

UDK 616.62-008.22  
COBISS.SR-ID 234139404

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 1 (2017), str. 26-34

## HIPERAKTIVNA BEŠIKA

### HYPERACTIVE BLADDER

*Radoš Žikić (1), Velibor Marković (2)*

(1) POLIKLINIKA PAUNKOVIĆ, ZAJEČAR; (2) POLIKLINIKA URO MEDICA, BEOGRAD

**Sažetak:** Hiperaktivna bešika je kod nas malo poznat problem, te smo hteli da ukažemo na njega. „International Continence Society” (ICS) je 2002. god. preporučilo da se umesto starog termina „DETRUSOS OVERACTIVITY” (DO) koristi naziv „OVERACTIVE BLADDER” (OAB). Osnovni simptom je urgentni, neodoljiv nagon na mokrenje koji se teško suprimira i kod 1/3 bolesnika završava urgentnom inkontinencijom – „Urinary Urgency Incontinence” (UUI). Urgencija je praćena polakiurijom – više od 8 mokrenja danju, i nokturijom – 2 i više mokrenja noću. Učestalost je slična kod muškaraca i žena. Hiperaktivnost detrusora može biti idiopatska i neuropatska. Idiopatska je kod većine bolesnika koji nemaju urinarnu infekciju niti organska oboljenja. Neuropatskoj su uzroci neka oboljenja ili povrede nervnog sistema. Urološki uzroci su specifična i nespecifična zapaljenja mokraćne bešike, cistopatije nakon zračenja i hemoterapije, karcinom mokraćne bešike, kalkuloza mokraćne bešike, divertikulum sa kalkulozom ili tumorom i bolesti prostate. Danas se smatra da lekar opšte medicine ne mora da šalje pacijenta specijalisti ako postoji karakterističan simptom – urgencija sa ili bez inkontinencije u kombinaciji sa polakiurijom i nokturijom, pri odsustvu urinarne infekcije ili organske patologije mokraćne bešike. Ako anamneza, laboratorija i fizikalni pregled ne pokazuju da postoji urološko, ginekološko, neurološko ili internističko oboljenje, smatra se da lekar opšte medicine može da leči OAB. Lečenje može da bude konzervativno-bihevioralna terapija i rehabilitacija dna mokraćne bešike, medikamentozno – upotreba antimuskarinskih lekova i, izuzetno, hirurško, kod pacijenta sa teškom urgentnom inkontinencijom.

**Ključne reči:** hiperaktivna bešika, dijagnoza, lečenje.

**Summary:** Hyperactive bladder is a problem that is not known much, and we wanted to contribute to raising awareness about it. "The International Continence Society (ICS)" recommended in 2002 that instead of the old term "DETRUSOS OVERACTIVITY (DO)" the name "OVERACTIVE BLADDER" (OAB) should be used. The basic symptom is the sudden, overwhelming urge to urinate which is difficult to suppress ("urgency") and in 1/3 of patients ends with the urgent incontinence "Urinary Urgency Incontinence" (UUI). Polakiuria - more than 8 urinations during the day and nocturia - 2 and more urinations at night, follow such urgency. The frequency is similar in both men and women. Hyperactivity of detrusor can be idiopathic and neuropathic. Idiopathic detrusor hyperactivity occurs in patients who do not have a urinary tract infection or organic disease. Neuropathic one occurs in patients with some diseases or injuries of the nervous system. Urological causes are: specific and nonspecific urinary bladder inflammation, cystopathia after radiation and chemotherapy, the cancer of the urinary bladder, calculosis of urinary bladder, diverticulum, with calculosis or tumour, and prostate diseases. Today it is considered that a physician doesn't have to send the patient to a specialist if there is a characteristic symptom – urgency with or without incontinence in combination with polakiuria and nocturia, in the absence of urinary infection or urinary bladder pathology. If anamnesis, laboratory and physical examination do not show that there is a urological, neurological, gynaecological or other internal disease it is considered that a general practitioner can treat the OAB. Treatment can be conservative - behavioural therapy and rehabilitation of urinary bladder fundus, use of anti-muscarinic drugs and surgical intervention only in patients with severe UUI

**Key words:** hyperactive bladder, diagnosis, therapy

**Adresa autora:** Radoš Žikić, Albanske spomenica 26, 19 000 Zaječar, Srbija.

E-mail: [rados.zikicv@gmail.com](mailto:rados.zikicv@gmail.com)

Rad primljen: 06. 03. 2017. Rad prihvaćen: 11. 04. 2017. Elektronska verzija objavljena: 22. 05. 2017.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

### UVOD

Disfunkcija mokrenja je veoma čest poremećaj kod oba pola. Može se javiti u svakom uzrastu, ali je naročito česta u starosti. Već stolicima su polakiurija, nokturija, dizurija, algurija, retencija i inkontinencija termini koji označavaju pojedine oblike disfunkcije mokrenja. Sve do nedavno nije bilo zapaženo da postoji jedan sindrom koji predstavlja novi entitet u oblasti disfunkcije mokrenja.

„International Continence Society” (ICS) je 2002. god. preporučilo da se umesto starog termina „DETRUSOR OVERACTIVITY” (DO) koristi naziv „OVERACTIVE BLADER” (OAB) kada disfunkciju mokrenja čini poseban simptomokompleks [1]. Originalna definicija OAB navodi da ovaj kompleks čine: „Urgency, with or without urgency incontinence, usually with frequency and nocturia, if there is no proven infection or other obvious pathology”.

Kardinalni simptom OAB je „URGENCY” – urgentan, neodoljiv nagon na mokrenje, koji se teško suprimira i kod približno 1/3 bolesnika završava sa urgentnom inkontinencijom – „Urinary Urgency Incontinence” (UII). Zato se razlikuju „DRY” – suva forma i „WET” – vlažna forma, koja je češća kod žena. Urgencija je obično praćena sa polakiurijom – više od 8 mokrenja u toku dana, i nokturijom – 2 ili više mokrenja u toku noći. Međutim, ovi simptomi ponekad izostaju. Karakteristično je da su simptomi OAB izraženi u fazi punjenja i akumulacije mokraće („storage phase”) dok je akt mokrenja normalan ili lako poremećen [1].

### UZROCI HIPERAKTIVNE BEŠIKE

Uzroci OAB nisu uvek klinički dovoljno jasni, tim pre što se urođinamičkim ispitivanjem ne može uvek utvrditi hiperaktivnost detrusora (DO). Zato OAB i DO nisu sinonimi, ali se iz definicije OAB vidi da je za kliničku dijagnozu dovoljan karakterističan simptomokompleks.

Hiperaktivnost detrusora može biti idiopatska i neuropatska. Idiopatska hiperaktivnost detrusora uzrok je OAB kod većine bolesnika koji inače nemaju urinarnu infekciju i druga organska oboljenja mokraćne bešike. Osim idiopatske postoji i neuropatska hiperaktivnost detrusora čiji su uzrok neka oboljenja i povrede nervnog sistema. Ponekad neuropatija nije klinički jasna pa se pretpostavlja da je u pitanju poremećena kortikalna i suprapontina kontrola nižih centara koji kontrolišu funkciju mokraćne bešike.

Postojanje neuropatije razlikuje neurogenu od idiopatske hiperaktivnosti detrusora.

Hiperaktivnost detrusora (DO) karakterišu nevoljne kontrakcije detrusora u fazi punjenja bešike. Ove kontrakcije mogu biti spontane ili provocirane, a otkrivaju se lako urođinamičkim ispitivanjem. Međutim, ima i slučajeva tipične OAB bez dokazane DO.

Lezije kičmene moždine iznad „conus medullaris” (T12) izazivaju tzv. SPASTIČNU BEŠIKU koja nije pod regulatornom kontrolom viših centara. Nedostaje osećaj punoće bešike, ali ipak bolesnik ima nevoljne nagone na mokrenje. Kapacitet mokraćne bešike je obično manji od 150 ml, a detrusor pokazuje hiperrefleksiju.

Inkompletne lezije cerebralnog korteksa, piramidalnog trakta i kičmene moždine praćene su polakiurijom, nokturijom i inkontinencijom zbog urgentnih nagona na mokrenje.

Osim traumatskih lezija uzroci disfunkcije mokrenja mogu biti neke encefalopatije (Wernioko tumori, Parkinsonova bolest, multipla skleroza, cerebrovaskularni insulti i lezije iznad conus medullaris). I radikalne operacije karličnih organa mogu izazvati riperrefleksiju detrusora zbog oštećenja grana plexus pelvinus-a.

Subvezikalna opstrukcija (stenoza uretre, stenoza unutrašnjeg meatusa, oboljenja prostate) je često udružena sa OAB. Mehanizam kojim subvezikalna opstrukcija izaziva DO nije tačno poznat. Više od 50% bolesnika sa BHP ima simptome OAB. Ima autora koji osporavaju mišljenje da je subvezikalna opstrukcija „trigger” za pojavu DO i OAB. Navodi se da kod 60% muškaraca zaostaje DO posle hirurške sanacije opstrukcije.

Sekundarna hiperaktivnost detrusora postoji kod urinarne infekcije i raznih „organskih” oboljenja mokraćne bešike, kao što su: kalkuloza, specifični i nespecifični cistitisi, tumori mokraćne bešike – uključujući i „Ca in situ”, divertikulum bešike sa tumorom ili kamenom, promene posle zračenja i hemoterapije. Kod „organskih oboljenja” mokraćne bešike postoje simptomi OAB, ali nije ispunjen bitan uslov definicije OAB – da nema urinarne infekcije i druge očigledne patologije bešike.

OAB je česta u starosti, kod oba pola, iz više razloga. Starenje je praćeno rasprostranjenom degeneracijom mišićnih i nervnih vlakana i stvaranjem tzv. Protruzionih

spojeva koji olakšavaju brzu i nekontrolisanu ekscitaciju detrusora. Neuropatija i ko-morbidna stanja olakšavaju pojavu OAB. Mnoge stare osobe imaju neinhibirane kontrakcije detrusora zbog cerebrovaskularnih poremećaja – demencije i drugih neuropatija.

Kod žena sa očuvanim menstrualnim ciklusima simptomi OAB se pogoršavaju sa približavanjem menstruacije. Kod postmenopauzalnih žena sa OAB i urgentnom inkontinencijom pokušaji lečenja hormonima (E + P) nisu bili uspešni. Čak je nađeno i pogoršanje inkontinencije i zato se ovi hormoni ne preporučuju za lečenje urinarne inkontinencije bilo kog tipa. Kod žena sa uterovaginalnim prolapsom nađena je urgentna inkontinencija u 16–48 % bolesnica.

#### PREVALENCIJA OAB

OAB je veoma čest poremećaj. Prema raznim statistikama može se zaključiti da je globalna prevalencija OAB 8–20%. Prema velikoj evropskoj studiji iz 2001. god. u populaciji od 16776 adultnih osoba simptomi OAB su nađeni kod 16,6% ispitanika. Najčešći simptomi u ovoj studiji bili su polakiurija – „frequency”, a zatim urgentni nagoni. I u studiji iz SAD OAB je nađena kod 16% muškaraca i 16,9% žena [2]. „OAB DRY” je češća kod muškaraca nego kod žena (13,4%:7,6%). „OAB WET” je češća kod žena (9,3%:2,6%) zbog relativno slabijeg spoljašnjeg sfinktera posle 65. godine života. „OAB WET” je još češća kod mlađih žena starosti do 25 godina (19%:2%).

#### DIJAGNOZA OAB

Poslednjih godina znatno se promenio način dijagnostike OAB. Smatra se da lekar opšte medicine ne mora da šalje bolesnika specijalisti ako postoji karakterističan sindrom: urgencija sa ili bez inkontinencije, obično u kombinaciji sa polakiurijom i nokturijom, pri odsustvu urinarne infekcije i druge organske patologije mokraćne bešike. Ukoliko laboratorijski i fizički pregled i anamneza ne pokazuju da postoji urološko, ginekološko, neurološko i internističko oboljenje kao mogući uzrok disfunkcije, smatra se da lekar opšte medicine može da leči OAB [3].

Pregled abdomena može da otkrije „vezikalni globus” (znak lošeg pražnjenja bešike) i hidronefrotično uvećanje bubrega. Tzv. „stres proba” izvodi se u stojećem, sedećem i ležećem položaju, sa punom bešikom. Napinjanje trbuha po komandi može da otkrije „stres

inkontinenciju” i genitalni prolaps. Ako pacijent nosi uloške zbog inkontinencije količina izgubljene mokraće može se proceniti jednostavnim merenjem težine uložaka pre i posle zamene („pad test”).

Vrlo je koristan i „dnevnik mokrenja” koji se vodi 3–5 dana pre lečenja i ev. povremeno u toku lečenja. Pacijent ili osoba koja se stara o njemu beleže svako mokrenje u toku dana i noći. Beleži se svaka epizoda urgencije i urgentne inkontinencije. Ako je moguće, treba meriti i volumen svakog mokrenja. Zahvaljujući ovim podacima može se zaključiti da li bolesnik ima polakiuriju (više od 8 mokrenja u toku dana) i nikturiju (2 ili više mokrenja u toku noći). Najveći izmokreni volumen je merilo kapaciteta bešike. Ukoliko se meri globalna diureza, može se proceniti da li postoji globalna ili noćna poliurija, koja je važan uzrok nokturije. Dnevnik mokrenja teško je sprovodljiv u uslovima kućnog lečenja, ali je obavezan na urološkim odeljenjima. U anglo-američkoj literaturi poznat je kao „Frequency Volume Chart” (FVC). FVC je, u stvari, jednostavan urodinamski test koji na jednostavan način otkriva dnevnu i noćnu frekvenciju mokrenja, dnevnu i noćnu diurezu, pokazuje kapacitet bešike i broj epizoda urgencije i urgentne inkontinencije.

Urodinamsko ispitivanje je u domenu urologa i značajno je zato što može da pokaže uzrok OAB. Urodinamsko ispitivanje nije potrebno kod blagih i nekomplikovanih formi OAB, ako uzrok OAB nije jasan, ako je suspektna neuropatija, ako je inicijalno lečenje neuspešno i pre invazivnog lečenja. I pored dobrih osobina korelacija urodinamskog nalaza i simptoma OAB je loša. U nekim urodinamskim ispitivanjima hiperaktivnost detrusora nađena je samo kod 50% bolesnika. Postojanje neurološkog oboljenja potvrđuje neurogenu hiperaktivnost i omogućava razlikovanje od idiopatske hiperaktivnosti detrusora.

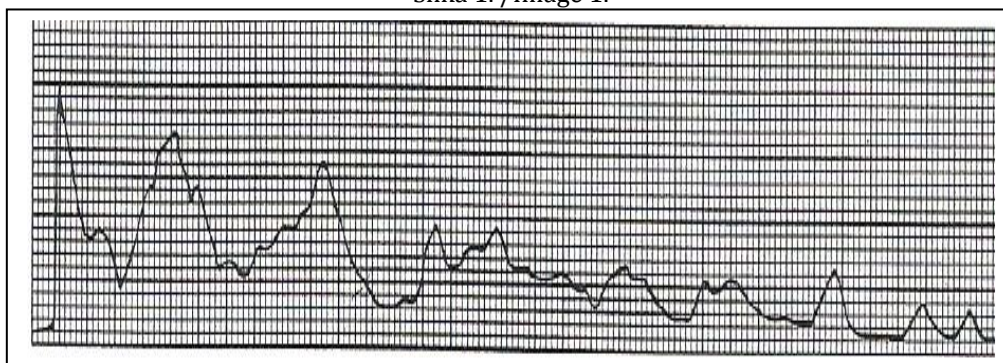
Za rutinski klinički rad dovoljna su urofloumetrija i cistometrija. Za procenu aktivnosti spoljašnjeg i unutrašnjeg sfinktera potrebna je i elektromiografija i merenje profila intrauretralnog pritiska – ali to spada u urodinamsku specijalnost. UROFLOUMETRIJA je merenje protoka urina kroz uretru. Protok zavisi od jačine kontrakcija detrusora i tzv. „izlaznog otvora” koji mu se suprotopavlja. Normalan protok iz pune bešike iznosi 20–25ml/sec, kod muškaraca, i 25–30ml/sec, kod žena. (slika br. 1 krivulja normalnog protoka). Kod evidentne

opstrukcije protok je manji od 10ml/sec (slika br. 2 krivulja subvezikalne opstrukcije).

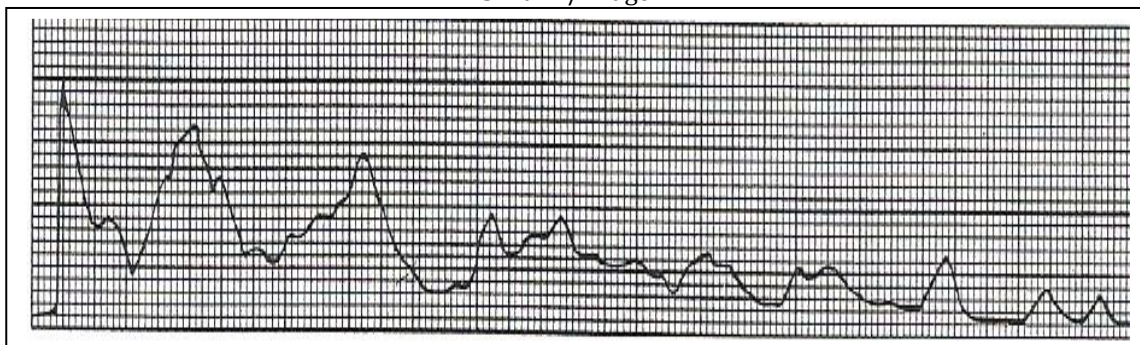
Druga rutinska metoda je CISTOMETRIJA. Cistometrija pokazuje mnoge osobine normalne i patološki promjenjene bešike. Normalan kapacitet bešike je 400–500ml. Prvi osećaj punjenja javlja se kada bešika sadrži 100–200ml tečnosti. U toku punjenja intravezikalni pritisak ostaje nizak zahvaljujući akomodaciji. U fazi punjenja nema aktivnosti

detrusora. Kada je volumen blizu kapaciteta javljaju se jake kontrakcije detrusora, odn. jak nagon na mokrenje, koji se za izvesno vreme može inhibirati. Normalne mikcione kontrakcije detrusora odgovaraju 20–40cm vodenog stuba, što je dovoljno za normalan protok od 20–30ml/sec. Pritisak detrusora dobija se kada se od intravezikalnog pritiska oduzme intraabdominalni pritisak.

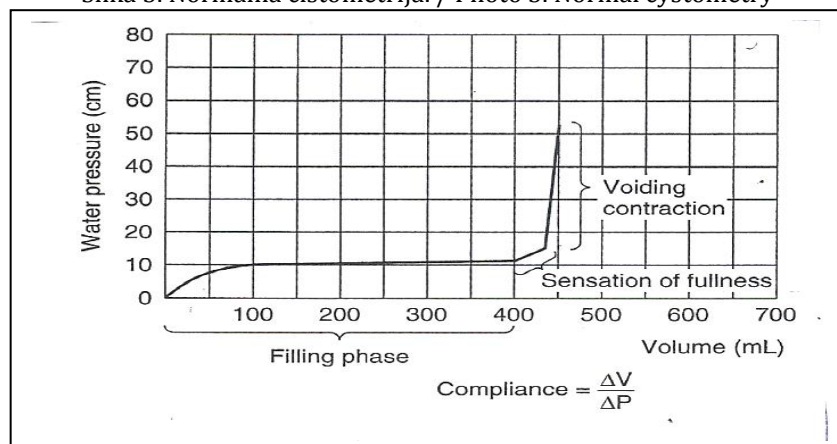
Slika 1. /Image 1.



Slika 2. /Image 2.

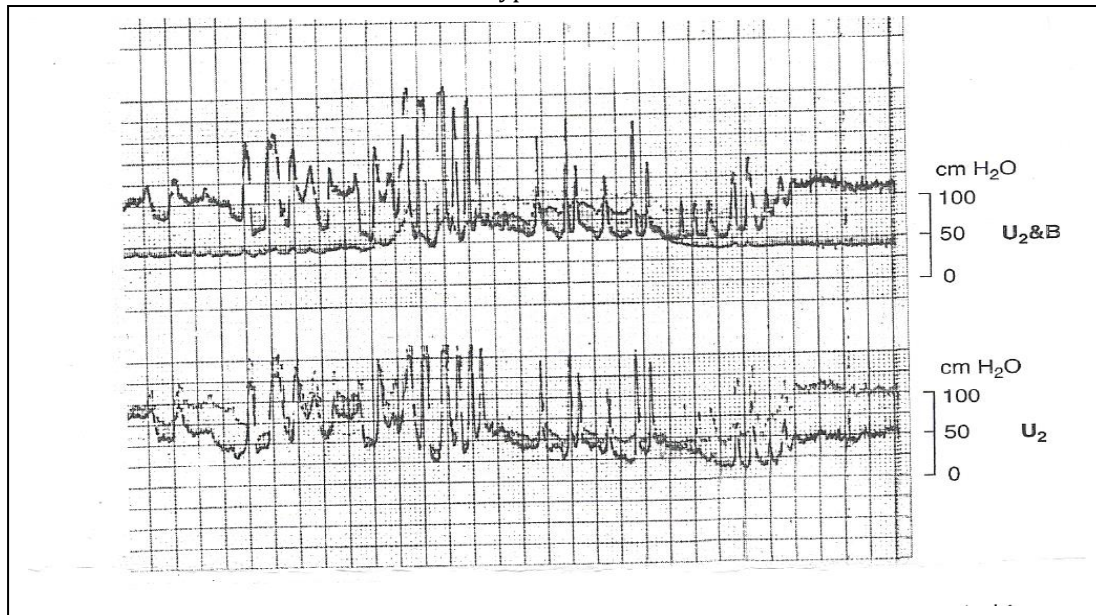


Slika 3. Normalna cistometrija. / Photo 3. Normal cystometry





Slika 4. Hiperaktivni detrusor.  
Photo 4. Hyperactive detrusor.



Urolog treba da isključi urološka oboljenja, naročito ona koja mogu izazvati hiperaktivnost detrusora: urinarna infekcija, nespecifični i specifični cistitis, cistopatija posle zračenja, cistopatija posle hemioterapije, karcinom bešike, uključujući i „Ca in situ“, kalkuloza bešike, divertikulum sa tumorom ili kamenom, divertikulum i kalkulus uretre, bolesti prostate sa pratećom opstrukcijom.

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA URINARNE INKONTINENCIJE

Urinarna inkontinencija (UI) nema jedinstvenu etiologiju već predstavlja manifestaciju različitih poremećaja. Za kliničku praksu pogodna je jednostavna klasifikacija na 5 osnovnih tipova [5].

#### **Urgentna urinarna inkontinencija (UUI)**

Osnovna karakteristika UUI je da nevoljnom gubitku mokraće prethodi nagli, neodoljivi nagon na mokrenje koji se ne može suprimirati, čemu sleduje inkontinencija. Spoljašnji sfinkter bešike može biti normalan ili nestabilan, ali on nije razlog inkontinencije. Osnovni uzrok je hiperaktivnost detrusora (DO) koja nastaje zbog neurogenih ili miogenih poremećaja.

#### **Stres Urinarna Inkontinencija (SUI)**

Ova forma inkontinencije dobila je naziva zato što se ispoljava pri povećanju

intraabdominalnog, odnosno intravezikalnog pritiska u situaciji fizičkog „stresa“ – kašalj, kihanje, savijanje, podizanje tereta itd. Osnovni uzrok je hiperaktivnost i malpozicija veziko-ureteralnog segmenta zbog slabosti mišića karličnog dna. Sfinkterni aparat bešike je u osnovi normalan, ali je njegova funkcija poremećena zbog gubitka anatomske potpore. Gubitku mokraće ne prethodi urgencija.

#### **Mešovita urinarna inkontinencija (MUI)**

MUI je kombinacija urgentne i stres inkontinencije. Obično se vidi kod žena. U intervalu između stres epizoda može se javiti urgencija sa inkontinencijom.

#### **Lažna inkontinencija**

Poznata je kao „overflow inkontinencija“ ili *ishuria paradoxa*. Zbog opstruktivne ili neurogene lezije bešika se ne prazni dovoljno, već je prepuna (retencija), a curenje mokraće je usled „prelivanja“. U suštini to je retencija mokraće, ali zbog nevoljnog gubitka mokraće prvo što pada u oči lekaru je inkontinencija. Kliničar vidi ili pipa vezikalni „globus“ pa je dijagnoza laka.

#### **Kongenitalna inkontinencija**

Po pravilu se viđa u dečjem uzrastu. Uzroci su kongenitalne anomalije u vidu teške hipospadije, epispadije ili ekstrofije bešike,

ektopija ušća uretera van sfinktera i kongenitalne malformacije kloake.

#### LEČENJE OAB

Lečenje OAB /UUI može biti:

1. Konzervativno,
2. Medikamentno (farmakoterapija) i
3. Hirurško.

Britanska škola preporučuje da se svi bolesnici sa OAB/UUI leče medikamentozno, čak i ako su simptomi blagi.

1. KONZERVATIVNO LEČENJE obuhvata sledeće mere:

- A. Bihevioralna terapija
- B. Rehabilitacija karličnog dna.

- A. Bihevioralna terapija obuhvata sve mere koje imaju za cilj upoznavanje bolesnika sa suštinom njegove bolesti i načinom lečenja. Bolesnik mora biti upoznat sa elementarnim podacima o mišićima karličnog dna i načinu njihovog korišćenja protiv inkontinencije. Ova terapija ima više komponenti:

- Higijensko-dijetetski režim,
- Dnevnik mokrenja,
- Trening bešike,
- Inhibicija hiperaktivnosti detrusora.

#### **Higijensko-dijetetski režim.**

Ovaj režim čine mere koje mogu znatno da ublaže težinu OAB. Unos tečnosti treba smanjiti za 25–50%, ako je bio preko 2l. Važna je i vrsta tečnosti. Tečnost sa kofeinom, kiseli sokovi, ugljeno-kisele vode i alkoholna pića iritiraju mokraćnu bešiku.

Gojaznost povećava rizik od inkontinencije. Redukcija težine povoljno utiče na bolest. Gojaznost je udružena sa metaboličkim sindromom dislipidemijom i sklonošću ka dijabetesu. Gojaznost je reverzibilan uzrok urinarne inkontinencije i zato je pravilna ishrana važan element lečenja.

Kofein je poznati stimulans nervnog sistema koji stimuliše hiperaktivnost detrusora. Unošenje više od 400mg/d stimuliše DO.

Pušenje deluje nepovoljno na OAB jer nikotin i drugi toksini pušenja iritiraju bešiku. Pušenje pogoršava i SUI jer kašalj aktivira abdominalnu presu. Aktivni pušači imaju veći rizik od OAB i SUI u poređenju sa nepušačima.

Dnevnik mokrenja (Flow-Volume Chart, FVC) je jednostavna zamena za urodinamsko ispitivanje.

Trening bešike („mokrenje po satu“) preporučuje se kao primarna metoda lečenja čiji efekat može da se pojača medikamentnom terapijom. Trening bešike izvodi se tako što pacijent mokri u fiksiranim intervalima koji su kraći od intervala u kome se javljaju urgencija i inkontinencija. Bolesnik iz iskustva zna u kojim intervalima se javljaju urgentni nagoni i UUI. To se objektivno može utvrditi „dnevnikom mokrenja“. U početku treninga bolesnik mokri svakog sata, bez obzira na to što u tom momentu nema nagon na mokrenje. Kada se treningom postigne kontinencija („suvi dani“), mokrenje se produžava za 15–30 min. Cilj treninga je da se postigne „suv“ interval od najmanje 3h.

#### **Rehabilitacija karličnog dna**

Rehabilitacija karličnog dna podrazumeva sve mere koje mogu da osnaže funkciju mišića karličnog dna. Umesto Kegelovih vežbi (1948. i 1956.) koje nisu bile dovoljno efikasne, danas se preporučuje **TRENING MIŠIĆA KARLIČNOG DNA** („Pelvic Floor Muscle Training“ PFMT). To je program ponovljenih vežbi koje jačaju mišiće karličnog dna. Upornim vežbanjem kontrakcija ovih mišića postaje jača i brža, a pri dužem vežbanju zapaženo je i povećanje mišićne mase.

Trening mišića karličnog dna je uspešan samo ako se izvodi pod kontrolom stručnog profesionalca – fizioterapeuta. Trening se izvodi svakog drugog dana, 3 puta dnevno po 10 vežbi. Jedna vežba sastoji se od kontrakcije mišića u trajanju 6–8 sec. Zatim sledi drugi deo vežbe – relaksacija mišića u istom trajanju. Na kraju vežbanja pacijent treba da izvede nekoliko brzih, kratkih kontrakcija m. Levatoris ani, tzv. „quick flics“. Ove rapidne, kratke kontrakcije veoma su značajne za brzu supresiju urgencije, pre nastupa UI. Trening mišića karličnog dna se preporučuje kod svih formi inkontinencije (SUI, UUI, MUI). „Biofeedback“ je koristan jer obaveštava bolesnika o jačini kontrakcija i uspehu vežbanja. Sredstva za biofeedback variraju od jeftinih do veoma skupih aparata koji koštaju i po nekoliko hiljada dolara. Međutim, nema dokaza da je biofeedback neophodan za uspeh rehabilitacije karličnog dna.

Elektrostimulacija visokofrekventnom strujom (50–200Hz) povoljno utiče na mišiće karličnog dna i mišiće uretre. Stimulacija sa niskofrekventnom strujom smanjuje hiperaktivnost detrusora.

Elektromagnetna stimulacija se koristi kod OAB od 1998. god., ali nije dala očekivane rezultate. Postoji i upotreba pesara, vaginalnih konusa i opturatora uretre.

#### FARMAKOTERAPIJA

Ključno pitanje lečenja OAB je: kada treba primeniti farmakoterapiju? Lekovi za OAB su skupi, imaju brojna neželjena dejstva i nemaju kurativni efekat. Britanski program lečenja iz 1978. god. preporučuje antiholinergične-antimuskarinske lekove (AML) kod svih pacijenata sa OAB od samog početka lečenja uz bihevioralnu terapiju [3].

Rano medikamentno lečenje indikovano je:

- ako postoji neurološko oboljenje,
- ako pacijent ne može da sprovede, rehabilitaciju karličnog dna,
- ako dnevnik mokrenja pokazuje mali kapacitet bešike.

Relativne kontraindikacije za farmakoterapiju su:

- dobar kapacitet bešike,
- deca i vrlo stare, fragilne osobe,
- ako postoje kontraindikacije za antiholinergičnu terapiju.

#### Fiziologija farmakoterapije

Za lečenje OAB koriste se lekovi sa antiholinergičnim-antimuskarinskim dejstvom. Na završecima postganglijskih parasimpatičkih vlakana oslobađa se acetilholin, koji preko

muskarinskih receptora stimuliše tonus i kontrakcije detrusora. Simpatički nervni sistem ima suprotno dejstvo – simpatikus izaziva relaksaciju detrusora preko beta-adrenergičnih receptora. Medikamentna blokada muskarinskih receptora prekida fiziološke efekte parasimpatikusa na detrusor. Antimuskarinski lekovi (AML) zovu se antagonisti muskarinskih receptora. Oni obično izazivaju značajno kliničko poboljšanje [3], ali je njihov efekat bolji ako se kombinuju sa bihevioralnom terapijom i treningom mišića karličnog dna. AML inhibiraju voljne i nevoljne kontrakcije detrusora, povećavaju kapacitet bešike smanjenjem tonusa njenih mišića i tako povoljno utiču na „storage” funkciju bešike.

#### Muskarinski receptori

Farmakološki je definisano 5 muskarinskih receptora (M1–M5), koji se nalaze u različitim količinama u raznim tkivima [3]. Muskarinski receptori u donjem urinarnom traktu su identični sa M3 receptorima u drugim tkivima. AML nisu uroselektivni, već deluju na odgovarajuće receptore u drugim tkivima [7]. Blokada muskarinskih receptora i u drugim tkivima objašnjava pojavu karakterističnih neželjenih dejstava. Najvažnija neželjena dejstva su suva usta, zamagljen vid, „konstipacija”, tahikardija i poremećaj kognitivnih funkcija. Ovi efekti su razumljivi kada se zna funkcija pojedinih muskarinskih receptora.

Tabela 1. Tkivna distribucija muskarinskih receptora.

Table 1. Tissue distribution of muscarinic receptors

Organ Organ	Receptori Receptors	Medijatorna funkcija Mediating functions
Mokraćna bešika Blader	M2 i M3 (3:1)	M2: antagonizuje simpatikusnu relaksaciju detrusora antagonizing sympathetic relaxation of m+detrusor M3: tonus i kontrakcije detrusora tonus and contraction of detrusor
Mozak Brain	M1–M5	stimulišu kognitivne funkcije stimulating cognitive functions
Oko Eye	M1–M3	m. sphincter pupillae
Srce Heart	M2	atriventrikularna sprovodljivost atrioventricular conduction
Pljuvačne žlezde Salivary glands	M1–M3	salivacija (jačina, viskozitet ) salivation (strength, viscosity)
Gastro-intestinalni trakt Gastro-intestinal tract	M2–M3 (4:1)	M3: stimuliše motilitet stimulates motility

### NAJVAŽNIJI LEKOVI ZA LEČENJE OAB

1. **ANTIMUSKARINSKI LEKOVI:** tropsium (inkontan R), tolterodine (detrusitol R), solifenacin (vesicare R), darifenacin, fesoterodine.
2. **MEŠOVITO DEJSTVO:** oxybutynin (ditropan R), propiverine.
3. **AGONISTI BETA-3 ADRENERGIČNIH RECEPTORA:** mirabegron (betmiga R).
4. **TOKSINI:** botulinum toxin A, casaicin, Resiniferatoxin.
5. **ANTIDEPRESIVI:** imipramine (tofranil R), duloxetine (cibalta R).

Kod nas su registrovani i koriste se: tropsium (inkontan R), tolterodine (detrusitol R) i solifenacin (vesicare R).

**Inkontan** efikasno smanjuje frekvenciju mokrenja i broj epizoda inkontinencije. Dobro deluje kod neurogene i non-neurogene hiperaktivnosti detrusora. Uobičajena doza je 3x15mg/d. ili 2+0+1 tbl. dnevno. Kontraindikacije za uzimanje inkontana su: alergija na sastojke leka, rezidualni urin veći od 200ml, glaukom „uskog ugla“, *myasthenia gravis*, poremećaj srčanog ritma, tahikardija, refluks ezofagusa i teža oštećenja jetre i bubrega. Ove kontraindikacije važe i za ostala antimuskarinska sredstva.

**Detrusitol** ima iste indikacije kao inkontan. Njegov glavni metabolit ima takođe farmakološko dejstvo, pa i to doprinosi ukupnom terapijskom efektu. Loše prodire u CNS i zato malo utiče na kognitivne funkcije mozga. Može uticati na san i pogoršati aritmiju.

**Vesicare** efikasno smanjuje broj epizoda urgencije i urgentne inkontinencije. Prema nekim izveštajima efikasniji je od detrusitola, ali češće izaziva neželjena dejstva. Uobičajena doza je 5mg/d, a po potrebi se doza povećava na 10mg/d.

**Ditropan** ima mešovito dejstvo, pored antimuskarinskog ima i lokalno anestetičko dejstvo i direktno relaksantno dejstvo na detrusor. Iako je koristan lek za lečenje OAB/DO, ima jače izražena neželjena dejstva.

**Betmiga** je agonista beta 3-adrenergičnih receptora. U prometu je od februara 2013. god. kao prvi agonist beta 3-adrenoreceptora. Deluje tako što inhibira metabolizam CYP2D6 i CYP1 enzima. Kao agonist beta 3-adrenoreceptora stimuliše relaksaciju detrusora. U prometu su tablete od 50 i 25mg sa produženim oslobađanjem. Obično se daje 50mg/d. u vidu „single“ doze, nezavisno od obroka. Sa

digoksinom se daju manje doze. Redukcija doze je potrebna kod insuficijencije bubrega i teže insuficijencije jetre. Ne treba ga davati sa lekovima koji produžavaju Q-T interval. Može da izazove tahikardiju, palpitaciju, fibrilaciju pretkomora, hipertenziju i vaskulitis.

### HIRURŠKO LEČENJE OAB

Hirurško lečenje OAB u savremenoj medicini izuzetno retko se primenjuje, uglavnom kod bolesnika sa teškom urgentnom inkontinencijom koja ne reaguje na standardno lečenje. Bolesnik treba da je podoban za hirurški zahvat i da pristaje na eventualne komplikacije lečenja. U zavisnosti od individualnih okolnosti, primenjuje se miektomija detrusora [6], vezikointestinoplastika ili derivacija mokraće uz napuštanje bešike.

U fazi kliničkog ispitivanja je lečenje ubrizgavanjem botulinum neurotoksina (BoNT/A) direktno u detrusor [4]. Zahvaljujući hemijskoj denervaciji detrusora i suzbijanjem njegove hiperaktivnosti postiže se dobra amilioracija simptoma OAB, ali se injekcije moraju ponavljati, a pražnjenje bešike obezbeđuje se intermitentnom kateterizacijom. Ova metoda se još ne primenjuje u rutinskoj praksi.

### ZAKLJUČAK

Internacionalno udruženje za kontinenciju (ICS) opisalo je 2002. god. poseban entitet u skali disfunkcije mokrenja, za koji su predložili naziv „OVERACTIVE BLADER“ (OAB). Za ovaj sindrom su karakteristični urgencija, sa ili bez urgentne inkontinencije, obično u kombinaciji sa polakiurijom i nokturijom, pri čemu ne postoji urinarna infekcija niti organsko oboljenje bešike.

Prevalencija sindroma je velika. Između 8 i 20% adultnih osoba ima ovaj tip disfunkcije mokrenja. Učestalost je slična kod muškaraca i žena, a učestalost OAB raste sa starenjem. Uzroci OAB su neurogena ili idiopatska hiperaktivnost detrusora i često subvezikalna opstrukcija. Na dijagnozu ukazuje karakterističan simptom kompleks. Retko je potrebno urodinamsko ispitivanje. Za lečenje se koriste biheioralna terapija, rehabilitacija mišića karličnog dna, antimuskarinski lekovi. i, izuzetno, hirurško lečenje.

### LITERATURA

1. Abrams P. et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the



- standardisation sub-committee of international Conference Society. *Neurourol. Urodin.* 2002; 21: 167.
2. Stewart W. F. et al.: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World. J. Urol.* 2003; 20 (67): 327.
  3. Chapple CR, et al.: The effects of antimuscarinic treatment in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur.Urol.* 2008; 54: 181.
  4. Del Popolo G.: Botulinum toxin A: a little steps towards a better understanding. *Eur. Urol.* 2008; 54: 25.
  5. Marković V.: *Urologija, odabrana poglavlja.* Izdavačko preduzeće Velarta, Beograd, 2009; 201–210.
  6. Leng W. W. et al.: Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indication and outcomes for bladder augmentation. *J. Urol.* 1999; 161: 758.
  7. Chapple C, Khullar V, Nitti WF, et al.: Efficacy of the beta 3-adrenoceptor agonist Mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *Eur. Urol.* 2015; 67, 11–14.