentów nadal przyjmowało mirabegron. Średni czas do zaprzestania leczenia dla mirabegronu sięgał 169 dni, a dla tolterodyny ER – 56 dni. Czynniki sprzyjającymi zaprzestaniu stosowania farmakoterapii OAB są młodszy wiek pacjentów (< 60. rż.), niedoinformowanie pacjenta o celach leczenia, zbyt wygórowane oczekiwania w zakresie efektów terapii, niechęć pacjenta do przewlekłej farmakoterapii bądź też uzyskanie istotnej poprawy w zakresie objawów OAB [19].

### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Dobierając lek do przewlekłej terapii pęcherza nadreaktywnego, należy brać pod uwagę możliwy wpływ zastosowanej farmakoterapii na układ sercowo-naczyniowy [41]. Leki antymuskarynowe cechują się profilem bezpieczeństwa potwierdzonym w wielu badaniach. Niestety poważniejsze obawy związane z ich stosowaniem obejmują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony serca, między innymi: zwiększenia częstości akcji serca (HR, *heart rate*), wydłużenia odstępu QT oraz indukcji polimorficznego częstoskurczu komorowego [42]. W sercu występują głównie receptory M2, które odgrywają rolę w kontrolowaniu HR i rzutu serca. Blokada receptorów M2 w węźle zatokowym, naturalnym rozruszniku serca, przyspiesza tętno i zmniejsza inne wskaźniki aktywności nerwu błędnego, takie jak powrót HR do częstości spoczynkowej po wysiłku i odpowiedź na odruch z baroreceptorów [42].

Selektywność daryfenacyny względem receptora M3 sugeruje jej niewielki wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Olshansky i wsp. ocenili wpływ 7-dniowej ekspozycji na daryfenacynę w dawce 15 mg na dobę, tolterodynę w dawce 4 mg na dobę i placebo u zdrowych uczestników. Stwierdzono, że tolterodyna znacząco zwiększała HR w stosunku do daryfenacyny i placebo, podczas gdy daryfenacyna nie wpływała na HR w porównaniu z placebo. Dla tolterodyny maksymalny wzrost HR występował w czasie maksymalnego stężenia w osoczu i wynosił około 4 uderzeń/min [43]. Fezoterodyna również powoduje zależne od dawki zwiększenie HR. Średnia zmiana HR dla fezoterodyny w dawkach 4 mg i 8 mg oraz placebo wyniosła odpowiednio 3, 4 i 1 uderzenie/min [44]. W badaniach dotyczących oksybutyniny nie wykazano wzrostu HR w porównaniu z placebo [45].

Solifenacyna nie powodowała wzrostu średniej HR ani średniego ciśnienia tętniczego [46]. Leczenie trospium może się wiązać ze zwiększeniem HR, które koreluje ze wzrostem dawek. Trospium powodowało średni wzrost HR o 9 uderzeń/min dla dawki 20 mg i 18 uderzeń/min dla dawki 100 mg. Zwiększenie częstości tętna pojawiało się po 4–8 godzinach i ustępo-

wało po 12 godzinach po podaniu. Nie zaobserwowano znaczącego wpływu na ciśnienie tętnicze niezależnie od dawki [19]. Podsumowując, można stwierdzić, że daryfenacyna, solifenacyna i oksybutynina wykazują brak istotnego wpływu na HR [47].

Mirabegron względem placebo powodował wzrost HR o 1–2 uderzenia/min [48]. Zbiorcza analiza danych z badań klinicznych nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym dla mirabegronu lub leków antymuskarynowych w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w obrębie układu sercowo-naczyniowego związane były z wcześniej istniejącymi chorobami, ale nie z leczeniem OAB. **Nie wykazano związku między leczeniem OAB a zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym** [49]. W badaniu SYNERGY, analizującym terapię skojarzoną mirabegronem z solifenacyną, nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu spoczynkowego ciśnienia tętniczego [50]. Analiza bezpieczeństwa połączenia mirabegronu i solifenacyny wykazała porównywalne wskaźniki niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla leczenia skojarzonego i monoterapii [50].

Wydłużenie odstępu QT i jego konsekwencje wynikają z hamowania kanału potasowego hERG w sercu [42]. Spośród leków antymuskarynowych daryfenacyna, fezoterodyna oraz chlorek trospium nie wpływają na odstęp QT/QTc [19, 42, 51]. Solifenacyna może powodować wydłużenie odstępu QT w zakresie, który nie ma żadnego znaczenia klinicznego (w dawce 10 mg wydłużenie odstępu QT o 2 ms, w dawce 30 mg – 3-krotność maksymalnej dawki terapeutycznej – o 8 ms) [19]. Wpływ tolterodyny na odstęp QT koreluje z jej stężeniem w osoczu. Tolterodyna z dużym powinowactwem blokuje kanały hERG, jednak w badaniach klinicznych nie wykazuje istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc [42]. Informacje na temat wpływu na odstęp QT u pacjentów przyjmujących oksybutyninę są skąpe [19, 42, 52]. W badaniach dotyczących zastosowania mirabegronu w monoterapii w porównaniu z terapią skojarzoną z solifenacyną i placebo nie wykazano wpływu na odstęp QT/QTc w żadnej z badanych grup [50]. Imipramina wywiera negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy; wydłuża odstęp QTc i ma działanie antyarytmiczne [19].

### Polipragmazja i metabolizm

Polipragmazja (przyjmowanie > 5 leków) jest częstym zjawiskiem w populacji osób w starszym wieku. Interakcje między lekami często obejmują izoenzymy wątrobowego układu cytochromu p450. Tolterodyna, daryfenacyna, solifenacyna, oksybutynina i mirabegron są metabolizowane przez system cytochromu p450. Wynika z tego większa podatność na zmieniony metabolizm leków

w przypadku interakcji lekowych preparatów opartych na metabolizmie wątrobowym. Trosipium jest eliminowane z organizmu przez nerki, w postaci niezmienionej [19].

### Obciążenie antycholinergiczne

Obciążenie antycholinergiczne to zjawisko, które należy uwzględnić przy prowadzeniu terapii u pacjentów stosujących polipragmazję. Istnieje wiele leków z innych grup, które wykazują dodatkowo działanie antycholinergiczne (leki antymuskarynowe razem z lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwhistaminowymi stanowią > 90% przepisywanych pacjentom leków o właściwościach antycholinergicznych). Efekt addytywny przyjmowanych leków wyraża się wzrostem działań niepożądanych (takich jak suchość w jamie ustnej, zaparcia, zaburzenia widzenia, zaburzenia poznawcze) oraz ich zmniejszoną skutecznością. Efekt antycholinergiczny leków jest uzależniony od stosowanej dawki [53]. Istnieją skale pozwalające ocenić całościowy efekt antycholinergiczny przyjmowanych leków [54]. W tabeli 4 wymieniono wybrane leki o wysokim i niskim potencjale antycholinergicznym [55].

### Farmakoterapia u osób w starszym wieku

Mirabegron jest skuteczny i bezpieczny u osób w starszym wieku (LE1b). Leki antymuskarynowe są również skuteczne u osób w podeszłym wieku, jak i w innych grupach wiekowych (LE1b). Wpływ leków antycholinergicznych na funkcje poznawcze kumuluje się wraz z czasem ich stosowania (LE2b). Oksybutynina może pogorszyć funkcje poznawcze u osób starszych i dlatego przepisywanie jej u osób powyżej 65. rż. nie jest zalecane (LE2b). W badaniach krótkoterminowych solifenacyna, daryfenacyna, fezoterodyna i trosipium nie powodowały dysfunkcji poznawczych u osób starszych. Długotrwałe leczenie antymuskarynowe należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie tych, którzy mają zaburzenia poznawcze lub są zagrożeni ich wystąpieniem [2, 3].

### Estrogeny dopochwowe

Rola estrogenów w terapii OAB jest niejednoznaczna, nie są one uwzględniane w większości międzynarodowych rekomendacji. U pacjentek z niedoborem estrogenów potwierdzono wzrost ryzyka wystąpienia OAB [56]. W badaniach na szczurach po usunięciu jajników odnotowano istotne zmniejszenie objętości mikcyjnej i wzrost częstości oddawania moczu, a podanie egzogenne estrogenów odwracało te zmiany [57].

Przegląd systematyczny 11 badań randomizowanych wykazał skuteczność estrogenów względem placebo w redukcji częstomoczu, nokturii, liczby parć naglących, epizodów nietrzymania moczu oraz zwiększenia objętości pęcherza moczowego i objętości pęcherza moczowego

**Tabela 4.** Leki o działaniu antycholinergicznym i ich potencjał działania antycholinergicznego [54, 55]

Leki	Wskaźnik działania antycholinergicznego 1 – niski potencjał antycholinergiczny 2 – wysoki potencjał antycholinergiczny
<b>Leki psychotropowe (N)</b>	
Amitryptylina	2
Citalopram	1
Diazepam	1
Fentanyl	1
Fluoksetyna	1
Karbamazepina	1
Klozapina	2
Kwetiapina	1
Lit	1
Mirtazapina	1
Olanzapina	1
Paroksetyna	1
Promazyna	1
Risperidon	1
Trazodon	1
<b>Leki działające na układ pokarmowy i metabolizm (A)</b>	
Domperidon	1
Hioscyna	2
Loperamid	1
Ranitydyna	1
<b>Leki działające na układ oddechowy i przeciwalergiczne (R)</b>	
Cetyryzyna	1
Feksofenadyna	1
Kodeina	1
Loratadyna	1
Teofilina	1
<b>Leki działające na układ mięśniowo-szkieletowy (M)</b>	
Baklofen	1
Tyzanidyna	2
<b>Leki działające na układ moczowo-płciowy (G)</b>	
Daryfenacyna	2
Oksybutynina	2
Tolterodyna	2
<b>Leki działające na układ sercowo-naczyniowy (C)</b>	
Digoksyna	1

przy pierwszej potrzebie mikcji. Wyniki te dotyczyły terapii miejscowej (dopochwowej i dopęcherzowej). Terapia systemowa wykazywała skuteczność jedynie w zmniejszeniu liczby epizodów nietrzymania moczu i w zwiększeniu

objętości pęcherza moczowego przy pierwszej potrzebie mikcji, nasilała natomiast objawy nokturii [58].

Wyniki badań porównujących zastosowanie leków antymuskarynowych w połączeniu z estrogenem dopochwowym względem leku antymuskarynowego podawanego w monoterapii są sprzeczne. Tseng i wsp. wykazali istotną poprawę w zakresie częstotliwości mikcji i jakości życia w grupie otrzymującej tolterodynę i dopochwowe skoniugowane estrogeny w odniesieniu do monoterapii tolterodyną. Objawy nokturii, parć nagłych, nietrzymania moczu z parć nagłych po leczeniu poprawiały się w stosunku do stanu wyjściowego, ale nie wykazano wyższości terapii łączonej [59]. Serati i wsp. w grupie kobiet z nadreaktywnością wypieracza potwierdzoną badaniem urodynamicznym nie wykazali synergistycznego efektu tolterodiny ER w dawce 4 mg i estriolu w kremie w terapii OAB [60]. Jiang i wsp. wykazali, że skuteczność solifenacyny w likwidacji objawów OAB w połączeniu w estradiolem dopochwowym była taka sama jak bez estrogenów. Jednak dodanie estradiolu istotnie poprawiło odczucia subiektywne kobiet i parametry jakości życia [61].

### Trzecia linia leczenia: toksyna botulinowa i neuromodulacja (PTNS i SNS)

#### Toksyna botulinowa

Onabotulina (*onabotulinumtoxin A*) należy do grupy toksyn typu A, jest neurotoksyną, która łączy się trwale z płytką nerwowo-mięśniową, poraża przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez fragmentację białka SNAP-25 (*synaptosomal protein*) i hamowanie uwalniania acetylocholinyl z zakończeń presynaptycznych.

Toksyna onabotulinowa A w idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego (IDO, *idiopathic detrusor overactivity*) jest stosowana w dawce 100 j. rozpuszczonych w 10 ml soli fizjologicznej i wstrzykiwana w 20 punktów ściany pęcherza powyżej trójkąta pęcherza (0,5 ml na jedno miejsce wstrzyknięcia). W badaniach klinicznych mediana czasu trwania efektu wyniosła 166 dni (ok. 24 tygodnie) [3, 62]. Na rynku dostępne są różne odmiany toksyny botulinowej typu A, w tym również takie, które nie są zarejestrowane w leczeniu OAB (anabotulina – *abobotulinum toxin A* i inkobotulina – *incobotulinum toxin A*). Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na wskazania rejestracyjne poszczególnych produktów, gdyż dawki tych preparatów nie są równoważne [3].

W badaniu z randomizacją po 12 tygodniach obserwacji onabotulina istotnie zmniejszyła wszystkie objawy OAB w stosunku do placebo, obniżyła liczbę epizodów nietrzymania moczu z parć nagłych na dobę (-2,95 vs. -1,03;  $p < 0,001$ ) i wywarła pozytywny wpływ na jakość życia (odpowiedź na leczenie oceniło pozytywnie 62,8% pacjentów w porównaniu z 26,8% w grupie placebo) [63]. Epizodów nietrzymania moczu z powodu parć nagłych

nie doświadczało 22,9% pacjentów w grupie onabotuliny i 6,5% w grupie placebo [62].

W badaniu porównującym onabotulinę z lekami antymuskarynowymi po 6 miesiącach obserwacji obie metody wiązały się z podobną redukcją częstości epizodów nietrzymania moczu z parć nagłych (3,3 vs. 3,4). Jednak do całkowitego ustąpienia objawów nietrzymania moczu z parć nagłych doszło u 27% pacjentek z grupy przyjmującej onabotulinę i u 13% kobiet z grupy stosującej leki antymuskarynowe ( $p = 0,003$ ). Grupa otrzymująca onabotulinę cechowała się istotnie mniejszym prawdopodobieństwem suchości w jamie ustnej (31% vs. 46%), ale u pacjentek z tej grupy częściej stwierdzano zaleganie moczu po mikcji (w pierwszych 2 miesiącach terapii 5% vs. 0%) oraz zakażenia dróg moczowych (33% vs. 13%). Efekt terapii utrzymywał się po 12 miesiącach od podania onabotuliny u 38% pacjentek (LE1b) [3, 64].

W przypadku neurogennej nadreaktywności pęcherza moczowego (NDO, *neurogenic detrusor overactivity*) zaleca się zastosowanie dawki 200 j. onabotuliny wstrzykiwanej po 1 ml w 30 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza. W takim wypadku, według badań III fazy, mediana czasu utrzymywania się efektu wynosi 256–295 dni [65].

#### Inne schematy wstrzyknięć w pęcherzu moczowym

Powodem ostrzykiwania pęcherza moczowego ponad trójkątem pęcherza moczowego jest koncepcja zapobiegania refluksowi pęcherzowo-moczowodowemu. Istnieje jednak wiele prac badających inne lokalizacje iniekcji pęcherza moczowego [19].

W badaniach porównujących miejsca ostrzykiwania pęcherza nie wykazano wzrostu zalegania moczu po mikcji, odsetka pacjentów wymagających samocewnikowania ani refluksu pęcherzowo-moczowodowego przy iniekcjach w trójkąt pęcherza moczowego [19]. W jednym z badań dotyczących pacjentów z IDO porównywano trzy typy ostrzyknięć: w trzon pęcherza (100 j.), trzon pęcherza (75 j.) i trójkąt (25 j.) oraz dno pęcherza (50 j.) i trójkąt (50 j.). Wskaźnik skuteczności po 3 miesiącach wynosił 70% dla trzonu pęcherza, 74% dla trzonu i trójkąta oraz 73% dla dna i trójkąta. Między trzema podgrupami nie było istotnych różnic w odsetkach powodzenia, liczbie epizodów parć nagłych i nietrzymania moczu z parć nagłych ani we wskaźnikach długoterminowych. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w trzech grupach. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono refluksu pęcherzowo-moczowodowego [66].

Z kolei na podstawie metaanalizy obejmującej 8 badań i 419 pacjentów z neurogenną i idiopatyczną nadreaktywnością wypieracza wykazano, że iniekcje obejmujące trójkąt cechują się lepszą skutecznością i nie są związane z zwiększonym odsetkiem powikłań niż iniekcje omijające trójkąt. Głębokość iniekcji nie wpływała na skuteczność ani bezpieczeństwo onabotuliny A [67].

Najczęstsze działania niepożądane onabotuliny dotyczą układu moczowego. Infekcje dolnych dróg moczowych w czasie 12 tygodni obserwacji wystąpiły u 15,5% pacjentów z grupy onabotuliny i u 5,9% w grupie placebo; były to infekcje niepowikłane. Dodatkowo raportowano wystąpienie objawów dyzurycznych (12,2%), bakteriurii (5%) i zalegania moczu po mikcji (5,4%). U 8,7% pacjentów doszło do wzrostu zalegania moczu po mikcji (PVR, *post-void residual*)  $\geq 200$  ml w stosunku do wartości wyjściowych. W grupie placebo nie zaobserwowano istotnego wzrostu PVR. Odsetek pacjentów, którzy wymagali samocewnikowania (CIC, *clean intermittent catheterisation*) w dowolnym momencie pierwszego cyklu leczenia, wyniósł 6,1% w porównaniu z 0% w grupie placebo [68].

### Tyłna stymulacja nerwu piszczelowego (PTNS)

U niektórych pacjentów jako leczenie trzeciej linii można zastosować tylną stymulację nerwu piszczelowego (PTNS) [3].

Nerw piszczelowy jest obwodowym nerwem z włókami czuciowymi i ruchowymi. Wywodzi się z korzeni nerwowych L4–S3, które unerwiają czuciowo i ruchowo również pęcherz moczowy i dno miednicy. Przypuszcza się, że efekt PTNS jest związany ze wsteczną stymulacją nerwów splotu krzyżowego. Leczenie obejmuje 12 cotygodniowych 30-minutowych sesji, po których zalecane są sesje podtrzymujące. Stymulację wykonuje się przezskórnie za pomocą cienkiej igły (34-gauge), umieszczonej tuż nad przyśrodkowym kłykiem kostki (P-PTNS, *percutaneous*) [3].

Tyłna stymulacja nerwu piszczelowego przynosi efekty w leczeniu opornego OAB. Wykazuje istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z placebo przy braku poważnych działań niepożądanych i porównywalną skuteczność w stosunku do leków antymuskarynowych (LE1b). W metaanalizach wykazuje skuteczność na poziomie 37–100%, powoduje zmniejszenie częstomoczu, liczby parć nagłych, epizodów nietrzymania moczu z parcia i nokturii [69]. Dostępna jest również stymulacja powierzchniowymi elektrodami skórnymi (T-PTNS, *transcutaneous*), której skuteczność w redukcji częstomoczu dziennego nie jest niższa niż skuteczność P-PTNS (LE1b) [70].

Terapia podtrzymująca P-PTNS, prowadzona średnio raz w miesiącu, wykazała skuteczność w podtrzymywaniu efektu terapii do 3 lat obserwacji (LE1b) [3]. Może być również prowadzona za pomocą elektrod powierzchniowych (T-PTNS) w schemacie 3 sesje 30-minutowe tygodniowo (LE1b) [71].

W przypadku pacjentek z OAB fizjoterapeuta może stosować elektrostymulację z dostępu pochwowego, przezodbytniczego oraz powierzchniowego (elektrostymulacja przykręgosłupowa ośrodków mikcji, nieinwazyjna elektrostymulacja nerwu piszczelowego lub strzałko-

wego). Na podstawie dostępnych publikacji trudno jednoznacznie określić prawidłową częstotliwość wizyt, nie ma też zgodności co do czasu trwania jednej serii elektrostymulacji. Autorzy niniejszych rekomendacji zalecają dobierać parametry elektrostymulacji indywidualnie, przy uwzględnieniu stanu klinicznego pacjentki oraz nasilenia objawów OAB [72, 73].

### Stymulacja nerwów krzyżowych (SNS)

Klinicyści mogą proponować SNS jako leczenie trzeciej linii w starannie dobranej populacji pacjentów charakteryzującej się ciężkimi, opornymi na leczenie objawami OAB lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugiej linii i są skłonni poddać się zabiegowi chirurgicznemu [2]. W Polsce były wykonywane tylko pojedyncze zabiegi i brak jest własnych doświadczeń w tym zakresie. Stymulacja nerwów krzyżowych jest skuteczniejsza w leczeniu nagłego nietrzymania moczu niż kontynuacja nieskutecznego postępowania zachowawczego (LE1b) [3].

Skuteczność SNS wykazano w grupie pacjentów z opornym na leczenie nagłym nietrzymaniem moczu. Po 6 miesiącach obserwacji u 50% pacjentów po wszczęciu stymulatora nerwów krzyżowych stwierdzono ponad 90-procentową poprawę objawów nagłego nietrzymania moczu w porównaniu z 1,6% w grupie kontynuującej farmakoterapię (LE1b) [74].

Podczas prospektywnego RCT obejmującego pacjentów opornych na terapię przynajmniej jednym lekiem antymuskarynowym po 6 miesiącach leczenia poprawę lub znaczną poprawę w zakresie objawów OAB zgłosiło 86% pacjentów z grupy SNS w stosunku do 44% z grupy leczonej lekami antymuskarynowymi ( $p < 0,001$ ). Po 12 miesiącach odsetek sukcesu terapeutycznego dla SNS wyniósł 85%, a po 5 latach – 82%. Sukces terapeutyczny definiowany był jako co najmniej 50-procentowa poprawa w zakresie epizodów nietrzymania moczu z parcia lub co najmniej 50-procentowa poprawa w zakresie liczby mikcji na dobę bądź powrót do prawidłowej liczby mikcji na dobę ( $< 8$ ). Po 5 latach obserwacji uzyskano zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu średnio  $0,2,0 \pm 2,2$  na dobę w stosunku do stanu sprzed leczenia ( $p < 0,0001$ ) oraz pełne trzymanie moczu u 45% pacjentów. Średnia redukcja liczby mikcji na dobę wynosiła  $5,4 \pm 4,3$  ( $p < 0,0001$ ). Po roku terapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stymulatorem były „niechciana” zmiana stymulacji u 12% pacjentów, ból w miejscu implantu (7%) oraz infekcja miejsca implantu (3%). Pięcioletni skumulowany wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z elektrodą, wymagających reoperacji już po wszczęciu całego systemu, wyniósł 22,4%. Nieskuteczność produktu terapeutycznego zaobserwowano u 13% pacjentów. Po 5 latach obserwacji odsetek pacjentów, u których usunięto stymulator, wyniósł 19,1% (LE1b) [75].

W badaniu ROSETTA porównującym SNS z iniekcją 200 j. onabotuliny po 6 miesiącach obserwacji u kobiet z grupy onabotuliny nastąpiła większa redukcja średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z parć naglających na dobę w porównaniu z grupą SNS (-3,9 vs. -3,3 epizodu na dzień;  $p = 0,01$ ). Uzyskały one także istotnie większą poprawę w kwestionariuszu oceniającym poziom zaniepokojenia objawami OAB (*Overactive Bladder Questionnaire – Short Form*) i wyższy poziom satysfakcji z leczenia. U pacjentek z grupy stosującej onabotulinę istotnie częściej występowały infekcje dróg moczowych (35% vs. 11%;  $p < 0,001$ ) i potrzeba samocewnikowania (8% w 1. miesiącu, 4% w 3. miesiącu i 2% w 6. miesiącu obserwacji). Konieczność rewizji lub usunięcia stymulatora wystąpiła u 3% pacjentek. Niewielka, choć istotna różnica w obiektywnych i subiektywnych wskaźnikach efektu terapii jest przyczyną komentarzy i szerokiej dyskusji na temat niepewnego znaczenia klinicznego wyników [76]. Na tej podstawie w rekomendacjach europejskich formułowany jest wniosek, że SNS nie jest skuteczniejsza niż iniekcja 200 j. onabotuliny po 6 miesiącach obserwacji (LE1b) [3].

Mimo że SNS znajduje się w trzeciej linii leczenia, obok PTNS i onabotuliny, należy tę metodę traktować jako obciążoną większym ryzykiem i bardziej inwazyjną. Dlatego zalecana jest dla pacjentek opornych na leczenie innymi metodami [4].

Oprócz leczenia OAB SNS jest skuteczna również w terapii zespołu bolesnego pęcherza, śródmięzowego zapalenia pęcherza moczowego, zalegania moczu niewywołanego przeszkodą podpęcherzową oraz nietrzymania stolca [69].

### SNS a badanie rezonansem magnetycznym

Stymulacja nerwów krzyżowych stanowi względne przeciwwskazanie do wykonania badania rezonansem magnetycznym. Pole magnetyczne wytwarza prądy w neuroelektrodach, co powoduje nagrzewanie elektrod w badaniach *in vivo* oraz *in vitro* i może prowadzić do uszkodzenia nerwów. W sytuacji konieczności wykonania planowego badania rezonansem magnetycznym zaleca się usunięcie stymulatora. W przypadku nowszych urządzeń istnieje możliwość wykonania badania głowy przy spełnieniu szczegółowo opisanych warunków [69].

### PODSUMOWANIE

Przed wdrożeniem leczenia konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki adekwatnej do objawów. W przypadku braku efektu zastosowanej terapii wskazane jest skierowanie pacjentki do diagnostyki specjalistycznej. W wybranych sytuacjach zaleca się rozważenie konsylium specjalistów.

Farmakoterapia jest metodą referencyjną w leczeniu OAB i jej wprowadzanie nie powinno być opóźniane. Jednak ograniczenia w jej skuteczności i efekty niepożądane sprawiają, że poszukuje się nowych rozwiązań. Prowadzone są badania na zwierzętach mające na celu odkrycie nowych mechanizmów działania preparatów do stosowania w leczeniu OAB [19, 36, 77–80]. Skutkiem badań przedklinicznych jest opracowanie nowych leków w terapii OAB, które mają duże szanse na zastosowanie w praktyce klinicznej [16, 77].

### Abstract

**Objectives.** The aim of the publication was to present the interdisciplinary guidelines of the Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians (PSGO) for the treatment of overactive bladder (OAB) syndrome based on the available literature, expert knowledge, and everyday practice.

**Material and methods.** A review of the literature, including current recommendations for the treatment of overactive bladder syndrome, urinary incontinence, urgency and mixed urinary incontinence, as well as the earlier recommendations of the PSGO Urogynecology Section, was conducted.

**Results.** Management of the patients with OAB is presented. Four lines of therapy were identified: 1) educating the patient, behavioral therapy with pelvic floor muscle training, 2) pharmacotherapy, 3) botulinum toxin injection and tibial nerve stimulation; and sacral nerve stimulation even though so far it has been used only in selected populations, 4) surgical intervention. The literature reports which provided supporting evidence and presented various aspects of the therapy were discussed. OAB pharmacotherapy-related issues which are vital in everyday clinical practice were presented.

**Conclusions.** A systematic review of the available guidelines and an analysis of OAB (including urgency urinary incontinence) management were conducted. The Polish Society of Gynecologists and Obstetricians issued the guidelines for the therapeutic management of OAB patients. The need for an individualized approach was emphasized.

**Key words:** overactive bladder; pharmacotherapy; behavioral therapy; physiotherapy; botulinum toxin; urinary incontinence

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 42–60

## Piśmiennictwo

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. International Urogynecological Association, International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 4–20, doi: [10.1002/nau.20798](https://doi.org/10.1002/nau.20798), indexed in Pubmed: [19941278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19941278/).
- Gormley E, Lightner D, Burgio K, et al. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline. *Journal of Urology.* 2012; 188(6S): 2455–2463, doi: [10.1016/j.juro.2012.09.079](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.079).
- Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/#4> (10.01.2020).
- Corcos J, Przydacz M, Campeau L, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J.* 2017; 11(5): E142–E173, doi: [10.5489/cuaj.4586](https://doi.org/10.5489/cuaj.4586), indexed in Pubmed: [28503229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503229/).
- Radziszewski P, Baranowski W, Nowak-Markwitz E, et al. Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym. *Ginekol Pol.* 2010; 81: 789–793.
- Skret A, Kotarski J, Baranowski W, et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące profilaktyki oraz leczenia zaburzeń statyki narządów płciowych i wysiłkowego nietrzymania moczu u pacjentek zakwalifikowanych do histerektomii. *Ginekol Pol.* 2009; 80: 459–465.
- Spaczyński M, Radowski S, Rechberger T, et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie diagnostyki i leczenia nietrzymania moczu u kobiet. *Ginekol Pol.* 2005; 76(11): 848–854.
- Rai BP, Cody JD, Alhasso A, et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD003193, doi: [10.1002/14651858.CD003193.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003193.pub4), indexed in Pubmed: [23235594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235594/).
- Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(8): 1177–1191, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02078.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02078.x), indexed in Pubmed: [19575724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575724/).
- Subak LL, Wing R, West DS, et al. PRIDE Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 2009; 360(5): 481–490, doi: [10.1056/NEJMoa0806375](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806375), indexed in Pubmed: [19179316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179316/).
- Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG.* 2003; 110(3): 247–254, indexed in Pubmed: [12628262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628262/).
- Zhu J, Hu X, Dong X, et al. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019; 25(3): 238–246, doi: [10.1097/SPV.0000000000000531](https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000531), indexed in Pubmed: [29528879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528879/).
- Nuotio M, Jylhä M, Koivisto AM, et al. Association of smoking with urgency in older people. *Eur Urol.* 2001; 40(2): 206–212, doi: [10.1159/000049774](https://doi.org/10.1159/000049774), indexed in Pubmed: [11528200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528200/).
- Coyne KS, Cash B, Kopp Z, et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int.* 2011; 107(2): 254–261, doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09446.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09446.x), indexed in Pubmed: [20590548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590548/).
- Charach G, Greenstein A, Rabinovich P, et al. Alleviating constipation in the elderly improves lower urinary tract symptoms. *Gerontology.* 2001; 47(2): 72–76, doi: [10.1159/000052776](https://doi.org/10.1159/000052776), indexed in Pubmed: [11287730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287730/).
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 280(23): 1995–2000, doi: [10.1001/jama.280.23.1995](https://doi.org/10.1001/jama.280.23.1995), indexed in Pubmed: [9863850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9863850/).
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD005429, doi: [10.1002/14651858.CD005429.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005429.pub2), indexed in Pubmed: [22258963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258963/).
- Cartwright R, Cardozo L. Transdermal oxybutynin: sticking to the facts. *Eur Urol.* 2007; 51(4): 907–14; discussion 914, doi: [10.1016/j.eururo.2006.11.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.033), indexed in Pubmed: [17157979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17157979/).
- Andersson KE, Cardozo L, Cruz F. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A. ed. *Incontinence*, 6th edition. ICUD ICS 2017: 805–958.
- Rudy D, Cline K, Harris R, et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology.* 2006; 67(2): 275–280, doi: [10.1016/j.urology.2005.08.017](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.08.017), indexed in Pubmed: [16461077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461077/).
- Futyma K, Rechberger T. Nadaktywny pęcherz moczowy - nowe możliwości terapeutyczne. *Przegląd Urologiczny.* 2010; 6(64): 10–13.
- Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol.* 2003; 20(6): 392–399, doi: [10.1007/s00345-003-0321-8](https://doi.org/10.1007/s00345-003-0321-8), indexed in Pubmed: [12811500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12811500/).
- Elinoff V, Bavendam T, Glasser DB, et al. Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(6): 745–751, doi: [10.1111/j.1742-1241.2006.00986.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00986.x), indexed in Pubmed: [16805763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16805763/).
- Chapple C, Fianu-Jonsson A, Indig M, et al. Treatment Outcomes in the STAR Study: A Subanalysis of Solifenacin 5 mg and Tolterodine



- dine ER 4 mg. *European Urology*. 2007; 52(4): 1195–1203, doi: [10.1016/j.eururo.2007.05.027](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.05.027).
25. Herschorn S, Swift S, Guan Z, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010; 105(1): 58–66, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.09086.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09086.x), indexed in Pubmed: [20132103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132103/).
  26. Tack J, Wyndaele JJ, Ligozio G, et al. A review and additional post-hoc analyses of the incidence and impact of constipation observed in darifenacin clinical trials. *Drug Healthc Patient Saf*. 2012; 4: 127–139, doi: [10.2147/DHPS.S26580](https://doi.org/10.2147/DHPS.S26580), indexed in Pubmed: [23055780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055780/).
  27. Khullar V, Foote J, Seifu Y, et al. Time-to-effect with darifenacin in overactive bladder: a pooled analysis. *Int Urogynecol J*. 2011; 22(12): 1573–1580, doi: [10.1007/s00192-011-1522-0](https://doi.org/10.1007/s00192-011-1522-0), indexed in Pubmed: [22006023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006023/).
  28. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*. 2004; 45(4): 420–9; discussion 429, doi: [10.1016/j.eururo.2004.01.008](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.008), indexed in Pubmed: [15041104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041104/).
  29. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol*. 2005; 48(3): 464–470, doi: [10.1016/j.eururo.2005.05.015](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.05.015), indexed in Pubmed: [15990220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990220/).
  30. Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *NeuroUrol Urodyn*. 2017; 36(2): 414–421, doi: [10.1002/nau.22945](https://doi.org/10.1002/nau.22945), indexed in Pubmed: [26714009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714009/).
  31. Takahashi S, Takei M, Asakura H, et al. Clinical Guideline for Female Lower Urinary Tract Symptoms. *Low Urin Tract Symptoms*. 2016; 8(1): 5–29, doi: [10.1111/luts.12111](https://doi.org/10.1111/luts.12111), indexed in Pubmed: [26789539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789539/).
  32. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013; 67(7): 619–632, doi: [10.1111/ijcp.12194](https://doi.org/10.1111/ijcp.12194), indexed in Pubmed: [23692526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23692526/).
  33. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013; 63(2): 283–295, doi: [10.1016/j.eururo.2012.10.016](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.016), indexed in Pubmed: [23182126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182126/).
  34. Khullar V, Cambronero J, Angulo JC, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urol*. 2013; 13: 45, doi: [10.1186/1471-2490-13-45](https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-45), indexed in Pubmed: [24047126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047126/).
  35. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol*. 2018; 74(4): 501–509, doi: [10.1016/j.eururo.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.005), indexed in Pubmed: [29866467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866467/).
  36. Wróbel A, Kluz T, Surkont G, et al. Perspectives for the pharmacological treatment of overactive bladder syndrome. *Ginekol Pol*. 2017; 88(9): 504–508, doi: [10.5603/GP.a2017.0092](https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0092), indexed in Pubmed: [29057437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057437/).
  37. Sacomani CA, Almeida FG, Silvinato A, et al. Overactive bladder - pharmacological treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019; 65(4): 487–492, doi: [10.1590/1806-9282.65.4.487](https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.4.487), indexed in Pubmed: [31066800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066800/).
  38. Miotto P, Dobruch J, Lipiński M, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for patients with nocturia. *Cent European J Urol*. 2017; 70(4): 388–393, doi: [10.5173/cej.2017.1563](https://doi.org/10.5173/cej.2017.1563), indexed in Pubmed: [29410891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410891/).
  39. Wagg A, Compion G, Fahey A, et al. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*. 2012; 110(11): 1767–1774, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11023.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11023.x), indexed in Pubmed: [22409769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22409769/).
  40. Veenboer PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *J Urol*. 2014; 191(4): 1003–1008, doi: [10.1016/j.juro.2013.10.046](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.046), indexed in Pubmed: [24140548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140548/).
  41. Andersson KE, Sarawate C, Kahler KH, et al. Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2010; 106(2): 268–274, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.09073.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09073.x), indexed in Pubmed: [19922546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922546/).
  42. Andersson KE, Campeau L, Olshansky B. Cardiac effects of muscarinic receptor antagonists used for voiding dysfunction. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(2): 186–196, doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03813.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03813.x), indexed in Pubmed: [21595741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595741/).
  43. Olshansky B, Ebinger U, Brum J, et al. Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants  $\geq$  50 years. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008; 13(4): 241–251, doi: [10.1177/1074248408325404](https://doi.org/10.1177/1074248408325404), indexed in Pubmed: [18832343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832343/).
  44. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007; 178(6): 2488–2494, doi: [10.1016/j.juro.2007.08.033](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.033), indexed in Pubmed: [17937959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937959/).
  45. Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, et al. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 41(1): 73–75, doi: [10.1111/j.1365-2125.1996.tb00161.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00161.x), indexed in Pubmed: [8824696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8824696/).
  46. Michel MC, Wetterauer U, Vogel M, et al. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study. *Drug Saf*. 2008; 31(6): 505–514, doi: [10.2165/00002018-200831060-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00005), indexed in Pubmed: [18484784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484784/).
  47. Cetinel B, Onal B, Gultekin MH, et al. Which antimuscarinic agents used in the treatment of overactive bladder increase heart rate? a prospective randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(3): 417–424, doi: [10.1007/s11255-019-02090-9](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02090-9), indexed in Pubmed: [30725387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725387/).
  48. Nitti VW, Chapple CR, Walters C, et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013; 189(4): 1388–1395, doi: [10.1016/j.juro.2012.10.017](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.017), indexed in Pubmed: [23079373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079373/).
  49. White WB, Siddiqui E, Tat T, et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12(11): 768–778.e1, doi: [10.1016/j.jash.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.08.001), indexed in Pubmed: [30181042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181042/).
  50. White WB, Chapple C, Gratzke C, et al. A strategy utilizing ambulatory monitoring and home and clinic blood pressure measure-

- ments to optimize the safety evaluation of noncardiovascular drugs with potential for hemodynamic effects: a report from the SYNERGY trial. *Blood Press Monit.* 2018; 23(3): 153–163, doi: [10.1097/MBP.0000000000000320](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000320), indexed in Pubmed: 29578880.
51. Guay DRp. Trosipium chloride: an update on a quaternary anticholinergic for treatment of urge urinary incontinence. *Ther Clin Risk Manag.* 2005; 1(2): 157–167, doi: [10.2147/tcrm.1.2.157.62912](https://doi.org/10.2147/tcrm.1.2.157.62912), indexed in Pubmed: 18360555.
  52. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, et al. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem.* 2009; 16(33): 4481–4489, doi: [10.2174/092986709789712835](https://doi.org/10.2174/092986709789712835), indexed in Pubmed: 19835561.
  53. Gorup E, Rifel J, Petek Šter M. Anticholinergic Burden and Most Common Anticholinergic-acting Medicines in Older General Practice Patients. *Zdr Varst.* 2018; 57(3): 140–147, doi: [10.2478/sjph-2018-0018](https://doi.org/10.2478/sjph-2018-0018), indexed in Pubmed: 29983780.
  54. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, et al. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging.* 2018; 35(6): 523–538, doi: [10.1007/s40266-018-0549-z](https://doi.org/10.1007/s40266-018-0549-z), indexed in Pubmed: 29736815.
  55. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(7): 1485–1496, doi: [10.1007/s00228-013-1499-3](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3), indexed in Pubmed: 23529548.
  56. Cheng CL, Li JR, Lin CH, et al. Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(28): e4107, doi: [10.1097/MD.00000000000004107](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004107), indexed in Pubmed: 27428195.
  57. Yoshida J, Aikawa K, Yoshimura Y, et al. The effects of ovariectomy and estrogen replacement on acetylcholine release from nerve fibres and passive stretch-induced acetylcholine release in female rat bladder. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26(7): 1050–1055, doi: [10.1002/nau.20438](https://doi.org/10.1002/nau.20438), indexed in Pubmed: 17480029.
  58. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(10): 892–897, doi: [10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x](https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x), indexed in Pubmed: 15453881.
  59. Tseng LH, Wang AC, Chang YL, et al. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(1): 47–51, doi: [10.1002/nau.20583](https://doi.org/10.1002/nau.20583), indexed in Pubmed: 19089890.
  60. Serati M, Salvatore S, Uccella S, et al. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol.* 2009; 55(3): 713–719, doi: [10.1016/j.eururo.2008.06.051](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.051), indexed in Pubmed: 18584946.
  61. Jiang F, Zhu L, Xu T, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women—a multicenter, randomized, open-label, controlled comparison study. *Menopause.* 2016; 23(4): 451–457, doi: [10.1097/GME.0000000000000574](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000574), indexed in Pubmed: 26757270.
  62. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. EMBARK Study Group, EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013; 189(6): 2186–2193, doi: [10.1016/j.juro.2012.12.022](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.022), indexed in Pubmed: 23246476.
  63. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013; 64(2): 249–256, doi: [10.1016/j.eururo.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.001), indexed in Pubmed: 23608668.
  64. Visco AG, Brubaker L, Jelovsek JE, et al. Pelvic Floor Disorders Network, Pelvic Floor Disorders Network, Pelvic Floor Disorders Network. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1208872](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208872), indexed in Pubmed: 23036134.
  65. Summary of Product Characteristics Botox®. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166> (28.03.2020).
  66. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007; 178(4 Pt 1): 1359–1363, doi: [10.1016/j.juro.2007.05.136](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.136), indexed in Pubmed: 17706718.
  67. Jo JKI, Kim KN, Kim DW, et al. The effect of onabotulinumtoxinA according to site of injection in patients with overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018; 36(2): 305–317, doi: [10.1007/s00345-017-2121-6](https://doi.org/10.1007/s00345-017-2121-6), indexed in Pubmed: 29124347.
  68. Nitti V, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol.* 2017; 197(2S), doi: [10.1016/j.juro.2016.10.109](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.109).
  69. Rovner E, Athanasiou S, Choo MS. Surgery for urinary incontinence in women. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A. ed. *Incontinence 6th edition.* ICUD ICS 2017: 1741–1854.
  70. Ramírez-García I, Kauffmann S, Blanco-Ratto L, et al. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38(1): 261–268, doi: [10.1002/nau.23843](https://doi.org/10.1002/nau.23843), indexed in Pubmed: 30311692.
  71. Martin-Garcia M, Crampton J. A single-blind, randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) in Overactive Bladder symptoms in women responders to percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS). *Physiotherapy.* 2019; 105(4): 469–475, doi: [10.1016/j.physio.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.physio.2018.12.002), indexed in Pubmed: 30862384.
  72. Jerez-Roig J, Souza D, Espelt A, et al. Pelvic floor electrostimulation in women with urinary incontinence and/or overactive bladder syndrome: A systematic review. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(7): 429–444, doi: [10.1016/j.acuroe.2012.08.015](https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2012.08.015).
  73. Wang AC, Chih SY, Chen MC. Comparison of electric stimulation and oxybutynin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial. *Urology.* 2006; 68(5): 999–1004, doi: [10.1016/j.urolgy.2006.05.038](https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2006.05.038), indexed in Pubmed: 17113893.
  74. Weil EH, Ruiz-Cerdá JL, Eerdmans PH, et al. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2000; 37(2): 161–171, doi: [10.1159/000020134](https://doi.org/10.1159/000020134), indexed in Pubmed: 10705194.
  75. Siegel S, Noblett K, Mangel J, et al. Five-Year Followup Results of a Prospective, Multicenter Study of Patients with Overactive Bladder Treated with Sacral Neuromodulation. *J Urol.* 2018; 199(1):

- 229–236, doi: [10.1016/j.juro.2017.07.010](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.07.010), indexed in Pubmed: [28709886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709886/).
76. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(13): 1366–1374, doi: [10.1001/jama.2016.14617](https://doi.org/10.1001/jama.2016.14617), indexed in Pubmed: [27701661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701661/).
77. Wróbel AF, Kluz T, Surkont G, et al. Novel biomarkers of overactive bladder syndrome. *Ginekol Pol*. 2017; 88(10): 568–573, doi: [10.5603/GPa.2017.0102](https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0102), indexed in Pubmed: [29192418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192418/).
78. Wróbel A, Doboszewska U, Rechberger E, et al. Blebbistatin, a Myosin II Inhibitor, Exerts Antidepressant-Like Activity and Suppresses Detrusor Overactivity in an Animal Model of Depression Coexisting with Overactive Bladder. *Neurotox Res*. 2019; 35(1): 196–207, doi: [10.1007/s12640-018-9948-5](https://doi.org/10.1007/s12640-018-9948-5), indexed in Pubmed: [30155683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155683/).
79. Wróbel A, Rechberger T. The influence of Rho-kinase inhibition on acetic acid-induced detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2017; 36(2): 263–270, doi: [10.1002/nau.22918](https://doi.org/10.1002/nau.22918), indexed in Pubmed: [26546786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546786/).
80. Wróbel A, Miziak B, Bańczerowska-Górska M, et al. The influence of nebivolol on the activity of BRL 37344 - the  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonist, in the animal model of detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2019; 38(5): 1229–1240, doi: [10.1002/nau.23993](https://doi.org/10.1002/nau.23993), indexed in Pubmed: [30937955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937955/).