

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

nr 1 tom 6 2021

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej — zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020

Szymon Piątek, Grzegorz Szewczyk, Katarzyna Jalinik, Piotr Sobiczewski, Mariusz Bidziński

1

Interwencje kardiologiczne u płodów — *state of the art*

Beata Rebizant, Mirosław Wielgoś, Marzena Dębska

9

Znaczenie procesów epigenetycznych w medycznie wspomagannej prokreacji

Barbara Macura, Anna Strzępa, Marian Szczepanik

18

Leczenie miejscowe zaburzeń układu moczowo-płciowego — metaanaliza

Katarzyna Orłowska, Piotr Sieroszewski

28

Rekomendacje Sekcji Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące stosowania badania urodynamicznego w praktyce ginekologicznej

Artur Rogowski, Bartosz Dybowski, Edyta Właźlak, Włodzimierz Baranowski, Tomasz Rechberger,
Klaudia Stangel-Wójcikiewicz, Magdalena Emilia Grzybowska, Tomasz Kluz, Elżbieta Narojczyk-Świeściak,
Monika Szafarowska, Zofia Rozpendowska, Grzegorz Surkont

34

III FORUM GINEKOLOGII I PERINATOLOGII PRAKTYCZNEJ

STANDARDY POSTĘPOWANIA W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski



ONLINE, 10–12 czerwca 2021 roku




Zapraszamy serdecznie na naszego Facebooka!
www.facebook.com/FGiPP

Szczegóły oraz rejestracja na stronie internetowej:

 www.forumginekologii.viamedica.pl

Kontakt w sprawie uczestnictwa:

 forumginekologii@viamedica.pl

 tel.: (58) 320 94 94

PATRONAT



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



ORGANIZATOR



Virtual Meeting jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



REDAKTOR NACZELNY:

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski (Łódź)

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO:

prof. dr hab. n. med. Bożena Leszczyńska-Gorzela (Lublin)

RADA NAUKOWA:

prof. dr hab. n. med. Ewa Barcz (Warszawa)

dr hab. n. med. Dorota Bomba-Opoń (Warszawa)

dr hab. n. med. Dariusz Borowski, prof. UM (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Celewicz (Szczecin)

dr hab. n. med. Wojciech Cnota (Katowice)

dr hab. n. med. Hubert Huras, prof. UM (Kraków)

dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek, prof. UM (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Piotr Laudański (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk (Poznań)

dr hab. n. med. Marek Pietryga, prof. UM (Poznań)

dr hab. n. med. Michał Radwan (Łódź)

dr hab. n. med. Wojciech Rokita, prof. UM (Kielce)

prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński (Poznań)

dr hab. n. med. Małgorzata Świątkowska-Freund (Gdańsk)

prof. dr hab. n. med. Jacek Wilczyński (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer (Wrocław)

REDAKTOR PROWADZĄCY:

Karolina Klimek (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA (ISSN 2451-0122, e-ISSN: 2451-1943) jest czasopismem wydawanym przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Redakcja czasopisma „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna”

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

Prenumerata (4 numery):

Cena prenumeraty *on-line* 75 zł, dla instytucji 150 zł – tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk. Nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel. 58 320 94 94, e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej, czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/about/legalNote

Czasopismo objęte rejestracją w Google Scholar Polska, Polskiej Bibliotece Lekarskiej, Ulrich's Periodicals Directory.

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie internetowej:

www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt



20-0816.001.001





**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na



GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



2021, tom 6, nr 1

Spis treści

PRACE POGLĄDOWE

Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej – zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020

Recommendations for the management of ESGO/ESTRO/ESP 2020 in endometrial cancer, including new molecular classification

Szymon Piątek, Katarzyna Jalinik, Grzegorz Szewczyk, Piotr Sobiczewski, Mariusz Bidziński

1

Interwencje kardiologiczne u płodów – state of the art

Fetal cardiac interventions – state of the art

Beata Rebizant, Mirosław Wielgoś, Marzena Dębska

9

Znaczenie procesów epigenetycznych w medycznie wspomaganey prokreacji

The role of epigenetics in medically assisted reproduction

Barbara Macura, Anna Strzępa, Marian Szczepanik

18

Leczenie miejscowe zaburzeń układu moczowo-płciowego – metaanaliza

Local treatment of disorders of the genitourinary system – meta-analysis

Katarzyna Orłowska, Piotr Sieroszewski

28

REKOMENDACJE

Rekomendacje Sekcji Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące stosowania badania urodynamicznego w praktyce ginekologicznej

Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians guideline on the use of urodynamic testing in gynecological practice

Artur Rogowski, Bartosz Dybowski, Edyta Właźlak, Włodzimierz Baranowski, Tomasz Rechberger, Klaudia Stangel-Wójcikiewicz, Magdalena Emilia Grzybowska, Tomasz Kluz, Elżbieta Narojczyk-Świeściak, Monika Szafarowska, Zofia Rozpendowska, Grzegorz Surkont

34

Rekomendacje Sekcji Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące leczenia nieneurogennej nadreaktywnej pęcherza 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, Tomasz Rechberger, Andrzej Wróbel, Włodzimierz Baranowski, Klaudia Stangel-Wójcikiewicz, Artur Rogowski, Tomasz Kluz, Elżbieta Narojczyk-Świeściak, Edyta Właźlak, Bartłomiej Burzyński, Grzegorz Surkont

42

PRACA SPONSOROWANA

Odbudowa prawidłowej flory bakteryjnej po leczeniu infekcji pochwy

The restoration of bacterial microbiota after treatment for vaginal infections

Agata Karowicz-Bilińska

61



Edited since
1922

P O L I S H G Y N E C O L O G Y

GINEKOLOGIA POLSKA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE POLISH SOCIETY OF GYNECOLOGISTS AND OBSTETRICIANS

IF 0,941

OTWARTY  DOSTĘP



Redaktor Naczelny: prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko

Miesięcznik Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników,
publikowany od 1922 w języku angielskim.

Indeksacja w: CrossRef, DOAJ, EBSCO, Google Scholar,
Index Copernicus, MEDLINE, Ministry of Science and Higher
Education, Polish Medical Library, Polish Scientific Biblio-
graphy, ROAD, Science Citation Index Expanded, Scopus,
Ulrich's Periodicals Directory

www.journals.viamedica.pl/ginekologia_polska

Szanowni Państwo, drogie Koleżanki i drodzy Koledzy!

w najnowszym numerze „Ginekologii i Perinatologii Polskiej” przedstawiamy wiele, jak zwykle ciekawych, artykułów poglądowych oraz nowych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

Warto się z nimi zapoznać po kolei, ponieważ każdy przedstawia inny aspekt naszej działalności. Zaczynamy omówieniem europejskich rekomendacji dotyczących postępowania w przypadku chorych na raka trzonu macicy. Wytyczne te zmieniają postępowanie lecznicze, szczególnie chirurgiczne, w przypadku tej coraz częściej występującej kobiecej choroby onkologicznej.

Zmieniamy obszar zainteresowań i w kolejnym artykule przedstawiamy możliwości interwencji kardiologicznych u płodów, które kreślą nowe perspektywy leczenia wewnątrzmacicznego.

Następnie przechodzimy do aktualnej tematyki epigenetyki w rozwoju człowieka, w tym przypadku w aspekcie technik wspomaganego rozrodu (ART, *assisted reproductive technology*). Autorzy analizują potencjalny wpływ uwarunkowań niepłodnościowych, typu procedury oraz czynników środowiskowych na organizm rozwijający się w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego.

Cykl artykułów poglądowych zamyka metaanaliza sposobów prewencji oraz leczenia menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego (GSM, *genitourinary syndrome of menopause*).

Wszystkie wspomniane prace to spojrzenie na znane zagadnienia, z którymi spotyka się na co dzień lekarz specjalista zajmujący się leczeniem chorób kobiecych oraz patologią rozrodu i ciąży.

W następnej części aktualnego wydania GiPP pojawiają się nowe rekomendacje PTGiP dotyczące problemów uroginekologicznych. Uzupełniające się tematycznie kolejne rekomendacje dotyczą wspólnego zastosowania badania urodynamicznego w ginekologii oraz leczenia pęcherza nadreaktywnego (nieneurogennego). Warto się z nimi zapoznać, chociażby ze względu na powszechność objawów nietrzymania moczu w populacji kobiet po menopauzie, czyli większości pacjentek zgłaszających się po poradę ginekologiczną po okresie reprodukcyjnym.

Numer zamykamy artykułem sponsorowanym omawiającym regenerację nabłonka pochwy oraz przywrócenie jej prawidłowego ekosystemu.

Zachęcam do lektury oraz ponawiam zaproszenie do komentowania artykułów GiPP w dowolnej formie (mailowej, listów do redakcji, sugestii czy doniesień własnych).

Mam nadzieję, że niebawem przynajmniej częściowo powrócimy do spotkań stacjonarnych, których bardzo nam brakuje – ze względu choćby na potrzebę integracji i swobodnej wymiany myśli (nie tylko zawodowych).

Zapraszam więc serdecznie na nadchodzące „Forum Ginekologii i Perinatologii Praktycznej”. Odbędzie się ono w dniach 10–12 czerwca bieżącego roku w formule hybrydowej, czyli transmisji sesji wykładowych ze studia, w trakcie której, oprócz wykładów na żywo, będzie obecny zespół ekspertów prowadzący dyskusję i odpowiadający na Państwa pytania!

Z koleżeńskimi pozdrowieniami

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski
Redaktor Naczelny

SERWIS EDUKACYJNY DLA LEKARZY SPECJALISTÓW

- Artykuły, wywiady, wykłady, e-wykłady, literatura, czasopisma — wszystko w jednym miejscu
- Intuicyjna nawigacja — materiały ułożone tematycznie
- Kalendarium konferencji ginekologicznych

Zapraszamy
do odwiedzenia serwisu:
eduginekolog.pl



Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej – zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020

Recommendations for the management of ESGO/ESTRO/ESP 2020 in endometrial cancer, including new molecular classification

Szymon Piątek¹, Grzegorz Szewczyk², Katarzyna Jalinik¹,
Piotr Sobiczewski¹, Mariusz Bidziński¹

¹Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Klinika Położnictwa i Perinatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Streszczenie

Na początku lat 80. XX wieku Bokhman przedstawił podział raka trzonu macicy na 2 typy: endometrioidny i nieendometrioidny. Choć zarówno ginekolodzy, jak i patolodzy w dalszym ciągu stosują go jeszcze w praktyce klinicznej, to ma on już znaczenie historyczne. W minionej dekadzie dokonał się ogromny postęp w diagnostyce raka trzonu macicy poprzez wprowadzenie metod molekularnych oraz immunohistochemicznych. Doprowadziło to do wyodrębnienia 5 nowych typów raka trzonu macicy (*ultramutated*, *hypermuted*, *high copy number*, *low copy number*, *multiple classifier*) o odmiennym przebiegu klinicznym oraz różnym rokowaniu. W artykule przedstawiono zalecenia postępowania ESGO/ESTRO/ESP 2020 w raku trzonu macicy z uwzględnieniem nowej klasyfikacji molekularnej.

Słowa kluczowe: rak endometrium; klasyfikacja molekularna; leczenie

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 1–8

WSTĘP

Pod koniec 2020 roku ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*), ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) oraz ESP (*European Society of Pathology*) uaktualniły zalecenia postępowania w raku endometrium [1]. W opracowanie nowych wytycznych włączono 30 ekspertów. Następnie wypracowane przez nich zalecenia zostały poddane multidyscyplinarnej ocenie przez 191 lekarzy z całego świata (z Polski: prof. Mariusz Bidziński, prof. Kazimierz Pityński, prof. Maciej Stukan, prof. Rafał Tarkowski, prof. Jacek Wilczyński). Dokument w oryginalnej i pełnej wersji (*ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*) jest ogólnodostępny na stronie <https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12#DC2>. Niniejszy

artykuł omawia najważniejsze nowości. Zasady radioterapii, protokół histopatologiczny oraz leczenie nawrotów nie zostały w nim uwzględnione.

Identyfikacja chorych z zespołem Lyncha

U wszystkich pacjentek operowanych z powodu raka endometrium powinno się wykonać analizę występowania mutacji germinalnych w genach *MMR* w celu identyfikacji chorych z zespołem Lyncha. Około 3% wszystkich raków endometrium i około 10% raków endometrium z uszkodzeniem genów naprawy (*MMRd*)/niestabilnością mikrosatelitarną (*MSI*, *microsatellite instability*) wiąże się przyczynowo z mutacjami linii germinalnej jednego z genów *MMR* (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* i *MSH6*) [2]. Preferowaną metodą jest ocena immunohistochemiczna (IHC,

Tabela 1. Skumulowana zapadalność na raka trzonu macicy oraz jajnika u chorych po 70. rż. z mutacjami w genach MMR [7]

Gen	Rak endometrium	Rak jajnika
MLH1	34%	11%
MSH2	51%	15%
MSH6	49%	0%
PMS2	24%	0%

immunohistochemistry) całego panelu (4 białka) [3]; ewentualnie (co jest mniej kosztochłonne) można oznaczać 2 spośród nich (*PMS2*, *MSH6*), ale w przypadku stwierdzenia w nich nieprawidłowości obowiązkowa jest ocena *MLH1* oraz *MSH2* [4–6]. W tabeli 1 przedstawiono ryzyko raka endometrium oraz raka jajnika w zależności od mutacji poszczególnych genów *MMR*.

Metodą alternatywną do IHC jest ocena molekularna (reakcja łańcuchowa polimerazy; PCR, *polymerase chain reaction*) MSI – bardziej pracochłonna, droższa oraz wymagająca pobrania tkanki nienowotworowej. Należy pamiętać, że zarówno ocena IHC, jak i PCR nie pozwalają na bezpośrednią identyfikację wszystkich chorych z zespołem Lyncha, ponieważ często jest on skutkiem mutacji sporadycznych, takich jak bialleliczne mutacje somatyczne lub hipermetylacja. W przypadku braku hipermetylacji zaleca się skierowanie do poradni genetycznej w celu oceny obecności mutacji linii zarodkowej. Jeśli wywiad rodzinny jest wysoce podejrzany w kierunku zespołu Lyncha, zalecane jest poradnictwo genetyczne, niezależnie od statusu *MMR*.

Opieka nad kobietami z zespołem Lyncha

Nadzór ginekologiczny u nosicielek mutacji ze spektrum zespołu Lyncha należy na ogół rozpocząć w 35. rż.; decyzja o wcześniejszym objęciu nadzorem może być podjęta po uwzględnieniu czynników indywidualnych, rodzaju mutacji oraz historii zachorowań w rodzinie.

U wszystkich nosicielek mutacji w zespole Lyncha należy rozważyć obserwację endometrium za pomocą corocznego przezpochwowego badania ultrasonograficznego (TVUS, *transvaginal ultrasound*) oraz biopsji endometrium (corocznej lub co 2 lata).

Profilaktyczną histerektomię z obustronnym usunięciem przydatków należy wykonać po ukończeniu prokreacji, a najlepiej przed 40. rż. U kobiet przed menopauzą po wycięciu jajników można wdrożyć hormonalną terapię estrogenową.

Ocena markerów molekularnych

Określenie statusu *MMR/MSI* u pacjentek z rakiem endometrium jest istotne nie tylko w celu badania przesiewowego w kierunku zespołu Lyncha. Ma ono

również znaczenie diagnostyczne (*MMRd/MSI* uważa się za marker raka endometrium typu endometrioidnego), prognostyczne (nowa klasyfikacja molekularna wg atlasu genomowego) i predykcyjne (przewidywanie potencjalnej użyteczności immunoterapii).

Chociaż konwencjonalna analiza histopatologiczna pozostaje ważnym narzędziem w diagnostyce, to jest ona niewystarczająca dla odpowiedniej stratyfikacji pacjentek. Różne typy raka endometrium charakteryzują się specyficznymi cechami molekularnymi, zmianami prekursorowymi oraz odmiennym przebiegiem – tych informacji nie jest w stanie zapewnić badanie mikroskopowe. W celu zidentyfikowania grup prognostycznych (analogicznych do klasyfikacji w atlasie genomowym) zaproponowano oznaczanie markerów immunohistochemicznych (*p53*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*) oraz wykonywanie jednego testu molekularnego (analiza mutacji domeny egzonukleazy *POLE*). Pozwala to wyodrębnić 5 typów molekularnych raka trzonu macicy:

1. z mutacją genu *POLE* (*ultramutated*);
2. z utratą ekspresji białek *MMRd/MSI* (*hypermuted*);
3. z mutacją *p53* (*p53abn/high copy number*);
4. niespecyficzny z zachowaną ekspresją białek *MMR* i ekspresją *p53 wild type* [*Non specific molecular profile (NSMP)/low copy number*];
5. wielokrotnie sklasyfikowany/mieszany z dowolnymi kombinacjami wymienionych markerów (*multiple classifier*).

Wykazano, że uwzględnienie nowych markerów (*p53abn*, *MMRd*, *POLEmut*) ma znaczenie prognostyczne w rakach endometrioidnych niskiego, średniego i wysokiego ryzyka, a także w rakach nieendometrioidnych (surowicznych, jasnokomórkowych, niezróżnicowanych, mięsakorakach) [8, 9]. W przypadku zaleceń dotyczących leczenia uzupełniającego klasyfikacja molekularna wydaje się szczególnie istotna w kontekście raka endometrium o wysokim stopniu złośliwości (*high grade/grade 3*) i/lub wysokiego ryzyka. Zastosowanie klasyfikacji molekularnej w raku endometrium wysokiego stopnia złośliwości (*high grade/grade 3*) i/lub wysokiego ryzyka pokazuje, że istnieje grupa pacjentek z bardzo dobrym rokowaniem (*ultramutated*) i grupa o złym rokowaniu (*p53abn/high copy number*). Raki endometrium z *MMRd* lub niespecyficznym profilem molekularnym (*NSMP, non specific molecular profile*) cechują się pośrednim rokowaniem. Jednak ocena molekularna nie jest doskonała. Immunohistochemiczna ocena *p53abn* stanowi dobry, ale nie idealny substytut mutacji genu *TP53*. Ponadto niewielki odsetek guzów o dużej liczbie kopii nie wykazuje tej mutacji. W celu zminimalizowania tych ograniczeń idealna wydaje się zintegrowana analiza łącząca tradycyjne wyniki patologiczne i molekularne. W rakach endometrioidnych niskiego ryzyka można odstąpić od klasyfikacji molekularnej.

Jeżeli ocena nowych markerów nie jest możliwa u wszystkich chorych, należy ją przeprowadzać w pierwszej kolejności u pacjentek, u których istnieje konieczność zastosowania chemioterapii uzupełniającej (endometrioidalnego *high grade* oraz wysokiego ryzyka). Te przypadki powinny być traktowane priorytetowo, ponieważ część chorych może w ten sposób uniknąć agresywnego leczenia.

Jeśli narzędzia do klasyfikacji molekularnej nie są dostępne, klasyfikacja raka endometrium powinna się opierać na tradycyjnych cechach patologicznych. Wciąż jest miejsce na wykorzystanie innych biomarkerów, które mogą być przydatne w dużej grupie raka endometrioidalnego o niskim stopniu złośliwości z NSMP, takie jak ekspresja *L1CAM* lub mutacje w *CTNNB1* [10–12].

Grupy prognostyczne

W ocenie rokowania istotne są tradycyjne cechy patologiczne, takie jak typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania guza, głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, *lymphovascular space invasion*) [3]. Badanie histopatologiczne należy przeprowadzać zgodnie z wydaniem 5. *Klasyfikacji guzów Światowej Organizacji Zdrowia* [13], a w ocenie stopnia zróżnicowania zaleca się binarną klasyfikację Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO; *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*), w której raki wysoko- i średniozróżnicowane są uznawane za nowotwory o niskim stopniu złośliwości (*low grade*), a niskozróżnicowane – za guzy o wysokim stopniu złośliwości (*high grade*) [14]. Istotną kwestię stanowi wyodrębnienie dwóch rodzajów LVSI. Ogniskowa (*focal*) LVSI jest definiowana przez obecność pojedynczego ogniska inwazji wokół guza, natomiast znaczna/istotna (*substantial*) LVSI odpowiada inwazji wieloogniskowej lub rozproszonemu naciekaniu LVSI bądź obecności komórek nowotworowych w 5 lub więcej przestrzeniach limfatyczno-naczyniowych. W tabeli 2 przedstawiono nową klasyfikację grup prognostycznych.

Diagnostyka przedoperacyjna

Ocena przedoperacyjna ma zasadnicze znaczenie dla ustalenia postępowania; obejmuje ona 1) badanie podmiotowe (wywiad rodzinny, ogólną ocenę stanu zdrowia wraz z chorobami towarzyszącymi, ocenę geriatryczną w razie potrzeby); 2) badanie przedmiotowe z uwzględnieniem badania ginekologicznego; 3) badania obrazowe: przezpochwowe lub przezodbytnicze eksperckie badanie ultrasonograficzne lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej; 4) pełną ocenę histopatologiczną (typ histologiczny i stopień zróżnicowania histopatologicznego) materiału uzyskanego podczas biopsji endometrialnej lub drogą żyłeczki.

Rezonans magnetyczny jest wysoce specyficznym badaniem w odniesieniu do oceny naciekania miometrium i podścieliska szyjki macicy oraz przerzutów do węzłów chłonnych [15, 16]. Transwaginalne badanie ultrasonograficzne wykonane przez eksperta jest równie dokładne co rezonans magnetyczny w ocenie naciekania miometrium [17]. W celu oceny zajęcia węzłów chłonnych okołoaortalnych, nacieków otrzewnowych oraz obecności przerzutów odległych należy rozważyć inne metody obrazowania (tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej lub badanie pozytonowej tomografii emisyjnej).

Według wytycznych ESGO/ESTRO/ESP nie powinno się określać śródoperacyjnie głębokości nacieku mięśnia macicy ze względu na niską zgodność z ostatecznym wynikiem z blozków parafinowych.

Postępowanie we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II)

Leczenie chirurgiczne pacjentek ze wstępną diagnozą raka trzonu macicy I/II stopnia zaawansowania klinicznego

Zasadniczym elementem leczenia wczesnego raka trzonu macicy jest prosta histerektomia z dodatkami bez mankietu pochwy. Laparoscopia w porównaniu z chirurgią klasyczną wiąże się z krótszym czasem hospitalizacji oraz szybszą rekonwalescencją – w związku z tym stanowi metodę preferowaną [18, 19]. Nie wykazano różnic dotyczących przeżycia oraz progresji miejscowej między radykalnym zmodyfikowanym wycięciem macicy typu II (wg klasyfikacji Pivera, Rutledge'a i Smitha) w porównaniu z prostym wycięciem macicy [20, 21]. Ze względu na wysokie ryzyko mikroprzerzutów w sieci większej omentektomia powinna być przeprowadzana w typie surowicznym, niezróżnicowanym oraz mięsakoraku (ale nie w typie jasnokomórkowym oraz endometrioidalnym, w którym ryzyko przerzutów do sieci większej jest niskie) [22, 23]. Pacjentki po operacji z niepełną oceną stopnia zaawansowania, należące do grupy ryzyka pośrednio-wysokiego i wysokiego, można poddać reoperacji, w przypadku gdy jej wynik może wpłynąć na wybór leczenia uzupełniającego. Obecność komórek nowotworowych w wymazach z otrzewnej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, ale nie wpływa na stopień zaawansowania klinicznego [24].

Oszczędzenie jajników można rozważyć u chorych na endometrioidalnego raka trzonu macicy o niskim stopniu złośliwości, przed 45. rż., z naciekaniem miometrium < 50% i bez ewidentnych cech choroby dotyczących pozostałych narządów miednicy mniejszej i jamy brzusznej. W sytuacji gdy następuje decyzja o oszczędzeniu jajników, zaleca się usunięcie jajowodów. Oszczędzenie jajników nie jest zalecane u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym, obejmującym podwyższone ryzyko raka jajnika (np. mutacja *BRCA*, zespół Lyncha).

Tabela 2. Grupy prognostyczne raka endometrium

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Niskie	FIGO IA + endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy	FIGO I–II + POLEmut + endometrioidny i nieendometrioidny + brak choroby resztkowej FIGO IA + MMRd/NSMP + endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy
Pośrednie	FIGO IB + endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA + endometrioidny + <i>high-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA + nieendometrioidny + brak inwazji miometrium	FIGO IB MMRd/NSMP endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA MMRd/NSMP endometrioidny + <i>high-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA p53abn i/lub nieendometrioidny + brak inwazji miometrium
Pośrednio wysokie	FIGO I + endometrioidny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading) FIGO IB + endometrioidny + <i>high-grade</i> (bez względu na status LVSI) FIGO II + endometrioidny	FIGO I MMRd/NSMP endometrioidny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading) FIGO IB MMRd/NSMP endometrioidny + <i>high-grade</i> (bez względu na status LVSI) FIGO II MMRd/NSMP + endometrioidny
Wysokie	FIGO III–IVA + endometrioidny + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA + nieendometrioidny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej	FIGO III–IVA MMRd/NSMP endometrioidny + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA p53abn endometrioidny i nieendometrioidny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA MMRd/NSMP + nieendometrioidny* + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej
Choroba miejscowo zaawansowana/ /z przerzutami odległymi	FIGO III–IVA + choroba resztkowa FIGO IVB	FIGO III–IVA + choroba resztkowa + każdy typ molekularny FIGO IVB + każdy typ molekularny

*Dotyczy typu surowiczego, niezróżnicowanego oraz mięsakeraka; nie obejmuje typu jasnokomórkowego.

LVSI (*lymphovascular space invasion*) – inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej; MMRd (*mismatch repair deficient*) – utrata ekspresji genów naprawy; NSMP (*non-specific molecular profile*) – niespecyficzny profil molekularny; POLEmut – mutacja genu POLE kodującego polimerazę epsilon; p53abn (*p53 abnormal*) – mutacja p53

Uwagi:

Chore z nowotworem o mieszanym profilu molekularnym (*double classifiers*), np. **POLEmut** oraz **p53abn**, są leczone jak chore z **POLEmut**.

Chore z rozpoznaniem: FIGO III–IVA **POLEmut** oraz I–IVA **MMRd/NSMP**, typ jasnokomórkowy z inwazją miometrium, nie zostały przydzielone do żadnej z grup ryzyka w klasyfikacji molekularnej ze względu na brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować ryzyko.

Ocena węzłów chłonnych

U chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka można rozważyć biopsję węzła wartowniczego. W przypadku endometrioidnego raka trzonu macicy G1 i G2 naciekającego < 50% macicy zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono w 5,9% przypadków [25]. U chorych z rakiem endometrioidnym G1 i G2 bez naciekania miometrium nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych, zatem u tych chorych można pominąć jakąkolwiek ocenę zajęcia węzłów chłonnych [25]. U chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka limfadenektomia nie jest zalecana.

W przypadku pacjentek z grupy pośrednio-wysokiego oraz wysokiego ryzyka zastosowanie biopsji węzła wartowniczego pozwala odstąpić od pełnej limfadenektomii (w sytuacji braku stwierdzenia makro- i mikroprzerzutów). Kluczowymi elementami tej procedury są: 1) identyfikacja węzłów wartowniczych oraz 2) zaawansowana ocena histopatologiczna (ultrastaging). Zastosowanie zieleni

indocyjaninowej w porównaniu z błękitem metylenowym zapewnia wyższy odsetek detekcji wartowniczych węzłów chłonnych [26]. We wczesnych stadiach zaawansowania połowa przerzutowo zmienionych węzłów wartowniczych została zidentyfikowana tylko dzięki ultrastagingowi [25]. Świadczy to o istotnej roli szczegółowego badania patologicznego. Wykrycie pojedynczych izolowanych komórek nowotworowych nie stanowi czynnika prognostycznego i nie wpływa na zmianę stopnia zaawansowania choroby – pN0(i+). Obecność mikroprzerzutów (wielkość przerzutu < 2 mm) w węzłach wartowniczych – pN1(mi) – jest równoznaczna z zajęciem węzłów chłonnych i podwyższa stopień zaawansowania. W przypadku potwierdzenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych miednicy (na podstawie badania śródoperacyjnego lub ostatecznego) należy ocenić stan węzłów chłonnych okołoaortalnych za pomocą badań obrazowych lub na drodze chirurgicznej. Obecność przerzutów w węzłach okołoaortalnych zmie-

nia stopień zaawansowania choroby oraz wpływa na leczenie uzupełniające. W przypadku śródoperacyjnego stwierdzenia przerzutu w węzle chłonny w miednicy nie zaleca się wykonywania systematycznej limfadenektomii miedniczej, a jedynie usunięcie makroskopowo powiększonych węzłów (jako element operacji cytoredukcyjnej).

Niewielka część pacjentek nie kwalifikuje się z powodów medycznych ani do zabiegu laparoskopowego, ani do laparotomii. U pacjentek z grupy niskiego ryzyka, u których procedura węzła wartowniczego i systematyczna limfadenektomia nie są wskazane, wystarczającym zabiegiem jest przezpochwowa histerektomia. W przypadku głębokiej inwazji (> 50%) macicy oraz guzów *high grade* można zastosować radioterapię [radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT, *external beam radiation therapy*) ± brachyterapia].

Leczenie uzupełniające

Grupa niskiego ryzyka

U chorych na raka trzonu macicy z grupy niskiego ryzyka nie zaleca się leczenia uzupełniającego.

W przypadku oceny patomorfologicznej z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej u chorych na raka endometrioidalnego trzonu macicy w stopniu I/II, POLEmut należy rozważyć odstępianie od leczenia uzupełniającego.

Grupa pośredniego ryzyka

U chorych na raka trzonu macicy z grupy pośredniego ryzyka zaleca się uzupełniającą brachyterapię w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie pochwy.

Możliwe jest odstępianie od leczenia adiuwantowego, zwłaszcza u pacjentek w wieku < 60 lat.

Po uwzględnieniu diagnostyki molekularnej pacjentki z obecnością mutacji POLE ulegają reklasyfikacji do grupy niskiego ryzyka, natomiast przypadki p53abn ze stwierdzonym naciekiem miometrium wymagają postępowania zgodnego z rekomendacjami dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie uzupełniające w przypadku raka endometriumu z mutacją genu p53 bez nacieku miometrium lub rozwiniętego w polipie nie jest zalecane.

Leczenie adiuwantowe u chorych na raka nieendometrioidalnego (typ surowiczny, jasnokomórkowy, niezróżnicowany, mięsakorak, mieszany) trzonu macicy w stopniu IA bez nacieku miometrium należy rozpatrywać indywidualnie (brachyterapia vs. chemioterapia ± brachyterapia).

Grupa pośrednio-wysokiego ryzyka

a) Z uwzględnieniem chirurgicznej weryfikacji węzłów chłonnych (pN0 – patologicznie węzły niezajęte)

Zalecanym postępowaniem jest brachyterapia w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wznowy w obrębie pochwy.

Zastosowanie radioterapii można rozważyć u pacjentek z istotnym zajęciem LVSI i w stopniu II.

Zastosowanie chemioterapii można rozważyć w przypadku nowotworów *high grade* i/lub istotnego zajęcia LVSI.

Brak leczenia uzupełniającego jest możliwy tylko u chorych, u których można zapewnić ścisły *follow-up* z wczesnym wykryciem nawrotu i szybkim wdrożeniem leczenia

Po uwzględnieniu diagnostyki molekularnej pacjentki z obecnością mutacji POLE ulegają reklasyfikacji do grupy niskiego ryzyka, natomiast przypadki p53abn ze stwierdzonym naciekiem miometrium wymagają postępowania zgodnego z rekomendacjami dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka.

b) Bez chirurgicznej weryfikacji węzłów chłonnych (cNO/pNx – klinicznie węzły niezajęte/węzły nieusunięte) Zalecanym postępowaniem jest radioterapia, zwłaszcza u pacjentek z rozległą LVSI i/lub w stopniu II.

Zastosowanie chemioterapii można rozważyć szczególnie w przypadku *high grade* i/lub rozległej LVSI.

Zastosowanie brachyterapii (jako jedynej metody leczenia) można rozważyć: 1) w przypadku *high grade* z ujemną LVSI lub 2) w stopniu II w typie endometrialnym G1.

Po uwzględnieniu diagnostyki molekularnej pacjentki z obecnością mutacji POLE ulegają reklasyfikacji do grupy niskiego ryzyka, natomiast przypadki p53abn ze stwierdzonym naciekiem miometrium wymagają postępowania zgodnego z rekomendacjami dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka.

Grupa wysokiego ryzyka

W nowych rekomendacjach ESGO/ESTRO/ESP zmodyfikowano kryteria zaliczenia do grupy wysokiego ryzyka w porównaniu z rekomendacjami ESMO/ESGO/ESTRO z roku 2015, ograniczając je do III i IVA stopnia zaawansowania, typu molekularnego p53abn w stadium I–IVA oraz innych postaci histologicznych (rak surowiczny, jasnokomórkowy, niezróżnicowany, mięsakorak, mieszany) w stopniu IA–IVA, o ile nacieki nowotworu jest obecny w mięśniówce macicy. Warunkiem włączenia do tej grupy jest brak zmian resztkowych. Przy pozostawieniu zmian nowotworowych chorobę określa się jako zaawansowaną/przerzutową, która stanowi obecnie jedną grupę (tab. 2). Istotną zmianę stanowi obniżenie ryzyka dla postaci histologicznych innych niż rak endometrioidalny z wysokiego do pośredniego, jeśli nacieki nowotworu nie wychodzi poza błonę śluzową macicy (IA bez nacieku miometrium).

W badaniu PORTEC-3, którego wyniki opublikowano w 2018 roku, wykazano, że chemioradioterapia (2 kursy cisplatyny w trakcie radioterapii uzupełnione 4 kursami karboplatyny i paklitakselu) w porównaniu z zastosowaniem samej radioterapii zwiększa całkowite 5-letnie przeżycie o około 5% (81,4% vs. 76,1%) oraz okres wolny od nawrotu o około 7% (76,5% vs. 69,1%) u pacjentek z grup wysokiego i pośrednio-wysokiego ryzyka [27]. Największe różnice w całkowitym 5-letnim przeżyciu

obserwowano u pacjentek w III stopniu zaawansowania oraz z rakiem endometrium surowiczym, niezależnie od stopnia zaawansowania. W badaniu GOG-258 porównano ten sam schemat chemioradioterapii z zastosowaniem 6 kursów chemioterapii (karboplatyna, paklitaksel) bez radioterapii. Pięcioletnie przeżycie całkowite oraz okres wolny od choroby były podobne w obydwu grupach, jednak w ramieniu bez radioterapii zaobserwowano większą częstość nawrotów w obrębie węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych. W przypadkach zajęcia węzłów okołoaortalnych i biodrowych wspólnych stosowano rozszerzone pole naświetlań [28]. Dołączenie brachyterapii może być rozważane szczególnie w przypadku istotnej LVSI, zajęcia podścieliska szyjki macicy oraz w stopniu zaawansowania IIIB/C [29]. Kilka innych retrospektywnych badań również wskazywało na korzyść z zastosowania połączenia radioterapii i chemioterapii w porównaniu z zastosowaniem jednej z tych form leczenia uzupełniającego. Różne schematy leczenia radio- i chemioterapii (jednoczasowe vs. sekwencyjne) cechowały się podobną skutecznością [30–32].

Nie ma jednoznacznych danych odnośnie do leczenia uzupełniającego w przypadku nowotworów o histologii innej niż endometrioidalne. U około 40–50% pacjentek z rakiem jasnokomórkowym stwierdza się mutację p53abn. W badaniu PORTEC-3 dodanie chemioterapii jako leczenia uzupełniającego wiązało się z większym odsetkiem 5-letnich przeżyć u pacjentek z guzami p53abn; jednocześnie nie obserwowano korzyści po dodaniu chemioterapii w nowotworach MMRd oraz POLEmut, zwłaszcza w III stopniu zaawansowania. Konieczne jest przeprowadzenie badań prospektywnych na podstawie charakterystyki molekularnej w celu odpowiedniego dostosowania leczenia adiuwantowego.

U chorych z grupy wysokiego ryzyka po leczeniu chirurgicznym zaleca się następujące leczenie uzupełniające:

- Zalecanym postępowaniem jest jednoczasowa radiochemioterapia lub sekwencyjna chemio- i radioterapia.
- Zastosowanie samej chemioterapii stanowi dopuszczalną opcję leczenia adiuwantowego.
- Mięsakoraki należy leczyć jak raki z grupy wysokiego ryzyka, nie jak mięsaki.
- Jeśli określono markery molekularne i obecna jest cecha p53abn bez nacieku mięśniówki macicy lub POLEmut, należy zastosować leczenie uzupełniające dla odpowiednich grup ryzyka (pośrednie i niskie ryzyko).

Postępowanie w przypadkach miejscowo zaawansowanych/z przerzutami odległymi (III i IV stopień zaawansowania)

Do tej grupy ryzyka kwalifikuje się wszystkie chore w stopniu zaawansowania III–IVA, u których pozostawione zo-

stały zmiany nowotworowe, oraz wszystkie chore z grupy IVB, niezależnie od profilu molekularnego.

Leczenie chirurgiczne

W III i IV stopniu zaawansowania (rozpoznanym przed leczeniem operacyjnym) należy rozważyć całkowitą cytoredukcję jedynie w przypadku, jeśli całkowita resekcja zmian makroskopowych jest możliwa zarówno pod względem chirurgicznym, jak i biorąc pod uwagę powikłania pooperacyjne oraz jakość życia po leczeniu [33]. Leczenie chirurgiczne powinno być przeprowadzone w ośrodku specjalistycznym, z wykonaniem pełnego stagingu przedoperacyjnego oraz zebraniem konsylium interdyscyplinarnego. Podejrzone węzły chłonne należy usunąć, jeśli możliwa jest całkowita resekcja zmian nowotworowych. Systematyczna limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna niezmiennych węzłów chłonnych jest niezalecana z powodu braku dowodów na efekt terapeutyczny. Jeśli pierwotne leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, można rozważyć leczenie odroczone po leczeniu systemowym i ocenie odpowiedzi [34].

W przypadku zmian nieoperacyjnych z uwagi na miejscowe zaawansowanie choroby, przy braku przerzutów odległych można zastosować radioterapię o założeniu radykalnym [modulacja intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) + brachyterapia] lub neoadiuwantową chemioterapię uzupełnioną o radioterapię lub leczenie chirurgiczne w zależności od odpowiedzi. Chemioterapia może być również rozważona jako leczenie uzupełniające po pierwotnej radioterapii lub chirurgii [35].

Nieradykalne leczenie chirurgiczne

W przypadku choroby resztkowej w obrębie węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym można zaproponować skojarzenie chemio- i radioterapii lub jedynie chemioterapię. Zastosowanie chemioterapii zmniejsza ryzyko przerzutów odległych [28].

W przypadku choroby resztkowej w obrębie miednicy (dodatnie marginesy chirurgiczne, zmiana w obrębie pochwy lub ściany miednicy) obserwuje się znaczne ryzyko nawrotów zarówno miejscowych, jak i odległych. Takim pacjentkom należy zaproponować leczenie uzupełniające. Schemat leczenia powinien być indywidualizowany po ocenie dokonanej przez konsylium wielospecjalistyczne. Dopuszczalne są schematy chemioradioterapii sekwencyjnej z następową chemioterapią lub radioterapii poprzedzonej chemioterapią.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

In the early 1980s, Bokhman divided endometrial cancer into two types: endometrioid and non-endometrioid. Although gynecologists and pathologists still use these classification in clinical practice, nowadays it has historic importance. The past decade has seen significant progress in the diagnosis of endometrial cancer by introducing molecular and immunohistochemical methods. This led to the identification of 5 new types of endometrial cancer (ultramutated, hypermutated, high copy number, low copy number, multiple classifier) with a different clinical course and various prognosis. The article presents recommendations for the management of ESGO/ESTRO/ESP 2020 in endometrial cancer, including new molecular classification.

Key words: endometrial cancer; molecular classification; treatment

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 1–8

Piśmiennictwo

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(1): 12–39, doi: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230), indexed in Pubmed: [33397713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/).
2. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019; 21(10): 2167–2180, doi: [10.1038/s41436-019-0536-8](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8), indexed in Pubmed: [31086306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086306/).
3. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol*. 2019; 38 Suppl 1: S114–S122, doi: [10.1097/PGP.0000000000000496](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000496), indexed in Pubmed: [29521846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521846/).
4. Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(11): 1501–1509, doi: [10.1097/PAS.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000321), indexed in Pubmed: [25229768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229768/).
5. Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol*. 2011; 24(7): 1004–1014, doi: [10.1038/modpathol.2011.55](https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.55), indexed in Pubmed: [21499234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499234/).
6. Shia J, Tang LH, Vakiani E, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(11): 1639–1645, doi: [10.1097/PAS.0b013e-3181b15aa2](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e-3181b15aa2), indexed in Pubmed: [19701074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701074/).
7. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017; 66(3): 464–472, doi: [10.1136/gutjnl-2015-309675](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309675), indexed in Pubmed: [26657901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/).
8. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(16): 4215–4224, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2878](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878), indexed in Pubmed: [27006490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006490/).
9. León-Castillo A, Boer Sde, Powell M, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(29): 3388–3397, doi: [10.1200/jco.20.00549](https://doi.org/10.1200/jco.20.00549).
10. Kommoss FKf, Karnezis AN, Kommoss F, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018; 119(4): 480–486, doi: [10.1038/s41416-018-0187-6](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0187-6), indexed in Pubmed: [30050154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050154/).
11. van der Putten LJM, Visser NCm, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *Br J Cancer*. 2016; 115(6): 716–724, doi: [10.1038/bjc.2016.235](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.235), indexed in Pubmed: [27505134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505134/).
12. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol*. 2016; 29(2): 174–181, doi: [10.1038/modpathol.2015.147](https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.147), indexed in Pubmed: [26743472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743472/).
13. WHO Classification of Tumours. Female genital organ tumours, International agency for research on cancer IARC. 5th edn. Lyon. 2020.
14. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2007; 26(2): 115–123, doi: [10.1097/01.pgp.00000233165.56385.0b](https://doi.org/10.1097/01.pgp.00000233165.56385.0b), indexed in Pubmed: [17413976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413976/).
15. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(5): 837–842, doi: [10.1097/IGC.0000000000000194](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000194), indexed in Pubmed: [25010040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010040/).
16. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, et al. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014; 24(6): 1327–1338, doi: [10.1007/s00330-014-3139-4](https://doi.org/10.1007/s00330-014-3139-4), indexed in Pubmed: [24668009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24668009/).
17. Alcázar J, Gastón B, Navarro B, et al. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017; 28(6), doi: [10.3802/jgo.2017.28.e86](https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e86).
18. Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Ran-

- domized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(12): 1224–1233, doi: [10.1001/jama.2017.2068](https://doi.org/10.1001/jama.2017.2068), indexed in Pubmed: 28350928.
19. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(7): 695–700, doi: [10.1200/JCO.2011.38.8645](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8645), indexed in Pubmed: 22291074.
 20. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(12): 3431–3441, doi: [10.1245/s10434-009-0736-6](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0736-6), indexed in Pubmed: 19834767.
 21. Liu T, Tu H, Li Y, et al. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(9): 2933–2942, doi: [10.1245/s10434-019-07472-y](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07472-y), indexed in Pubmed: 31147990.
 22. Kaban A, Topuz S, Erdem B, et al. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2018; 83(5): 482–486, doi: [10.1159/000480237](https://doi.org/10.1159/000480237), indexed in Pubmed: 28848103.
 23. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(11): 3695–3700, doi: [10.1245/s10434-015-4443-1](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4443-1), indexed in Pubmed: 25691282.
 24. Lee B, Suh DH, Kim K, et al. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46(8): 711–717, doi: [10.1093/jjco/hyw063](https://doi.org/10.1093/jjco/hyw063), indexed in Pubmed: 27207885.
 25. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(3): 714–719, doi: [10.1016/j.ygyno.2013.09.027](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.027), indexed in Pubmed: 24099838.
 26. Rozenholc A, Samouelian V, Warkus T, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019; 153(3): 500–504, doi: [10.1016/j.ygyno.2019.03.103](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.103), indexed in Pubmed: 30902369.
 27. de Boer SM, Powell ME, Mileszkin L, et al. PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(3): 295–309, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30079-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30079-2), indexed in Pubmed: 29449189.
 28. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2317–2326, doi: [10.1056/NEJMoa1813181](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813181), indexed in Pubmed: 31189035.
 29. de Boer SM, Powell ME, Mileszkin L, et al. PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9): 1273–1285, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X), indexed in Pubmed: 31345626.
 30. Albeesh R, Turgeon GA, Alfieri J, et al. Adjuvant therapy in stage III endometrial cancer confined to the pelvis. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(1): 26–30, doi: [10.1016/j.ygyno.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.002), indexed in Pubmed: 30473258.
 31. Scharl S, Papatthemelis T, Kronberger K, et al. Does post-operative radiochemotherapy improve survival in high-grade endometrial cancer patients? Results of a population-based cohort analysis of a cancer registry. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(5): 1245–1253, doi: [10.1007/s00404-018-4708-6](https://doi.org/10.1007/s00404-018-4708-6), indexed in Pubmed: 29417286.
 32. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Chemotherapy reduces para-aortic node recurrences in endometrial cancer with positive pelvic and unknown para-aortic nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(2): 263–268, doi: [10.1097/IGC.0000000000000337](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000337), indexed in Pubmed: 25486102.
 33. Rajkumar S, Nath R, Lane G, et al. Advanced stage (IIIC/IV) endometrial cancer: Role of cytoreduction and determinants of survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 234: 26–31, doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.11.029](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.029), indexed in Pubmed: 30639953.
 34. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019; 26(2): e226–e232, doi: [10.3747/co.26.4655](https://doi.org/10.3747/co.26.4655), indexed in Pubmed: 31043831.
 35. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (31 Jan 2021).

Interwencje kardiologiczne u płodów – *state of the art*

Fetal cardiac interventions – *state of the art*

Beata Rebizant¹, Mirosław Wielgoś², Marzena Dębska³

¹II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Interwencje kardiologiczne u płodów są dynamicznie rozwijającą się dziedziną terapii prenatalnej. Wykonuje się je w coraz większej liczbie ośrodków na świecie. Celem zabiegów jest zmiana naturalnego przebiegu choroby płodu i zwiększenie szansy na skuteczniejsze leczenie dziecka po porodzie. Obecnie na świecie wykonuje się cztery rodzaje kardiologicznych zabiegów interwencyjnych u płodów: 1) balonową plastykę zastawki aortalnej; 2) balonową plastykę zastawki płucnej; 3) implantację stentu do przegrody międzyprzedsionkowej oraz 4) balonową plastykę przegrody międzyprzedsionkowej. Do zabiegów kwalifikuje się najcięższe rodzaje wad, w których z dużym prawdopodobieństwem dojdzie do znacznego uszkodzenia komory i/lub powstania serca jednokomorowego w przypadku stenoz i/lub rozwoju nadciśnienia płucnego w przypadku restrykcji otworu owalnego. Interwencje prenatalne nie wykonuje się w przypadku łagodnych postaci wad, w których odroczenie leczenia do okresu postnatalnego nie będzie miało negatywnego wpływu na rokowanie dla dziecka. Kryteria kwalifikacji do prenatalnych interwencji kardiologicznych są nieustannie ewaluowane i podlegają ciągłej modyfikacji w ramach międzynarodowych baz danych i programów prospektywnych i retrospektywnych. Skuteczność techniczna balonowych plastyk aortalnych wynosi 78–94%, balonowych plastyk płucnych 63–80%, a zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej 65–90%. Odsetek zgonów wewnątrzmacicznych związanych z kardiologicznymi zabiegami interwencyjnymi u płodów w najbardziej doświadczonych ośrodkach to około 10–11%. W większości przypadków przeprowadzone prenatalnie zabiegi nie mają negatywnego wpływu na dalszy przebieg ciąży i poród. Nie stanowią również wskazania do cięcia cesarskiego ani do wcześniejszego zakończenia ciąży. Odsetek serc dwukomorowych po technicznie skutecznych interwencjach w wiodących ośrodkach wynosi obecnie około 45–66% w przypadku balonowej plastyki zastawki aortalnej i 71–87% w przypadku balonowej plastyki zastawki płucnej. Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej wydają się poprawiać przeżywalność dzieci, jednak dane te są trudne do jednoznacznej interpretacji, gdyż rokowanie zależy nie tylko od obecności zmian w krążeniu płucnym, ale również od rodzaju wady serca i możliwości jej leczenia po porodzie.

W niektórych przypadkach wad serca możliwe jest przeprowadzenie terapii prenatalnej, która ma na celu zahamowanie progresji wady, a tym samym zwiększenie szans na przeżycie noworodka i skuteczne leczenie po porodzie. Warunkiem powodzenia terapii jest wczesne wykrycie wady, odpowiednia kwalifikacja pacjentów i współpraca między zespołem odpowiedzialnym za leczenie prenatalne a specjalistami zajmującymi się dzieckiem po urodzeniu.

Słowa kluczowe: interwencje kardiologiczne u płodów; terapia płodu; stenoz aortalna; atrezja płucna z ciągłą przegrodą międzykomorową; restrykcja otworu owalnego; zespół niedorozwoju lewego serca

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 9–17

WSTĘP

Wraz z udoskonalaniem zasad i metod diagnostyki prenatalnej zwiększa się odsetek wykrywanych wad płodu, w tym również wad serca. Wady te niejednokrotnie są rozpoznawane już na wczesnym etapie ciąży, co umożliwia ich monitorowanie i obserwację ewentualnych zmian w przebiegu ciąży.

Wady serca są najczęściej występującymi wadami wrodzonymi u płodu. Ich występowanie w populacji europejskiej ocenia się na około 7 przypadków na 1000 żywych urodzeń [1].

Wykrycie wady serca w okresie prenatalnym jest niezwykle ważne ze względu na możliwość zaplanowania czasu, sposobu i miejsca porodu, odpowiedniego leczenia po porodzie, jak również w niektórych przypadkach interwencji prenatalnej.

Niektóre wrodzone wady serca, zwłaszcza te związane z upośledzeniem napływu krwi do serca lub jej odpływu, ewoluują wraz z czasem trwania ciąży. Do takich wad należy między innymi stenoza aortalna występująca z częstością 8 przypadków na 10 000 żywych urodzeń oraz stenoza/atrezja płucna z ciągłą przegrodą międzykomorową, występująca z częstością 4–8 przypadków na 100 000 żywych urodzeń.

Zgodnie z teorią *no flow, no grow* brak odpowiedniego przepływu krwi przez struktury rozwijającego się serca niesie ze sobą ryzyko jego nieodwracalnego uszkodzenia [2]. W przypadku krytycznego zwężenia zastawki aortalnej może dojść do trwałego upośledzenia funkcji lewej komory serca, a w przypadku krytycznego zwężenia zastawki płucnej — prawej komory serca. W obu patologiach konsekwencją może być rozwój serca jednokomorowego [3]. Brak możliwości wypływu krwi z krążenia płucnego u płodów z krytyczną stenozą aortalną lub zespołem niedorozwoju lewego serca (HLHS, *hypoplastic left heart syndrome*) i restrykcją/zamknięciem otworu owalnego może skutkować śmiertelnie groźnym nadciśnieniem płucnym w okresie noworodkowym [4, 5].

Kardiologiczne zabiegi interwencyjne u płodów mają na celu przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w sercu i zahamowanie progresji wady [6, 7], dając szanse zarówno na lepszy rozwój układu krążenia płodu, jak i na skuteczniejsze leczenie po porodzie [8–11]. W przypadku stenozy aortalnej i płucnej ostatecznym celem leczenia jest zachowanie krążenia dwukomorowego, a w przypadku restrykcji otworu owalnego niedopuszczenie do rozwoju nadciśnienia płucnego. Zabiegi te są przeprowadzane z dobrymi efektami w coraz większej liczbie ośrodków na świecie [8, 12–15].

Historia

Operacje z zakresu kardiologii dziecięcej, umożliwiające przeżycie dzieciom z sercem jednokomorowym, roz-

poczęto wykonywać na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku. Do tego czasu noworodki z zespołem niedorozwoju lewego czy prawego serca zazwyczaj umierały wkrótce po urodzeniu, a jeśli wada taka była rozpoznana w okresie ciąży, było to często uzasadnieniem do jej terminacji. Leczenie operacyjne, które wdrożono u noworodków z sercem jednokomorowym, polegało na wieloetapowym (najczęściej trzyetapowym) dostosowywaniu układu krążenia dziecka do obecności jednokomorowego serca [16]. Leczenie to jest rozłożone w czasie kilku pierwszych lat życia dziecka. Każdą z tych operacji wykonuje się na otwartym sercu i wiąże się to z istotnym ryzykiem powikłań i zgonu. Nawet w przypadku powodzenia wieloetapowego leczenia operacyjnego, osoby z krążeniem jednokomorowym mają zwiększone ryzyko różnych powikłań w dalszym życiu (m.in. niewydolność komory systemowej, zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia neurokognitywne, enteropatia z utratą białka, dysfunkcja wątroby, plastyczne zapalenie oskrzeli), a ich wydolność fizyczna jest ograniczona [17, 18]. Około 30% z nich będzie wymagało transplantacji serca [19], która jest dodatkowo utrudniona między innymi ze względu na zmienione warunki anatomiczne po uprzednich operacjach. Przeżycie pacjentów po operacji Fontana, poddawanych transplantacji serca jest istotnie niższe niż pacjentów poddawanych transplantacji z powodu innych wrodzonych wad serca [20–22].

Ze względu na złe rokowanie dla dzieci z sercem jednokomorowym, jednocześnie z rozwojem metod kardiologii okresu noworodkowego, miały miejsce pierwsze próby interwencji prenatalnych. Były one możliwe dzięki rozwojowi ultrasonografii, za pomocą której rozpoczęto przeprowadzanie zabiegów wewnątrzmacicznych pod kontrolą ultrasonograficzną w czasie rzeczywistym.

Pierwsze publikacje dotyczące kardiologicznych interwencji prenatalnych u płodów z krytyczną stenozą aortalną pochodzą z początku lat 90. ubiegłego wieku [23, 24]. Po wykonaniu kilku pionierskich zabiegów operacje wewnątrzmaciczne zarzucono, co mogło mieć związek z równoległym rozwojem kardiologii dziecięcej, a prawdopodobnie również z trudnościami technicznymi, związanymi z jakością sprzętu, którym ówczesnie dysponowano. Prawdziwy początek i dynamiczny rozwój prenatalnych zabiegów kardiologicznych datuje się na pierwsze lata XXI wieku, kiedy to działalność rozpoczęły dwa największe ośrodki — w Bostonie [25–27] i w Linzu [28, 29].

Rodzaje wykonywanych zabiegów

Obecnie na świecie wykonywane są cztery rodzaje interwencji kardiologicznych u płodów:

- balonowa plastyka zastawki aortalnej (fBAV, *fetal balloon aortic valvuloplasty*),

- balonowa plastyka zastawki płucnej (fBPV, *fetal balloon pulmonary valvuloplasty*),
- implantacja stentu do przegrody międzyprzedsionkowej (IAS, *interatrial stent placement*),
- balonowa plastyka przegrody międzyprzedsionkowej (BAS, *balloon atrial septoplasty*).

We wszystkich ośrodkach na świecie najczęściej wykonywanym zabiegiem jest balonowa plastyka zastawki aortalnej. Z danych opublikowanych przez największe ośrodki [12–15, 30, 31] wynika, iż dotychczas przeprowadzono ich ponad trzysta. Biorąc jednak pod uwagę, że dane opublikowane nie odzwierciedlają aktualnego stanu faktycznego, liczba ta jest znacznie większa. Podczas międzynarodowego webinaru *Fetal Medicine Foundation* (<https://fetalmedicine.org/courses-n-congress/fmf-webinars>), który odbył się 14 marca 2021 roku, przedstawiciele dwóch największych ośrodków podali, że dotychczas w Bostonie wykonano 170 zabiegów balonowej plastyki zastawki aortalnej, zaś w Linzu odbyło się już 130 takich zabiegów. Liczba interwencji prenatalnych w obrębie zastawki płucnej, jak również w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej, jest znacznie mniejsza ze względu na niższą częstość występowania tych wad.

Wskazania

Do prenatalnej walwuloplastyki kwalifikuje się płody, które z jednej strony mają wysokie ryzyko rozwoju serca jednokomorowego, z drugiej zaś po skutecznym zabiegu prenatalnym mają szansę na krążenie dwukomorowe po porodzie [13, 32, 33]. Interwencji prenatalnych nie wykonuje się w przypadku łagodnych postaci stenoz, w których odroczenie leczenia do okresu postnatalnego nie będzie miało negatywnego wpływu na rokowanie dla dziecka.

W przypadku krytycznej stenozы aortalnej większość ośrodków wykonujących kardiologiczne zabiegi prenatalne posługuje się kryteriami bostońskimi [25], zmodyfikowanymi o bieżące doświadczenia [8, 34–36].

Kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki zastawki aortalnej:

- drożna, jednak krytycznie zwężona zastawka aortalna (zachowany wypływ z lewej komory),
- upośledzona funkcja lewej komory,
- wielkość lewej komory prawidłowa lub nie mniejsza niż dolna granica normy dla danego wieku ciążowego,
- monofazowy napływ przez zastawkę mitralną, niedomykalność zastawki mitralnej,
- odwrócony przepływ w poprzecznej części łuku aorty,
- lewo-prawy lub obustronny przepływ na poziomie otworu owalnego.

Ze względu na małą częstość występowania krytycznej stenozы/atrezji zastawki płucnej z ciągłą przegrodą międzykomorową, kryteria kwalifikacji do interwencji

prenatalnej nie są tak jednoznaczne, jak w przypadku stenoz aortalnych [13, 35].

Najczęściej stosuje się następujące kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki płucnej:

- atrezja lub krytyczne zwężenie zastawki płucnej,
- ciągła przegroda międzykomorowa,
- wsteczny przepływ w przewodzie tętniczym,
- upośledzona funkcja prawej komory serca,
- średnica pierścienia zastawki płucnej oraz zastawki trójdzielnej minimalna dla wieku ciążowego.

Do zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej kwalifikuje się płody zagrożone rozwojem nadciśnienia płucnego.

Kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki przegrody międzyprzedsionkowej/implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej [33, 37]:

- HLHS lub stenoza aortalna z restrycją lub zamknięciem przegrody międzyprzedsionkowej,
- dwufazowy przepływ w żyłach płucnych.

Powyższe kryteria są nieustannie ewaluowane i podlegają ciągłej modyfikacji w ramach międzynarodowych baz danych i programów prospektywnych i retrospektywnych [13, 15, 38].

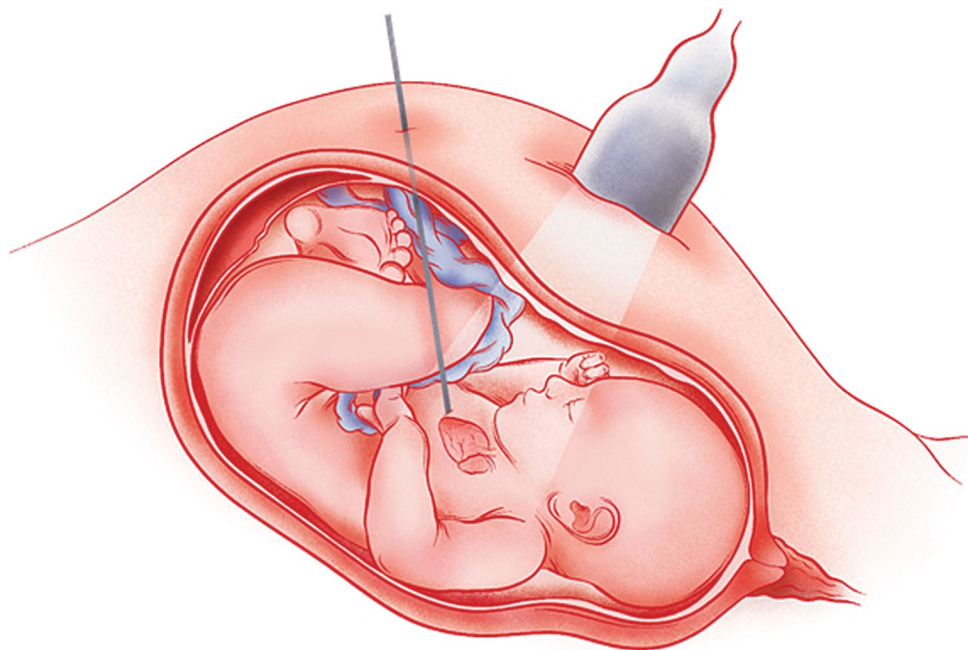
Jak przeprowadza się prenatalne interwencje kardiologiczne?

Do prenatalnych interwencji kardiologicznych używa się sprzętu rutynowo stosowanego podczas zabiegów angioplastyki naczyń wieńcowych u osób dorosłych. Zabiegi przeprowadza się drogą przezskórnego wkłucia przez powłoki brzuszne matki, macicę oraz ścianę klatki piersiowej płodu, pod kontrolą ultrasonograficzną (ryc. 1).

Warunki do zabiegu są optymalne, kiedy łożysko znajduje się na tylnej ścianie macicy, a płód leży klatką piersiową skierowaną ku górze. W piśmiennictwie można znaleźć historyczne już doniesienia o wykonywaniu laparotomii bądź minilaparotomii w celu optymalizacji warunków zabiegu w przypadku niekorzystnego położenia płodu. Obecnie, odstąpiono od tego typu postępowania na rzecz działań bardziej zachowawczych, takich jak rękoćny zewnętrzne, zmiana pozycji matki, zmiana pozycji płodu igłą wprowadzoną do macicy lub odroczenie zabiegu.

Zabiegi mogą odbywać się w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym matki i przezłożyskowym płodu, jak również w znieczuleniu przewodowym lub analgesodacji kobiety ciężarnej, z osobnym znieczuleniem płodu (domięśniowym lub do żyły pępowinowej).

W przypadku plastyki zastawki aortalnej igłą wkłuwają się przez ścianę lewej komory w okolicy koniuszka serca. Końcówka igły umieszczana jest bezpośrednio pod zwężoną zastawką. Następnie przez zastawkę przeprowadza się prowadnik wraz z balonem i poszerza zwężoną zastawkę, pompując kilkakrotnie balon (ryc. 2).



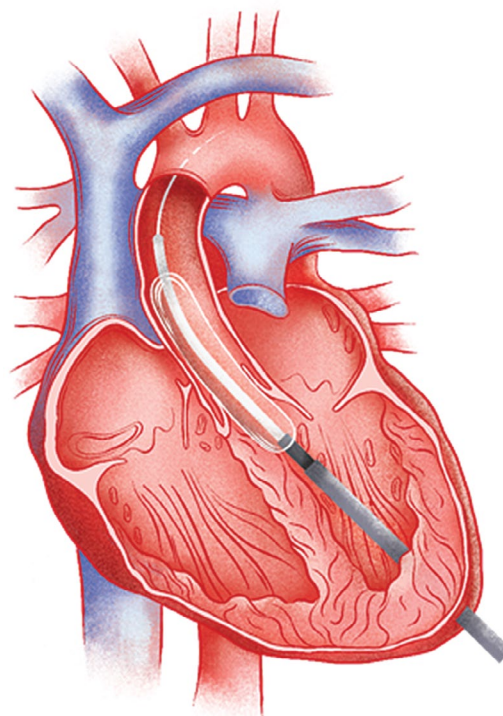
Rycina 1. Schemat interwencji kardiologicznej u płodu (autorka ryciny: Natalia Piaszczyk)

Analogicznie postępuje się w przypadku plastyki zastawki płucnej. Igłę wkłuwają się przez drogę wypływu z prawej komory. Ponieważ najczęściej występującą wadą jest atrezja, a nie stenozą zastawki płucnej, przed wprowadzeniem przewodnika konieczna jest perforacja zastawki igłą. Skuteczność techniczną zabiegu określa się na podstawie porównania przepływu przez zastawkę przed i po zabiegu. Zabieg balonowej walwuloplastyki uważa się za skuteczny, jeśli udało się rozprężyć balon w obrębie zastawki, a parametry przepływu przez zastawkę po zabiegu poprawiły się.

Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej polegają na perforacji przegrody igłą, a następnie poszerzeniu wytworzonego otworu balonem lub umieszczeniu i rozprężeniu w jego obrębie stentu. Zabieg uważa się za skuteczny technicznie, jeśli przez wytworzony otwór lub zaimplantowany stent stwierdza się przepływ krwi (w wymienionych powyżej wadach jest to przepływ lewo-prawy).

Skuteczność techniczna i bezpieczeństwo prenatalnych interwencji kardiologicznych dla płodu i matki

Skuteczność techniczna zabiegu prenatalnego nie jest równoznaczna z osiągnięciem optymalnego efektu leczenia poporodowego. Przywrócenie drożności zastawki aortalnej lub płucnej, czy umożliwienie drenażu krążenia płucnego w życiu płodowym przyczyniają się do zahamowania progresji wady, zmniejszając ryzyko uszkodzenia komory czy rozwoju nadciśnienia płucnego [39]. To, czy



Rycina 2. Balonowa plastyka zastawki aortalnej u płodu (autorka ryciny: Natalia Piaszczyk)

dziecko przeżyje i czy jego serce ostatecznie będzie dwukomorowe, zależy jednak od bardzo wielu czynników [30]. W postępowaniu prenatalnym są to: odpowiednio wczesne wykrycie wady, właściwa kwalifikacja do zabiegu

i jego skuteczne przeprowadzenie, jak również opieka doświadczonego położnika aż do porodu i w jego trakcie.

Skuteczność techniczna kardiologicznych zabiegów interwencyjnych

Balonowa plastyka zastawki aortalnej

Skuteczność techniczna balonowej plastyki aortalnej w największym na świecie ośrodku bostońskim (zabiegi u 143 płodów) wynosi 84%, zaś w materiale po 2009 roku 94% [30]. Drugi co do wielkości ośrodek w Linzu raportuje całkowitą skuteczność na poziomie 66,7%, zaś w ostatnich latach 78,6% [12]. Trzecim co do wielkości materiałem dysponuje Polski zespół – w opublikowanym materiale skuteczność techniczna balonowej plastyki zastawki aortalnej wynosiła 89% [31]. Wysoką skuteczność raportuje również zespół z Hiszpanii, gdzie sumaryczna skuteczność zabiegów wykonywanych w dwóch ośrodkach o trzecim stopniu referencyjności wyniosła 78,6% [14]. W materiale z różnych ośrodków, raportujących kardiologiczne zabiegi interwencyjne do rejestru IFCIR (International Fetal Cardiac Intervention Registry), całkowita skuteczność techniczna zabiegów fBAV wynosiła 81% [15].

Balonowa plastyka zastawki płucnej

Największy opublikowany materiał wieloośrodkowy dotyczący płodowej walwuloplastyki płucnej pochodzi z rejestru IFCIR. Znalazło się tam 58 zabiegów, z których 41 (71%) było skutecznymi technicznie [13]. Drugi co do wielkości opublikowany materiał pochodzi z Linzu, gdzie przeprowadzono 35 zabiegów u 23 płodów – skuteczność techniczna procedury wynosiła 62,9% [32]. Polski zespół przeprowadził 15 zabiegów u 13 płodów ze skutecznością techniczną 80% [31].

Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej (balonowa atrioseptostomia, implantacja stentu do przegrody międzyprzedsionkowej)

Restrykcja przepływu na poziomie przedsionków występuje u około 22% płodów z HLHS [4, 40]. Największy opublikowany materiał wieloośrodkowy, dotyczący zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej, pochodzi z rejestru IFCIR. Przeanalizowano 37 zabiegów, których skuteczność techniczna wynosiła 65% [15]. W materiale opublikowanym przez ośrodek bostoński 19 spośród 21 (90%) przeprowadzonych balonowych atrioseptostomii było technicznie skutecznymi [41]. Polski zespół opublikował wyniki 19 zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej: 5 balonowych atrioseptostomii i 14 implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej – skuteczność techniczna interwencji wynosiła odpowiednio 80% i 86% [31].

Ze względu na niską kliniczną efektywność zabiegu wewnątrzmacicznej balonowej atrioseptostomii (wtórne, samoistne zamykanie się wytworzonego otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej po zabiegu) obecnie obserwuje się trend wycofywania się z tego typu zabiegów na korzyść implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej.

Zgony płodów związane z procedurą

Odsetek zgonów wewnątrzmacicznych związanych z kardiologicznymi zabiegami interwencyjnymi u płodów w najbardziej doświadczonych ośrodkach na świecie wynosi około 10–11% [15, 31, 42–44]. W ośrodkach o mniejszym doświadczeniu śmiertelność płodów sięga 32% [14]. Mimo to zabiegi te są kontynuowane, gdyż stanowią alternatywę dla terminacji ciąży, zgonu wewnątrzmacicznego nieleczzonego płodu oraz powikłań związanych z rozwojem serca jednokomorowego. Powikłania płodowe, obserwowane podczas prenatalnej terapii kardiologicznej, są często związane z występowaniem tamponady serca – zwłaszcza w przypadku jej nieskutecznego odbarczenia.

Bezpieczeństwo matek

Prenatalne interwencje kardiologiczne należą do grupy zabiegów igłowych, które są najbezpieczniejsze dla kobiety ciężarnej spośród wszystkich zabiegów z zakresu terapii płodu. Ryzyko dla matki wiąże się z rodzajem zastosowanego znieczulenia, czasem trwania i przebiegiem samego zabiegu (liczba wkłuć do macicy) oraz możliwością wystąpienia powikłań (odpływanie płynu owodniowego, zakażenie, krwawienie). Ryzyko to jest niewątpliwie tym mniejsze, im mniej obciążający jest rodzaj znieczulenia, krótszy czas trwania zabiegu i mniejsza liczba wkłuć do macicy, co z kolei jest związane zarówno z warunkami technicznymi jak i doświadczeniem operatorów.

W światowym piśmiennictwie dostępne są jedynie dwie publikacje poświęcone ryzyku wystąpienia powikłań u matek poddawanych płodowym interwencjom kardiologicznym [45, 46]. Wynika z nich, że zabiegi te można uznać za bezpieczne dla matki. W materiale opublikowanym w powyższych publikacjach (łącznie 181 zabiegów) nie stwierdzono powikłań związanych z zabiegiem, takich jak: przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, zakażenia, krwawienia wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych, istotne pogorszenie dobrostanu kobiety ciężarnej. Nie odnotowano ani jednego zgonu kobiety ciężarnej, związanego z kardiologicznymi zabiegami prenatalnymi. Z opublikowanych danych wynika, że przeprowadzone prenatalnie interwencje kardiologiczne u płodów nie miały negatywnego wpływu

na dalszy przebieg ciąży i poród. Nie stanowiły również wskazania do cięcia cesarskiego ani do wcześniejszego zakończenia ciąży.

Dla porównania, odsetek powikłań matczyńnych po rutynowo już wykonywanych zabiegach fetoskopowej koagulacji naczyń w TTTS (*treatment of twin-twin transfusion syndrome*) sięga 17%, w tym powikłań zakwalifikowanych jako ciężkie 1,8% [47]. Odsetek ten odnosi się do ośrodków z dużym doświadczeniem i największą liczbą przeprowadzonych zabiegów, w mniejszych ośrodkach może być nawet wyższy. Mimo to, biorąc pod uwagę, że prenatalne zabiegi mają na celu głównie ratowanie życia płodu (lub płodów), bilans możliwych korzyści dla płodu *versus* potencjalne ryzyko dla kobiety ciężarnej, przemawia za ich wykonywaniem [48]. Ryzyko powikłań matczyńnych w przypadku interwencji wymagających minilaparotomii, laparotomii lub otwarcia jamy macicy, z oczywistych względów jest jeszcze większe [49, 50].

Wyniki odległe

Decydujące dla ostatecznego efektu leczenia jest postępowanie postnatalne. Jest ono bardzo złożone, często wieloetapowe i składają się na nie trudne decyzje terapeutyczne. Dzieci po leczeniu prenatalnym wad serca stanowią nową grupę pacjentów, u których konieczne jest odejście od dotychczasowych schematów terapeutycznych i wypracowanie nowych metod postępowania. W każdym z ośrodków przeprowadzających interwencje kardiologiczne u płodów zostały wytworzone zespoły pre- i postnatalne, wspólnie opiekujące się tymi pacjentami. Jak wynika z doświadczeń największych ośrodków, odsetek serc dwukomorowych wzrasta wraz z liczbą przeprowadzonych zabiegów i doświadczeniem zdobywanym przez oba zespoły [11]. W materiale z Bostonu odsetek serc dwukomorowych po skutecznych zabiegach fBAV wynosił 23% (5 z 22 zabiegów) w latach 2000–2005, 55%

(18 z 33 zabiegów) w latach 2006–2011 i 66% (27 z 41 zabiegów) w latach 2012–2017 [11].

Odsetek serc dwukomorowych po technicznie skutecznym zabiegu balonowej plastyki zastawki aortalnej w wiodących ośrodkach wynosi obecnie około 45–66% [30, 34]. Odległa skuteczność zabiegu fBPV jest jeszcze wyższa – według danych IF CIR [13] serce dwukomorowe ma 87% dzieci (27 z 31 żywo urodzonych po skutecznym zabiegu BPV), zaś według danych z Linzu 71,4% dzieci (15 z 22 żywo urodzonych po skutecznym zabiegu BPV) [32]. Polskie dane, dotyczące odległych wyników po zabiegach walwuloplastyki aortalnej i płucnej, są w trakcie opracowywania.

Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej wydają się poprawiać przeżywalność dzieci [51], jednak dane te są trudne do jednoznacznej interpretacji, gdyż rokowanie zależy nie tylko od obecności zmian w krążeniu płucnym, ale również od rodzaju wady serca i możliwości jej leczenia po porodzie. Dostępne w piśmiennictwie wskaźniki przeżywalności wśród niemowląt z HLHS i zamkniętą przegrodą międzyprzedsionkową mają rozpiętość od 28% [52] do 50% [4], zaś w przypadku dzieci po skutecznej interwencji prenatalnej od 34% [37] do 69% [51].

PODSUMOWANIE

W niektórych przypadkach wad serca możliwe jest przeprowadzenie terapii prenatalnej, która ma na celu zahamowanie progresji wady, a tym samym zwiększenie szans na przeżycie noworodka i skuteczne leczenie po porodzie. Warunkiem powodzenia terapii jest wczesne wykrycie wady, odpowiednia kwalifikacja pacjentów i współpraca między zespołem zajmującym się leczeniem prenatalnym a specjalistami zajmującymi się dzieckiem po urodzeniu.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Fetal cardiac interventions (FCI) are a dynamically developing field of prenatal therapy. They are performed in an increasing number of centers around the world. The aim of the therapy is to change the natural course of the fetal cardiac disease and increase the chances of more effective treatment of the child after delivery. Currently, four types of fetal cardiac interventions are performed worldwide: fetal balloon aortic valvuloplasty (fBAV), fetal balloon pulmonary valvuloplasty (fBPV), interatrial stent placement (IAS) and balloon atrial septoplasty (BAS). Only the most severe forms of heart defects are qualified for the procedures, when there is a high probability of significant damage to the ventricle and/or the formation of a univentricular circulation in the case of stenosis, and/or the development of pulmonary hypertension in the case of foramen ovale restriction. Prenatal interventions are not performed with mild forms of abnormalities, in which delaying the treatment until the postnatal period will not adversely affect the prognosis of the child. The eligibility criteria for FCIs are constantly evaluated and modified within international databases, as well as prospective and retrospective programs. The technical effectiveness

of balloon aortic valvuloplasty is 78–94%, balloon pulmonary valvuloplasty 63–80%, and procedures within the interatrial septum 65–90%. The rate of intrauterine deaths related to FCI in the most experienced centers is about 10–11%. In most cases, FCIs do not have a negative impact on the further course of pregnancy and delivery. They also do not constitute an indication for a cesarean section or preterm birth. The percentage of biventricular circulation after a technically successful FCI in leading centers is currently about 45–66% in the case of balloon aortic valvuloplasty and 71–87% in the case of balloon pulmonary valvuloplasty. Procedures within the atrial septum seem to improve the survival rate of children, but these data are difficult to interpret unequivocally, because the prognosis depends not only on the presence of changes in the pulmonary circulation, but also on the type of heart defect and its treatment options after delivery.

In some congenital heart defects prenatal therapy is feasible and aims to inhibit the progression of the heart defect, increasing the chances of the children's survival and effective postnatal treatment. The therapy can be successful in case of early detection of the defect, appropriate qualification of patients and cooperation between the team dealing with prenatal therapy and specialists caring for the child after birth.

Key words: fetal cardiac interventions, fetal therapy, aortic stenosis (AS), pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA&IVS), foramen ovale restriction, hypoplastic left heart syndrome (HLHS)

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 9–17

Piśmiennictwo

- Dolk H, Loane M, Garne E, et al. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011; 123(8): 841–849, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405), indexed in Pubmed: [21321151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21321151/).
- Crucean A, Alqahtani A, Barron DJ, et al. Re-evaluation of hypoplastic left heart syndrome from a developmental and morphological perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 138, doi: [10.1186/s13023-017-0683-4](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0683-4), indexed in Pubmed: [28793912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793912/).
- Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr*. 2014; 2: 62, doi: [10.3389/fped.2014.00062](https://doi.org/10.3389/fped.2014.00062), indexed in Pubmed: [25072035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072035/).
- Jadczak A, Respondek-Liberska M, Sokolowski Ł, et al. International Prenatal Cardiology Collaboration Group. Hypoplastic left heart syndrome with prenatally diagnosed foramen ovale restriction: diagnosis, management and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 [Epub ahead of print]: 1–8, doi: [10.1080/14767058.2020.1716717](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1716717), indexed in Pubmed: [31986935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986935/).
- Goltz D, Lunkenheimer JM, Abedini M, et al. Left ventricular obstruction with restrictive inter-atrial communication leads to retardation in fetal lung maturation. *Prenat Diagn*. 2015; 35(5): 463–470, doi: [10.1002/pd.4559](https://doi.org/10.1002/pd.4559), indexed in Pubmed: [25643660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643660/).
- Viesca R, Huhta JC. Update in fetal cardiac intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006; 8(5): 379–386, doi: [10.1007/s11936-006-0042-6](https://doi.org/10.1007/s11936-006-0042-6), indexed in Pubmed: [16939676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939676/).
- Selamet Ti, Wald RM, McElhinney DB, et al. Changes in left heart hemodynamics after technically successful in-utero aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep 3. ; 30(5): 715–20.
- McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2009; 120(15): 1482–1490, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994), indexed in Pubmed: [19786635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786635/).
- Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e510–e518, doi: [10.1542/peds.2008-2014](https://doi.org/10.1542/peds.2008-2014), indexed in Pubmed: [19706566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706566/).
- Prosnitz AR, Drogosz M, Marshall AC, et al. Early hemodynamic changes after fetal aortic stenosis valvuloplasty predict biventricular circulation at birth. *Prenat Diagn*. 2018; 38(4): 286–292, doi: [10.1002/pd.5232](https://doi.org/10.1002/pd.5232), indexed in Pubmed: [29436717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29436717/).
- Beattie MJ, Friedman KG, Sleeper LA, et al. Late gestation predictors of a postnatal biventricular circulation after fetal aortic valvuloplasty. *Prenat Diagn*. 2021; 41(4): 479–485, doi: [10.1002/pd.5885](https://doi.org/10.1002/pd.5885), indexed in Pubmed: [33462820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462820/).
- Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, et al. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(6): 689–695, doi: [10.1002/uog.8927](https://doi.org/10.1002/uog.8927), indexed in Pubmed: [21229549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21229549/).
- Hogan WJ, Grinenco S, Armstrong A, et al. for the IF CIR Participants. Fetal cardiac intervention for pulmonary atresia with intact ventricular septum: international fetal cardiac intervention registry. *Fetal Diagn Ther*. 2020 [Epub ahead of print]: 1–9, doi: [10.1159/000508045](https://doi.org/10.1159/000508045), indexed in Pubmed: [32634804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634804/).
- Galindo A, Gómez-Montes E, Gómez O, et al. Fetal aortic valvuloplasty: experience and results of two tertiary centers in Spain. *Fetal Diagn Ther*. 2017; 42(4): 262–270, doi: [10.1159/000460247](https://doi.org/10.1159/000460247), indexed in Pubmed: [28384638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384638/).
- Moon-Grady AJ, Morris SA, Belfort M, et al. International Fetal Cardiac Intervention Registry. International fetal cardiac intervention registry: a worldwide collaborative description and preliminary outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(4): 388–399, doi: [10.1016/j.jacc.2015.05.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.037), indexed in Pubmed: [26205597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205597/).
- Graupner O, Enzensberger C, Axt-Fliedner R. New aspects in the diagnosis and therapy of fetal hypoplastic left heart syndrome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019; 79(8): 863–872, doi: [10.1055/a-0828-7968](https://doi.org/10.1055/a-0828-7968), indexed in Pubmed: [31423021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423021/).
- Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, et al. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011; 9(6): 785–793, doi: [10.1586/erc.11.75](https://doi.org/10.1586/erc.11.75), indexed in Pubmed: [21714609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714609/).

18. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart*. 2017; 103(2): 104–110, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310108](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310108), indexed in Pubmed: [28057809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057809/).
19. Guseh SH, Friedman KG, Wilkins-Haug LE. Fetal cardiac intervention-Perspectives from a single center. *Prenat Diagn*. 2020; 40(4): 415–423, doi: [10.1002/pd.5631](https://doi.org/10.1002/pd.5631), indexed in Pubmed: [31875330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875330/).
20. Simpson K, Pruitt E, Kirklin J, et al. Fontan patient survival after pediatric heart transplantation has improved in the current era. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017; 103(4): 1315–1320, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.08.110](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.08.110).
21. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Christant MR, et al. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(10): 2065–2072, doi: [10.1016/j.jacc.2004.08.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.031), indexed in Pubmed: [15542293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542293/).
22. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database, Pediatric Heart Transplant Study. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(2): 160–165, doi: [10.1016/j.jacc.2009.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.020), indexed in Pubmed: [19573734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19573734/).
23. Maxwell D, Allan L, Tynan MJ. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J*. 1991; 65(5): 256–258, doi: [10.1136/hrt.65.5.256](https://doi.org/10.1136/hrt.65.5.256), indexed in Pubmed: [2039669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2039669/).
24. Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol*. 2000; 85(10): 1230–1233, doi: [10.1016/s0002-9149\(00\)00733-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00733-5), indexed in Pubmed: [10802006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10802006/).
25. Mäkilä K, McElhinney DB, Levine JC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006; 113(11): 1401–1405, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588194](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588194), indexed in Pubmed: [16534003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16534003/).
26. Tworetzky W, Marshall AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51(6): 1503–113, vii, doi: [10.1016/j.pcl.2004.08.005](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.08.005), indexed in Pubmed: [15561170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561170/).
27. Tworetzky W, Marshall AC. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol*. 2003; 30(3): 541–550, doi: [10.1016/s0095-5108\(03\)00049-6](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(03)00049-6), indexed in Pubmed: [14533895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14533895/).
28. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, et al. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet*. 2002; 360(9345): 1567–1568, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11531-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11531-5), indexed in Pubmed: [12443597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12443597/).
29. Arzt W, Tulzer G, Aigner M, et al. Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21(2): 186–188, doi: [10.1002/uog.48](https://doi.org/10.1002/uog.48), indexed in Pubmed: [12601844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601844/).
30. Pickard SS, Wong JB, Bucholz EM, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: a decision analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020; 13(4): e006127, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127), indexed in Pubmed: [32252549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252549/).
31. Debska M, Kolesnik A, Rebizant B, et al. Fetal cardiac interventions — Polish Experience from „Zero” to the Third World Largest Program. *J Clin Med*. 2020; 9(9), doi: [10.3390/jcm9092888](https://doi.org/10.3390/jcm9092888), indexed in Pubmed: [32906670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906670/).
32. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, et al. Immediate effects and outcome of in-utero pulmonary valvuloplasty in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum or critical pulmonary stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2): 230–237, doi: [10.1002/uog.19047](https://doi.org/10.1002/uog.19047), indexed in Pubmed: [29569770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569770/).
33. Szafflik K. Terapia płodu. In: Dangel J, Dębska M, Kolesnik A. ed. *Intervencje kardiologiczne u płodów*. Medical Tribune Polska 2019: 179–191.
34. Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, et al. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2): 212–220, doi: [10.1002/uog.17530](https://doi.org/10.1002/uog.17530), indexed in Pubmed: [28543953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28543953/).
35. Friedman KG, Tworetzky W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand? *Arch Cardiovasc Dis*. 2020; 113(2): 121–128, doi: [10.1016/j.acvd.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.06.007), indexed in Pubmed: [32113817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113817/).
36. Hunter LE, Chubb H, Miller O, et al. Fetal aortic valve stenosis: a critique of case selection criteria for fetal intervention. *Prenat Diagn*. 2015; 35(12): 1176–1181, doi: [10.1002/pd.4661](https://doi.org/10.1002/pd.4661), indexed in Pubmed: [26223202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223202/).
37. Jantzen DW, Moon-Grady AJ, Morris SA, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or restrictive atrial septum: a report from the international fetal cardiac intervention registry. *Circulation*. 2017; 136(14): 1346–1349, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025873](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025873), indexed in Pubmed: [28864444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864444/).
38. Gardiner HM, Kovacevic A, Tulzer G, et al. Fetal Working Group of the AEPC. Natural history of 107 cases of fetal aortic stenosis from a European multicenter retrospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(3): 373–381, doi: [10.1002/uog.15876](https://doi.org/10.1002/uog.15876), indexed in Pubmed: [26843026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843026/).
39. Dębska M, Szymkiewicz-Dangel J, Kolesnik A, et al. Fetal cardiac interventions - are we ready for them? *Ginekol Pol*. 2015; 86(4): 280–286, doi: [10.17772/gp/2074](https://doi.org/10.17772/gp/2074), indexed in Pubmed: [26117987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117987/).
40. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, et al. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(2): 554–560, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00225-9), indexed in Pubmed: [10440172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440172/).
41. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation*. 2004; 110(3): 253–258, doi: [10.1161/01.CIR.0000135471.17922.17](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000135471.17922.17), indexed in Pubmed: [15226215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226215/).
42. Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation*. 2014; 130(8): 638–645, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009032](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009032), indexed in Pubmed: [25052401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052401/).
43. Schidlow DN, Freud L, Friedman K, et al. Fetal interventions for structural heart disease. *Echocardiography*. 2017; 34(12): 1834–1841, doi: [10.1111/echo.13667](https://doi.org/10.1111/echo.13667), indexed in Pubmed: [29287139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29287139/).
44. Kovacevic A, Öhman A, Tulzer G, et al. Fetal Working Group of the AEPC. Fetal hemodynamic response to aortic valvuloplasty and postnatal outcome: a European multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2): 221–229, doi: [10.1002/uog.18913](https://doi.org/10.1002/uog.18913), indexed in Pubmed: [28976617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976617/).
45. Wohlmuth C, Tulzer G, Arzt W, et al. Maternal aspects of fetal cardiac intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44(5): 532–537, doi: [10.1002/uog.13438](https://doi.org/10.1002/uog.13438), indexed in Pubmed: [24920505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24920505/).
46. Rebizant B, Kolesnik A, Grzyb A, et al. Fetal cardiac interventions - are they safe for the mothers? *J Clin Med*. 2021; 10(4), doi: [10.3390/jcm10040851](https://doi.org/10.3390/jcm10040851), indexed in Pubmed: [33669554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669554/).

47. Merz W, Tchatcheva K, Gembruch U, et al. Maternal complications of fetoscopic laser photocoagulation (FLP) for treatment of twin-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med.* 2010; 38(4): 439–443, doi: [10.1515/jpm.2010.061](https://doi.org/10.1515/jpm.2010.061), indexed in Pubmed: [20184399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20184399/).
48. Yamamoto M, Ville Y. Laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12(6): 450–457, doi: [10.1016/j.siny.2007.07.005](https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.07.005), indexed in Pubmed: [17950680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950680/).
49. Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(3): 834–839, doi: [10.1016/j.ajog.2005.10.807](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.807), indexed in Pubmed: [16522421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522421/).
50. Al-Refai A, Ryan G, Miegheem TV. Maternal risks of fetal therapy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 2017; 29(2): 80–84, doi: [10.1097/gco.0000000000000346](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000346).
51. Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: surgical experience from a single center. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(2): 581–5; discussion 586, doi: [10.1016/j.athoracsur.2007.04.017](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.017), indexed in Pubmed: [17643639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17643639/).
52. Glatz JA, Tabbutt S, Gaynor JW, et al. Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(5): 1633–1638, doi: [10.1016/j.athoracsur.2007.06.061](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.06.061), indexed in Pubmed: [17954074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954074/).

Znaczenie procesów epigenetycznych w medycznie wspomagannej prokreacji

The role of epigenetics in medically assisted reproduction

Barbara Macura¹, Anna Strzępa², Marian Szczepanik²

¹Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Biologii Rozwoju Człowieka, Kraków

²Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Biologii Medycznej, Kraków

Streszczenie

Problem niepłodności dotyka około 10–16% osób w wieku rozrodczym. Dla niektórych par jedyną możliwością posiadania własnego potomstwa jest skorzystanie z technik wspomaganego rozrodu (ARTs). Istnieją jednak doniesienia, że procedury te mogą wywoływać zmiany epigenetyczne w gametach i zarodku i wpływać na stan zdrowia dziecka. Procesy epigenetyczne polegają na zmianach w ekspresji genów bez równoczesnych zmian w kolejności zasad w DNA. Celem pracy jest przedstawienie możliwego wpływu ARTs na stan epigenetyczny zarodka i łożyska, a w konsekwencji na stan zdrowia przyszłego pokolenia.

Rozległe zmiany epigenetyczne zachodzą podczas produkcji gamet oraz na wczesnym etapie rozwoju zarodka. Techniki wspomaganego rozrodu są przeprowadzane tym samym czasie. Być może wykorzystywanie niedojrzałych gamet, stymulacja hormonalna jajników oraz warunki chemiczne i parametry fizyczne występujące podczas tych procedur mogą powodować nieprawidłowy profil zmian epigenetycznych w zarodku i łożysku. Istnieją doniesienia sugerujące, że w konsekwencji może to prowadzić nie tylko do wystąpienia typowych chorób związanych z zaburzeniami piętnowania genomowego (np. zespół Angelmana czy zespół Pradera–Williego), ale także do zwiększonego ryzyka rozwoju takich chorób, jak otyłość, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego czy pewne zaburzenia neurologiczne.

Zmiany epigenetyczne mogą być przyczyną niepłodności, ale mogą również powstać w czasie stosowania ARTs. W przyszłości należy udoskonalić procedury wspomaganego rozrodu, tak aby nie powodowały zmian epigenetycznych w gametach i zarodku. Trzeba także odpowiedzieć na pytanie, w jakim stopniu zmiany epigenetyczne są dziedziczne i wpływają na ryzyko rozwoju chorób w późniejszym życiu.

Słowa kluczowe: epigenetyka; techniki wspomaganego rozrodu (ARTs); niepłodność

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 18–27

WSTĘP

Niepłodność definiowana jest współcześnie przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako niemożność zajścia w ciążę pomimo regularnego współżycia płciowego (3–4 razy w tygodniu), trwającego powyżej 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek środków zapobiegawczych. Obecnie problem

niepłodności dotyka około 10–16% osób w wieku rozrodczym [1, 2]. Około 20–30% przypadków niepłodności jest związana z czynnikiem męskim, 20–35% z czynnikiem żeńskim, 25–40% wiąże się z czynnikiem złożonym męsko-żeńskim; w 10–20% przypadków nie udaje się znaleźć przyczyny niepłodności [3]. Główne przyczyny niepłodności to schorzenia w obrębie układu rozrodczego, zaburzenia hormonalne oraz nieprawidłowości gene-

tyczne. Stan, w którym przyczyna schorzenia pozostaje nieznana, nazywamy niepłodnością idiopatyczną [1, 4].

Parom z niektórymi schorzeniami w obrębie układu rozrodczego oraz parom z niepłodnością niejasnego pochodzenia można zaproponować wykorzystanie technik wspomaganego rozrodu (ARTs, *assisted reproductive techniques*) w celu poczęcia własnego potomstwa. Obecnie w krajach rozwiniętych około 1–4% dzieci zostaje poczętych z wykorzystaniem ARTs, a w niektórych krajach, na przykład w Danii, współczynnik ten wynosi nawet około 6% [5]. Należy jednak podkreślić, że niepłodność idiopatyczna jest niepłodnością, której przyczyn wprawdzie nie znamy, ale jednak istnieją jakieś przeszkody natury biologicznej w prawidłowym przebiegu zapłodnienia i rozwoju zarodka. Otwarte pozostaje pytanie, jaki jest ich charakter i – co niezwykle istotne – w jaki sposób mogą one wpływać na zapłodnienie, rozwój zarodka oraz zdrowie dziecka, a może i następnych pokoleń [1, 6–8].

Jedną z postulowanych przyczyn niepłodności idiopatycznej są zmiany epigenetyczne w gametach, uniemożliwiające lub utrudniające zapłodnienie i rozwój zarodka. Epigenetyka opisuje zjawiska związane ze zmianami w ekspresji genów, które jednak nie są wywołane zmianami w sekwencji zasad w DNA. Modyfikacje epigenetyczne obejmują takie zjawiska molekularne, jak metylacja DNA, modyfikacje histonów i struktury chromatyny oraz działanie niekodujących cząsteczek RNA. Procesy te doprowadzają do specyficznych i zróżnicowanych wzorców ekspresji genów w komórkach. Jak powszechnie wiadomo, za wytworzenie określonego fenotypu odpowiadają geny i środowisko, jednak to właśnie dzięki modyfikacjom epigenetycznym genom jest do pewnego stopnia „plastyczny” i możliwe jest lepsze dopasowanie się organizmu do zmieniających się warunków środowiska zewnętrznego [9, 10].

Najnowsze doniesienia wskazują, że sama procedura ARTs może powodować epimutacje w gametach i zarodku. O ile choroby genetyczne o podłożu epigenetycznym, jak na przykład zespół Angelmana czy zespół Pradera-Williego, są rzadko występującymi schorzeniami, o tyle coraz częściej pojawiają się pytania, w jaki sposób epimutacje mogą wpływać na ryzyko rozwoju w życiu dorosłym powszechnie występujących przewlekłych chorób cywilizacyjnych oraz na stan zdrowia przyszłych pokoleń [11–13].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwego wpływu technik wspomaganego rozrodu na stan epigenetyczny zarodka i łożyska. Ponadto podjęto próbę przybliżenia ewentualnego oddziaływania zmian epigenetycznych w zarodku na stan zdrowia w późniejszym okresie życia i możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju chorób, również tych zaliczanych do schorzeń cywilizacyjnych.

Epigenetyczne reprogramowanie podczas produkcji gamet i wczesnego rozwoju zarodka

Szybkie i rozległe zmiany w poziomie metylacji genomu są obserwowane zarówno na etapie produkcji gamet, jak i na początkowym etapie rozwoju zarodka.

Pierwotne komórki płciowe w czasie gametogenezy są przekształcane w haploidalne gamety, plemniki oraz oocyty. W czasie tego procesu dochodzi do gwałtownej demetylacji, a następnie ponownej metylacji komórek linii płciowej. W plemnikach stopień metylacji wynosi około 90%, a w oocytach około 40–50%. W oocytach metylacja zachodzi zwykle wewnątrz genów, w plemnikach zaś – pomiędzy genami [12, 14].

Okolo 80 genów u człowieka ulega imprintingowi rodzicielskiemu, choć w różnych publikacjach podawana liczba może się nieco różnić. Zjawisko to polega na wybiórczej ekspresji niewielkiej liczby genów tylko z allela matczynego lub tylko z allela ojcowskiego. Podstawą molekularną imprintingu są zmiany epigenetyczne. Część genów ulegających imprintingowi odgrywa kluczową rolę w rozwoju łożyska i zarodka, a także w rozwoju układu nerwowego i jego funkcjonowaniu po urodzeniu. Imprinting ojcowski jest ustanawiany wcześniej niż imprinting matczyny. W okresie około 36 godzin przed owulacją następuje około 15-procentowy wzrost metylacji wysp CG (skrót pochodzący od słów: cytozyna i guanina) w oocycie. Wyspy CG to regiony w genomie o podwyższonej liczbie dinukleotydów, zawierających jako zasady azotowe cytozynę i guaninę. Sugeruje się, że oocyty mogą być podatne na zmiany epigenetyczne bardziej niż plemniki [12, 14].

Po zapłodnieniu w zygocie dochodzi do masywnej demetylacji, przy czym genom ojcowski ulega demetylacji aktywnej, a genom matczyny – pasywnej (z wyjątkiem genów podlegających imprintingowi). W czasie powstawania plemników histony zostają wymienione na protaminy, co umożliwia ściślejsze upakowanie DNA. Po zapłodnieniu, protaminy zostają z powrotem wymienione na histony. Od chwili implantacji następuje stopniowy i zróżnicowany proces metylacji w różnych typach komórek zarodka [12, 14].

Wyniki prowadzonych badań wskazują, że zaburzenia płodności mogą być spowodowane zaburzeniami epigenetycznymi. Defekty metylacji zostały stwierdzone w plemnikach pochodzących z nasienia oligozoospermicznego. Częstość tych zmian była wyższa niż zaburzenia występujące u potomstwa. Sugeruje to możliwości autokorekty błędów epigenetycznych przez zarodek. Wyniki innych badań niepłodnych mężczyzn wykazały niewłaściwą wymianę histonów na protaminy oraz hipometylację promotorów niektórych genów. Wyniki badań obejmujących młodsze i starsze kobiety (granica wieku: 35. rż.) wskazują, że u kobiet starszych dochodzi do

obniżenia poziomu ekspresji około 800 genów w blastocystie [14].

Niektórzy autorzy sugerują, że dla powodzenia ARTs istotne znaczenie ma badanie plemników pod kątem stopnia ich metylacji oraz stosunku protamin 1 do protamin 2 (P1/P2) przed ich wykorzystaniem we wspomnianych procedurach. Inne doniesienia literaturowe sugerują, że użycie plemników z nieprawidłowym stosunkiem P1/P2 lub zaburzeniami w układzie histony-protaminy może być przyczyną niepowodzeń rozrodu za pomocą ARTs [10, 15].

Z drugiej jednak strony istnieją doniesienia, że wykorzystanie plemników od mężczyzn cierpiących na oligozoospermie, ze stwierdzonymi zaburzeniami epigenetycznymi, nie spowodowało żadnych rozpoznanych chorób u potomstwa. Jak już wspomniano, może to sugerować istnienie mechanizmów kompensacyjnych i naprawczych, uruchamianych przez zarodek i doprowadzających do nałożenia prawidłowego wzoru epigenetycznego [10, 15].

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że przeprogramowanie epigenetyczne w genomach gamet i zarodka pokrywa się czasowo z manipulacjami wykonywanymi w przebiegu ARTs, co stwarza ryzyko powstania epimutacji [11, 12].

Techniki wspomaganego rozrodu

Techniki wspomaganego rozrodu to grupa metod leczniczych, których celem jest ułatwienie bądź wręcz przeprowadzenie zapłodnienia, czyli połączenia plemnika i oocytu. Najczęstszymi wskazaniami do zastosowania ARTs są: niedrożność jajowodów, endometrioza, nieprawidłowe parametry nasienia, a także nieskuteczne leczenie niepłodności innymi metodami oraz niepłodność idiopatyczna [1, 6].

Wśród ARTs możemy wyróżnić wiele metod. Najczęściej wykorzystywane to: zapłodnienie *in vitro* z transferem zarodka (IVF-ET, *in vitro fertilization and embryo transfer*), mikroiniekcja plemnika do cytoplazmy oocytu (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) oraz inseminacja domaciczna (IUI, *intrauterine insemination*). Metoda IVF składa się z kilku etapów. Pierwszym z nich jest terapia hormonalna, która ma na celu wywołanie hiperstymulacji jajników. Następnie przeprowadza się punkcję jajników i pobiera się z pęcherzyków jajnikowych płyn z oocytami, które umieszcza się w specjalnych odżywkach. Do szalki z pobranymi oocytami wprowadza się plemniki. W czasie ponownej inkubacji dochodzi do samoistnego zapłodnienia. Pomiędzy 2. a 5. dobą rozwoju zarodek wprowadza się do jamy macicy. Przebieg ICSI jest podobny do IVF, ale zapłodnienie jest dokonywane z wykorzystaniem technik mikromanipulacji. Wyselekcjonowany plemnik jest docytoplazmatycznie wprowadzany do wnętrza oocytu. W przypadku IUI do jamy macicy wstrzykuje się nasienie

partnera lub anonimowego dawcy. Warto zaznaczyć, że zarodki można zamrażać w ciekłym azocie, a następnie można je rozmrozić i przenieść do macicy (FER, *frozen embryo replacement*). Zamrożone zarodki mogą być również przekazane innej parze za zgodą rodziców [6, 16].

Techniki wspomaganego rozrodu pozwalają ominąć pewne bariery biologiczne, uniemożliwiające zapłodnienie w warunkach naturalnych. Należy jednak pamiętać, że ewentualne zaburzenia genetyczne, które normalnie zostałyby wyeliminowane z populacji poprzez niemożność rozmnażania się, zostaną przekazane potomstwu. Jak już wspomniano, nie można też wykluczyć, że sama procedura ARTs i sztuczne warunki rozrodu mogą powodować zaburzenia, między innymi w procesie modyfikacji epigenetycznych. Niezależnie od tego, czy to zaburzenia epigenetyczne były przyczyną niepłodności, czy zaburzenia te powstały podczas stosowania ARTs może się zdarzyć, że zmiany epigenetyczne, których istnienia i znaczenia nie jesteśmy świadomi, zostaną przekazane następnym pokoleniom [14, 15].

Mechanizmy, poprzez które techniki wspomaganego rozrodu mogą wywoływać epimutacje

Trzeba podkreślić, że same procedury ARTs stanowią sztuczne środowisko dla gamet, które podlegają manipulacjom. Warunki te znacznie się różnią pod względem biologicznym i chemicznym od warunków panujących fizjologicznie w drogach rodnych kobiety. Istnieje prawdopodobieństwo, że prawidłowe gamety w nieprawidłowym środowisku mogą ulegać nieprawidłowym procesom epigenetycznym, a więc to nie gamety są źródłem problemów epigenetycznych, a przebieg i warunki panujące podczas samej procedury ARTs. Innymi słowy, podczas manipulacji gametami lub zarodkami *in vitro* w czasie ich epigenetycznego reprogramowania dochodzi do utraty właściwego wzoru epigenetycznego. Ponieważ ARTs składają się z wielu etapów, należy przyjąć, że wszystkie etapy będą wywierały swój kumulatywny wpływ na ewentualne wystąpienie epimutacji w zarodku [12, 15, 17, 18].

Wykorzystanie niedojrzałych gamet

W ARTs czasem wykorzystuje się gamety nie w pełni dojrzałe, a więc takie, które nie przeszły całej drogi przeprogramowania epigenetycznego. W przypadku braku plemników w spermie można wykonać docytoplazmatyczną iniekcję plemnika pobranego z najądra (PESA, *percutaneous epididymis sperm aspiration*) lub docytoplazmatyczną iniekcję komórki haploidalnej, uzyskanej poprzez punkcję jądra (TESE, *testicular sperm extraction*) [6]. A zatem u mężczyzn nieprodukujących plemników można używać do zapłodnienia okrągłych spermatyd,

jąder okrągłych spermatyd lub spermatocytów II rzędu. Okazuje się jednak, że pewne zmiany epigenetyczne zachodzą dopiero w najądrzu, co może prowadzić do nieprawidłowości genetycznych w zarodku, związanych między innymi z nieprawidłowym wykształceniem centrosomu, brakiem czynników aktywujących oocyt lub zmianami w wymianie histonów na protaminy [19].

Superowulacja

W przypadku kobiet uzyskanie większej liczby oocytów do procedur ARTs jest związane ze stymulacją hormonalną jajników i pobraniem oocytów pod kontrolą badania ultrasonograficznego (USG). Stymulacja hormonalna stwarza możliwość zmian epigenetycznych w oocycie, trudno jednak jednoznacznie stwierdzić, że takie zmiany powoduje chociażby dlatego że ART składa się z wielu etapów i każdy z nich potencjalnie może być źródłem takich zmian. Należy zwrócić uwagę na fakt, że stosowane są różne procedury hiperstymulacji jajników, zróżnicowane pod względem używanych hormonów, podawanej dawki oraz schematu protokołu, co sprawia, że wyniki tych procedur nie są idealnie porównywalne, co w konsekwencji utrudnia ich analizę [1, 13, 20, 21].

Sugeruje się, że stymulacja hormonalna zaburza proces oogenezy poprzez zaburzenie tempa dojrzewania oocytów, selekcję oocytów niskiej jakości oraz zmianę aktywności enzymów biorących udział w reprogramowaniu epigenetycznym. To wszystko obniża jakość oocytów oraz ich potencjał rozwojowy, między innymi poprzez redukcję zdolności oocytów do reprogramowania podczas rozwoju zarodkowego [12, 19]. Stymulacja hormonalna sprawia, że rozwijają się oocyty z nieprawidłowościami epigenetycznymi, które w normalnych warunkach uległyby zniszczeniu [14]. Doświadczenia na myszach wskazują, że stymulacja hormonalna powoduje zmiany epigenetyczne w zarodku, łożysku i komórkach linii płciowej, prowadząc do międzypokoleniowego przekazywania epimutacji [12]. Inne wyniki badań wskazują, że owulacja indukowana powoduje zwiększenie liczby genów hipometylowanych w łożysku, ale nie w tkankach zarodka [22]. Doświadczenia na gryzoniach wykazały, że stymulacja hormonalna owulacji powodowała tworzenie nieprawidłowych morfologicznie zarodków przedimplantacyjnych, obniżenie potencjału rozwojowego blastocyst oraz opóźnienie w opuszczaniu osłonki przejrzystej przez blastocystę. Stwierdzono również opóźnienia w rozwoju płodu oraz obniżenie jego masy ciała. U ludzi stymulacja hormonalna była skorelowana z większą częstością zaburzeń chromosomowych zarodków i gorszym stanem zdrowia noworodka w okresie okołoporodowym. Nie jest jednak możliwe jednoznaczne odróżnienie wpływu stymulacji hormonalnej od wpływu zaburzeń płodności, które tę stymulację wymusiły. Istnieją też doniesienia sugerujące, że stymulacja hormonalna powoduje nieprawidłowości

w środowisku jajowodów i macicy, utrudniające optymalny rozwój zarodka [23]. Autorzy postulują następujące przyczyny zaburzeń w rozwoju zarodka po stymulacji hormonalnej: dopuszczenie do dalszych etapów dojrzewania oocytów nie w pełni prawidłowych, przedwczesna utrata kontaktu komórek ziarnistych z oocytem oraz owulacja nie w pełni rozwiniętych oocytów. Czynniki te mogą powodować niepełne przeprogramowanie epigenetyczne oocytu, a w konsekwencji niewłaściwą ekspresję genów i zaburzenia w rozwoju zarodka. Wyniki niektórych badań na zwierzętach potwierdzają niewłaściwy wzór metylacji w zarodku po stymulacji hormonalnej oocytów. Być może zmiany takie mogą być przekazywane nie tylko na następne pokolenie, ale także na kolejne pokolenia. Zmiany epigenetyczne mogą dotyczyć również genów ulegających imprintingowi, prowadząc do rozwoju określonych jednostek chorobowych [23].

W celu uniknięcia hiperstymulacji hormonalnej możliwe jest zastosowanie metody dojrzewania pozaustrojowego (IVM, *in vitro maturation*). W metodzie tej wykorzystuje się niedojrzałe oocyty, pobrane z małych pęcherzyków antralnych przed spontaniczną owulacją. Oocyty dojrzewają poza organizmem kobiety do stadium metafazy II podziału mejozy, a więc stadium osiąganego podczas fizjologicznej owulacji lub przy standardowym pobraniu oocytów do programu *in vitro*. Następnie przeprowadza się zabieg IVF lub ICSI oraz transfer zarodków. Co ważne, procedura ta pozwala na wykluczenie lub znaczne ograniczenie stymulacji hormonalnej jajników. Według dostępnych danych odsetek ciężych uzyskanych z zastosowaniem tej procedury jest jednak niższy niż w klasycznym programie *in vitro*. Także liczba zabiegów przeprowadzanych przy wykorzystaniu tej metody jest niższa w porównaniu z klasycznym programem *in vitro* [24].

Wyniki prac eksperymentalnych wskazują jednak, że oocyty dojrzewające *in vivo* mogą się charakteryzować innym wzorem epigenetycznym niż oocyty dojrzewające *in vitro*. Co ciekawe, dodanie komórek ziarnistych do hodowli doprowadziło do wytworzenia podobnego wzoru epigenetycznego w oocytach jak w przypadku oocytów dojrzewających *in vivo*. Obecnie manipulacje takie stosuje się tylko w celach eksperymentalnych [14].

Hiperstymulacja hormonalna może również spowodować zmiany w funkcjonowaniu doczesnej (błona śluzowa macicy w czasie ciąży). To z kolei może wywołać zmiany w jej receptywności i w konsekwencji zaburzenie prawidłowej implantacji zarodka [25].

Warunki środowiskowe panujące w czasie procedur ARTs

Procedury ARTs składają się z szeregu etapów i obejmują zapłodnienie w warunkach *in vitro*, hodowlę, biopsję zarodka w przypadku badań preimplantacyjnych oraz

transfer zarodka do macicy. Głównym celem badania preimplantacyjnego (PGT-A, *preimplantation genetic testing for aneuploidy*) jest ocena liczby wszystkich chromosomów obecnych w komórce pobranej z zarodka na wczesnym etapie jego rozwoju w czasie procedury *in vitro*. W ten sposób identyfikowane są zarodki z aneuploidią i jest możliwy wybór zdrowego zarodka do transferu. Źródłem epimutacji może się stać praktycznie każdy z etapów procedury ARTs. Wyniki badań wskazują, że zmiany w składzie odczynników i roztworów używanych podczas stosowania ARTs, a także zmiany w zakresie takich parametrów, jak: temperatura, zawartość tlenu, odczyn pH czy ilość światła, mogą spowodować nieprawidłową metylację w genach ulegających imprintingowi, a w konsekwencji zmiany w ekspresji genów oraz nieprawidłowy rozwój płodu [1, 12, 18, 20–22, 26–29]. Wpływ warunków środowiskowych na epimutacje jest w wielu badaniach rozpatrywany głównie w kontekście genów ulegających imprintingowi. Wydaje się, że warunki środowiskowe mogą wpływać na epimutacje w łożysku i mają charakter w dużym stopniu przypadkowy – to znaczy, że nie wszystkie zarodki i nie wszystkie *loci* w równym stopniu ulegają temu procesowi [12]. Inne doniesienia sugerują możliwy wpływ hodowli zarodka na urodzeniową masę ciała noworodka. Ponadto czas hodowli ma być skorelowany z częstością porodów przedwczesnych, a także częstością pojawiania się bliźniąt monozygotycznych [30].

Nie bez znaczenia mogą też być zamrażanie i rozmrażanie zarodków. Wyniki badań wskazują, że dzieci urodzone przy wykorzystaniu zamrożonych wcześniej zarodków charakteryzują się podwyższoną masą ciała podczas narodzin. Może to być uwarunkowane zmianami epigenetycznymi w obrębie jednostki płodowo-łożyskowej. Otwarte pozostaje pytanie, jakie może to mieć znaczenie dla przyszłego zdrowia dziecka [8]. Pojawiają się również doniesienia sugerujące, że zamrażanie i odmrażanie embrionów nie wpływają znacząco na stan epigenetyczny zarodków. Być może za to zjawisko odpowiada w większym stopniu manipulacja embrionami *in vitro*, a nie sam proces zamrażania i rozmrażania zarodków [20]. Zamrożenie zarodków i ich wszczepienie w późniejszym czasie mogą umożliwić transfer embrionu w bardziej sprzyjającym hormonalnie środowisku [12]. Wyniki innych badań wskazują, że transfer świeżych zarodków do macicy jest skorelowany z podwyższonym ryzykiem niskiej urodzeniowej masy ciała oraz przedwczesnego porodu, natomiast transfer zarodków wcześniej zamrożonych – z podwyższonym ryzykiem nadmiernej masy ciała i stanu przedrzucawkowego [30]. Z kolei zamrażanie oocytów metodą wityfikacji przypuszczalnie nie wpływa na późniejszy rozwój zarodka [30], niemniej pewne badania wskazują na możliwość oddziaływania wityfikacji na ekspresję niektórych genów związanych

z ubikwitynacją [31]. Wydaje się, że oocyty poddane stresowi związanemu z wityfikacją mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na zmiany w obrębie epigenomu i transkryptomu [31].

Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na myszach wskazują, że zmiany w ekspresji genów u młodych osobników poczętych za pomocą różnych ARTs (IVF oraz ICSI) mogą się różnić [32]. W przypadku użycia techniki ICSI cały skomplikowany proces zapłodnienia zostaje ominięty dzięki docytoplazmatycznej iniekcji plemnika. Niektóre doniesienia wskazują na możliwość zwiększonej częstości aneuploidii, zwłaszcza chromosomów płci, u płodów poczętych tą techniką. Technika klasycznego IVF wydaje się bezpieczniejsza, ponieważ sam proces naturalnej fuzji gamet nie zostaje w tym przypadku pominięty. Niektóre badania wskazują też na osłabienie de kondensacji DNA plemnika po zapłodnieniu oraz obniżoną prędkość podziałów zarodka i „wykluwania” się z osłonki przejrzystej po ICSI w stosunku do IVF oraz zmienioną ekspresję niektórych genów ulegających imprintingowi. Ponownie pojawia się pytanie, czy to jest związane z samą procedurą, czy z wykorzystaniem w niej nieprawidłowej gamety [19].

Trzeba również pamiętać, że ciążę uzyskane w wyniku zastosowania ARTs często były ciążami mnogimi, co zawsze wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań niż w przypadku ciąży pojedynczej. Obecnie dąży się do uzyskiwania ciąż pojedynczych w procedurach ARTs. Powszechnie stosuje się transfer pojedynczego zarodka (SET, *single embryo transfer*). Również ciążę pojedynczą, uzyskaną dzięki ARTs, cechują się nieco większym ryzykiem powikłań ciążyowych, niż ciążę pojedynczą, uzyskaną drogą naturalnego poczęcia [1, 30].

Techniki wspomaganego rozrodu a epigenom łożyska

Od dawna znany jest fakt istnienia zjawiska imprintingu w łożysku. Geny ulegające ekspresji tylko u ojca nasilają transport substancji odżywczych do płodu, a geny aktywne tylko u matki ograniczają ten transport, co jest zgodne z hipotezą „konfliktu” rodzicielskiego [7]. Znaczenie imprintingu wyjaśnia się teorią sprzecznych interesów ojca i matki: ojcu zależy, aby wzrost płodu był jak największy (bo wtedy prawdopodobieństwo przeżycia dziecka jest większe, a kolejne dziecko może nie być już jego dzieckiem), matce zależy zaś na tym, by dziecko nie było za duże (gdyż w takiej sytuacji organizm matki nie będzie zbyt wyeksploatowany, aby urodzić kolejne dziecko, które i tak na pewno będzie jej dzieckiem). W efekcie rodzi się dziecko przeważnie „średniej” wielkości. Zjawisko imprintingu ma być molekularnym przekazywaniem tych instrukcji. Allele, które są wyciszane dzięki znacznikom epigenetycznym na chromosomie

ojcowskim lub matczynym, nazywamy allelami imprintowanymi (ojcowskimi lub matczynymi). Przykładem jest gen *IGF2* (*insulin growth factor*; insulinopodobny czynnik wzrostu 2), którego produkt białkowy promuje wzrost płodu. Allel ten ulega ekspresji na chromosomie odcjowskim i podlega imprintingowi na chromosomie matczynym [19].

Zmiany w tej epigenetycznej regulacji zostały wykazane pod wpływem działania wielu czynników środowiskowych, takich jak kontakt z metalami ciężkimi, otyłość czy aktywność fizyczna rodziców. Geny ulegające imprintingowi w łożysku mogą stanowić klucz do odpowiedzi na pytanie, jak czynniki zewnętrzne mogą wpływać na urodzeniową masę ciała dziecka. Imprinting może więc być mechanizmem, poprzez który dochodzi do zmian w transporcie substancji odżywczych w łożysku i – w konsekwencji – do nieprawidłowej urodzeniowej masy ciała dziecka. Takim specyficznym czynnikiem zewnętrznym może być stres, a czasem depresja, towarzyszące leczeniu niepłodności oraz procedurom ARTs. Wykazano, że stres zmienia imprinting łożyskowy, doprowadzając do zmian w ekspresji genów wpływających również na urodzeniową masę ciała [7]. Inne doniesienia wskazują na zmiany w metylacji genów w łożysku powstałym w wyniku zapłodnienia metodą ARTs w porównaniu z łożyskiem będącym efektem zapłodnienia przebiegającego w sposób naturalny [13, 26]. Dodatkowo profil metylacji w łożysku jest odmienny w łożyskach powstałych po zastosowaniu technik IVF/ICSI w porównaniu z łożyskami powstałymi przy wykorzystaniu technik mniej inwazyjnych, takich jak indukcja owulacji czy inseminacja wewnątrzmaciczna. Ponadto odzwierciedlenie w zmianach epigenetycznych łożyska znajdowały wiek ojca i męski czynnik niepłodności. Sugeruje to, że na ostateczny stan epigenetyczny łożyska wpływają zarówno przyczyna niepłodności, jak i zastosowana technika wspomaganego rozrodu. Autorzy zauważają, że większość łożysk może nie wykazywać tych zmian na skutek uruchomienia różnych mechanizmów kompensacyjnych, odwrócenia tych zmian, eliminacji komórek zmienionych lub naturalnej odporności na modyfikacje epigenetyczne [33].

Być może allele matczne i ojcowskie mogą się różnić podatnością na czynniki środowiskowe powodujące epimutacje. Jeśli epimutację można potraktować jako mutację recesywną, to druga epimutacja w allelu homologicznym może doprowadzić do ujawnienia specyficznego fenotypu. Taki proces zachodzi dopiero po pewnym czasie, co rodzi pytanie, czy efekty epimutacji nie ujawnią się dopiero w kolejnych pokoleniach [32].

Procesy epigenetyczne w łożysku obejmują także geny nieulegające procesowi imprintingu. Niewielkie nieprawidłowości w funkcjonowaniu łożyska mogą być spowodowane nieprawidłową inwazją trofoblastu. Może to być związane z leczeniem hormonalnym, koniecznym

między innymi do uzyskania odpowiedniej liczby dojrziałych oocytów, które może wywołać zmiany w receptywności doczesnej. Co więcej, jeśli dojdzie do rozwoju zarodka obciążonego zmianami epigenetycznymi, w łożysku mogą powstać adaptacyjne zmiany epigenetyczne, powodujące zmiany w transporcie substancji odżywczych do zarodka, rozwoju łożyska i jego ukrwienia, promujące dalszy rozwój zarodka i normalny rozwój ciąży. Pamięć epigenetycznych mechanizmów adaptacyjnych może jednak doprowadzić do rozwoju chorób metabolicznych w późniejszym okresie życia. Z kolei nasilone zmiany epigenetyczne w łożysku mogą ostatecznie doprowadzić do poronienia, stanu przedzrzuawkowego lub ograniczenia wzrastania płodu (FGR, *fetal growth restriction*) [25]. Reasumując, należy stwierdzić, że zmiany epigenetyczne towarzyszące początkowi rozwoju zarodka mają krytyczne znaczenie dla właściwego tworzenia łożyska. Zaburzenia tej regulacji podczas procedur ARTs mogą prowadzić do pojawienia się nieprawidłowości, również w obrębie łożyska [12].

Prawidłowe rozłożenie znaczników epigenetycznych w łożysku, zarówno wśród genów podlegających procesowi imprintingu, jak i tych, które mu nie ulegają, ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania łożyska. Przykładowo, u ludzi Banister i wsp. wykazali obecność około 22 *loci*, w których zmiany epigenetyczne były mocno skorelowane z ryzykiem wystąpienia FGR [34]. Wyniki wielu badań potwierdzają odmienny wzór epigenetyczny w łożyskach podchodzących z naturalnego poczęcia i łożyskach pochodzących z zapłodnienia z wykorzystaniem ARTs [35]. Inne badania wykazały, że poziom metylacji 23 genów wyjaśnia około 80% zmienności w masie ciała noworodka, a 6 spośród nich jest powiązanych z dalszym wzrostem [36]. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że ARTs powodują zmiany molekularne w łożysku, nawet w przypadku braku zaburzeń płodności [12, 37]. Przypuszcza się, że stosowanie ARTs jest skorelowane z występowaniem takich zaburzeń, jak: cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze, stan przedzrzuawkowy, oddzielenie łożyska, poród przedwczesny, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego FGR, niska urodzeniowa masa ciała czy zwiększona śmiertelność okołourodzeniowa. Niewłaściwy imprinting łożyskowy może doprowadzić do wielu zaburzeń w rozwoju zarodka, a także niewłaściwego programowania metabolicznego płodu, które w okresie dorosłym może skutkować rozwojem chorób metabolicznych [12, 17, 36].

Interesujące są też wyniki badań wykazujące zależność pomiędzy ARTs a stopniem metylacji wysp CpG zlokalizowanych w promotorach 700 genów w łożysku oraz komórkach krwi pępowinowej, uzyskanych od dzieci poczętych metodami *in vitro* i *in vivo*. Badanie to wykazało hipometylację większości wysp CpG w łożyskach oraz hipermetylację wysp CpG w komórkach krwi pępowinowej u dzieci poczętych metodą *in vitro* w porównaniu z dziećmi poczętymi drogą naturalną. Geny te okazały

się związane z otyłością, cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym. Również wyniki innych badań wskazują na zależność pomiędzy poczęciem przy wykorzystaniu ARTs a występowaniem powikłań zdrowotnych w późniejszym okresie życia [15]. Do tych zaburzeń wstępnie zalicza się: nietolerancję glukozy, zmieniony profil lipidowy, wzrost zawartości i nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu sercowo-naczyniowego [8, 21, 36].

Badania zmian epigenetycznych w genach kandydatkich we krwi pępowinowej, krwi obwodowej i w łożysku wykazały znamienne różnice w genach *KvDMR1* oraz *H19/IGF2* wraz z regionem kontrolującym imprinting pomiędzy dziećmi poczętymi naturalnie i za pomocą ARTs. W przypadku wielu innych genów wyniki badań są sprzeczne, co może być związane z małą liczbą badanych tkanek. Badania inaktywacji jednego z chromosomów X u dziewczynek nie wykazały zaburzeń tego procesu. Niektóre eksperymenty wskazują, że geny *GNAS*, *PEG10*, *PRCP* i *RUNX3* ulegają zmianom epigenetycznym podczas procedur ARTs. Badania te jednoznacznie pokazują, że nie ma zgodności co do wpływu ARTs na pojawienie się epimutacji. Autorzy tłumaczą to między innymi brakiem standaryzacji warunków technicznych i biologicznych analiz, małą liczbą próbek w poszczególnych badaniach oraz naturalnie występującą przypadkowością w procesach biologicznych [12].

Wyniki badań na zwierzętach z wykorzystaniem zarodków pochodzących z procedury zapłodnienia *in vitro* wskazały na występowanie zespołu dużego potomstwa (LOS, *large offspring syndrome*) tylko u owiec i bydła. Objawy tego syndromu obejmowały: dużą wielkość i masę ciała potomstwa po urodzeniu, trudności w oddychaniu, niechęć do karmienia piersią i nagłą śmierć w okresie okołoporodowym. Niektóre literaturowe doniesienia sugerują, że za to zjawisko mogą odpowiadać utrata imprintingu i nadmierna ekspresja genu receptora IGF2 [15].

Schorzenia związane z genami ulegającymi imprintingowi a techniki wspomaganego rozrodu

Na szczególną uwagę zasługuje częstość występowania u dzieci poczętych za pomocą ARTs chorób związanych z zaburzeniami imprintingu genomowego. Do chorób z tej grupy zalicza się między innymi zespół Angelmana (brak aktywnej matczynej kopii w regionie 15q11-q13), zespół Pradera-Williego (brak aktywnej ojcowskiej kopii w regionie 15q11-q13), zespół Beckwitha-Wiedemanna (brak aktywnej matczynej kopii w regionie 11p15) oraz zespół Silvera-Russella (brak aktywnej ojcowskiej w regionie 11p15) [14, 19, 32]. Postuluje się również związek pomiędzy ARTs a zwiększoną częstością występowania retinoblastomy. Ogólnie zależność taka nie została jed-

noznacznie potwierdzona, niemniej nie została też jednoznacznie wykluczona. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że częstość tych chorób w populacji ogólnej jest bardzo niska (około 1:10 000–1:30 000, w zależności od choroby i cytowanego źródła). Z tego względu niezwykle trudno jest zebrać grupę kontrolną i badaną o odpowiedniej liczebności i sformułować jednoznaczne wnioski. Im rzadsza jest choroba związana z genem ulegającym imprintingowi, tym trudniej jest wykazać jej zwiększoną częstość w przypadku zastosowania procedur ARTs. Ponadto badania często nie uwzględniają takich czynników, jak wiek matki czy przyczyny niepłodności lub obniżonej płodności pary. Różnorodność protokołów ARTs utrudnia określenie wpływu tych metod na ryzyko wystąpienia choroby związanej z genem, który podlega imprintingowi. Nawet jeżeli ARTs zwiększają 3–10-krotnie ryzyko urodzenia dziecka z chorobą z grupy chorób związanych z imprintingiem, to nadal ryzyko to pozostaje stosunkowo niskie. Przyszli rodzice często są w stanie je zaakceptować, tym bardziej że ryzyko urodzenia chorego dziecka w populacji ogólnej wynosi około 2–4%. Obecnie najbardziej prawdopodobny jest związek pomiędzy ARTs a BWS [8, 10, 12, 19, 30, 38]. Hattori i wsp. potwierdzają zależność pomiędzy ARTs a wystąpieniem zespołu Beckwitha-Wiedemanna, ale również zespołów Pradera-Williego oraz Silvera-Russella. Pojawiły się także błędy metylacji w innych miejscach genomu. Autorzy przypuszczają, że błędy te wystąpiły raczej po zapłodnieniu, a nie w gametach [39].

Przyczyny molekularne schorzeń związanych z imprintingiem są zróżnicowane: mutacje chromosomowe (na przykład delecje), disomie jednorodzielskie (gdy oba chromosomy homologiczne pochodzą od jednego rodzica – matki lub ojca) lub utrata imprintingu (LOI, *loss of imprinting*). U urodzonych w wyniku zastosowania ARTs dzieci z tymi schorzeniami jako przyczynę choroby często stwierdza się LOI [19, 38].

Większość genów ulegających imprintingowi u ludzi ulega ekspresji wyłącznie na allelu matczynym, dlatego też bardziej prawdopodobne jest określenie tego typu zaburzenia jako pochodzącego od matki. Alternatywne wyjaśnienie zakłada, że genom matczynej może być bardziej podatny na błędy w imprintingu niż genom ojcowski. Jeszcze inna teoria zakłada, że o podatności na błędy imprintingu decyduje nie pochodzenie (matczyne lub ojcowskie), ale wrażliwość określonego *locus* [19].

Epimutacje spowodowane technikami wspomaganego rozrodu a stan zdrowia przyszłych pokoleń – wstępne wyniki badań

Litzky i Marsit oraz Berntsen i wsp. przedstawiają w swoich pracach interesujące spostrzeżenia, w których

sugerują, że grupę kontrolną dla pacjentek podlegających procedurze *in vitro* powinny stanowić kobiety, które pomimo problemów z zajściem w ciążę poczęły dziecko drogą naturalną, a nie kobiety, które nie zgłaszały żadnych problemów z płodnością i poczęły dziecko, oczywiście również drogą naturalną. Być może takie badania, zmniejszające udział tła genetycznego, wykazałyby rzeczywisty związek pomiędzy stanem zdrowia dzieci a zastosowaniem ARTs. Nie zmienia to jednak faktu, że poczęcie drogą naturalną, nawet po długim czasie, zawsze sugeruje, że zaburzenia genetyczne nie były tak poważne jak w przypadku par, które nigdy nie poczęły dziecka drogą naturalną [7, 30]. Badania dzieci, których rodzice doświadczyli problemów z poczęciem, ale nie korzystali z ARTs, wykazały, że dzieci te po urodzeniu wykazywały podobne zaburzenia jak dzieci urodzone przy użyciu ARTs, na przykład niską urodzeniową masę ciała. W przypadku badań rodzeństwa, w którym jedno dziecko zostało poczęte drogą naturalną, a drugie przy pomocy ARTs, brat lub siostra poczęci z wykorzystaniem tych technik cechowali się zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego. Jakkolwiek niska masa ciała w czasie ciąży i niska urodzeniowa masa ciała występują częściej u dzieci, których rodzice mieli problem z naturalnym poczęciem lub korzystali z ARTs, to jednak wśród tych grup zaburzenia te są częstsze u dzieci poczętych przy użyciu ARTs. Wynika z tego, że same procedury *in vitro* stanowią czynnik ryzyka zaburzeń rozwojowych. Profil metylacji DNA może działać jak „sensor środowiskowy” – w hodowli *in vitro* profil ten może ulegać modyfikacji w stosunku do warunków *in vivo*. Można również stwierdzić, że ograniczona płodność i ARTs wywierają sumujący się wpływ na stan zdrowia noworodka [7, 35].

Inne badania obejmowały noworodki poczęte naturalnie (grupa kontrolna) oraz oraz noworodki poczęte z wykorzystaniem oocyty dawczyni lub oocyty autologicznego (grupy badane). Wydaje się, że rozwój zarodka z wykorzystaniem oocyty dawczyni może przebiegać z większą liczbą powikłań niż w przypadku użycia oocyty autologicznego lub spontanicznego zapłodnienia. Może to być spowodowane czynnikami immunologicznymi, czynnikami ograniczającymi płodność (na przykład zaawansowany wiek matki) lub procedurami ARTs [30].

Badano również poziom metylacji DNA wyizolowanego z krwi u noworodków i osób dorosłych (wiek 22–35 lat), podzielonych na grupy osób poczętych naturalnie i przy użyciu ARTs. Wyniki badania wskazują, że chociaż różnice w poziomie metylacji DNA u noworodków były wykrywalne, to u ludzi dorosłych ulegały zanikowi. Ograniczenie tego badania stanowi – zdaniem autorów – między innymi brak oszacowania, jak te małe różnice w metylacji DNA wpływają na poziom ekspresji genów oraz jak inne czynniki środowiskowe (na przykład leki,

palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu) oddziałują na metylację DNA i korelują z wynikami badania [40].

Niedawne badania ukazujące zależność pomiędzy ARTs a zaburzeniami rozwoju u dzieci wykazywały możliwe związki z zaburzeniami w obrębie układu sercowo-naczyniowego, w tym z tetralogią Fallota, opóźnieniem rozwoju umysłowego, autyzmem oraz obniżonymi parametrami nasienia u młodych mężczyzn. Inne badania potwierdziły korelacje pomiędzy ARTs a spontanicznymi poronieniami, przedwczesnym oraz znacznie przedwczesnym porodem, niską oraz bardzo niską urodzeniową masą ciała, śmiertelnością okołourodzeniową, powikłaniami okołoporodowymi oraz wadami wrodzonymi. Otwarte pozostaje pytanie, czy bezpośrednim powodem tych problemów są zaburzenia epigenetyczne. Nie zmienia to faktu, że nie wszystkie analizy potwierdzają te zależności. Jako ewentualne powody tych rozbieżności autorzy wymieniają różne metody i protokoły ARTs, zróżnicowany stan zdrowia rodziców, małą liczebność grup badanych oraz zwiększoną liczbę ciąż mnogich po zastosowaniu ARTs. Ponadto niektóre schorzenia występują stosunkowo rzadko, stąd trudno jest uzyskać odpowiednią liczebnie grupę statystyczną. Stworzenie grupy kontrolnej z płodnych par poddających się ARTs nie jest praktykowane w przypadku ludzi. Z oczywistych powodów również zarodki uzyskane przy użyciu ARTs (mogące służyć do badań epigenetycznych) nie mają grupy kontrolnej, czyli embryonów uzyskanych drogą naturalnego zapłodnienia [7, 30].

Wpływ ARTs na stan zdrowia w postnatalnym okresie życia jest trudny do określenia. Pierwsze dziecko poczęte z wykorzystaniem ARTs, Louise Brown, przyszło na świat w 1978 roku. Populacja osób poczętych metodą *in vitro* jest jeszcze stosunkowo młoda. Obserwacje sugerują, że osoby te mogą być bardziej narażone na wystąpienie takich zaburzeń, jak: podwyższona masa ciała, insulinooporność, podwyższone stężenia glukozy i triacylogliceroli we krwi czy nadciśnienie tętnicze. Niska urodzeniowa masa ciała, która może towarzyszyć zapłodnieniu *in vitro*, zwiększa ryzyko śmierci noworodka, otyłości, chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w późniejszym okresie życia. Zahamowanie wzrostu może być również skorelowane z występowaniem chorób neurologicznych oraz chorób nerek. Niektóre doniesienia wskazują też na obniżoną zawartość plemników w spermie mężczyzn poczętych metodą ARTs. W związku z wieloma wątpliwościami i brakiem dowodów na powyższe zależności autorzy pracy sugerują konieczność przeprowadzenia długoterminowych badań obejmujących dużą populację osób poczętych za pomocą ARTs [12, 13, 30]. Wiele genów ulegających imprintingowi odgrywa także znaczącą rolę w funkcjach neurologicznych [19, 35], dlatego też postuluje się, że występowanie chorób neurologicznych ma związek z ARTs. Wyniki badań wśród ludzi, dotyczą-

cych między innymi porażenia mózgowego i autyzmu, nie są jednak w tej kwestii jednoznaczne [13, 30].

WNIOSKI

Procedury ARTs są przeprowadzane w okresie okołozapłodnieniowym, a więc w czasie, kiedy dochodzi do reprogramowania epigenetycznego. Możliwe jest, że jakiegokolwiek zakłócenie naturalnych warunków w tym czasie zaburza naturalny przebieg modyfikacji epigenetycznych. Wydaje się, że aby uniknąć tego zjawiska, należy się maksymalnie zbliżyć do warunków fizjologicznych towarzyszących zapłodnieniu, na przykład stosować niskie dawki hormonów w celu stymulacji jajników, roz-

ważać możliwość użycia w ARTs płynów pobranych z dróg rodnych kobiety, a także bardziej precyzyjnie utrzymywać wartości temperatury, ciśnienia tlenu, wilgotności oraz innych parametrów podczas przeprowadzania procedur ARTs [35].

Scharakteryzowanie optymalnych parametrów zewnętrznych podczas procedur ARTs oraz określenie znaczenia zmian epigenetycznych w przypadku stosowania ARTs przypuszczalnie jeszcze przez długi czas będą stanowić pole badań dla lekarzy i naukowców.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

About 10–16% of adults in reproductive age suffer from infertility [1]. Assisted Reproduction Technology (ART) enables some of them to have own children. However, the influence of ART on the gamete and embryo epigenomes and subsequent health in adulthood is still under investigation. Epigenetics refers to change of gene expression without any modification of DNA sequences. The aim of this study is to analyse possible influence of ART on embryo and placenta epigenome, and health of future generation. The extensive epigenetic reprogramming occurs during gametogenesis and early embryo development. The ART is carried out in the same time. It is possible that abnormal changes of embryo and placenta epigenome could arise from the usage of immature gametes, ovarian hormonal stimulation and artificial, chemical and physical, conditions. Thus, the ART may cause the imprinting disorders (for example Angelman syndrome or Prader-Willi syndrom), as well the increased risk of obesity, diabetes, cardiovascular system disorders or neurological disturbances later in life. Current investigation indicates that the epigenetic disturbances could be the reason of infertility, moreover, ATR may cause the epigenetic disturbances. It is necessary to evaluate and modify the ART to avoid the epigenetic changes in gametes and embryo. We need to find answers to the following questions: the extent of epigenetic heredity and the influence of epigenetic changes on disease development.

Key words: epigenetics; assisted reproductive technology (ART); infertility

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 18–27

Piśmiennictwo

1. Łukaszuk K, Koziół K, Jakiel G, et al. Diagnostyka i leczenie niepłodności – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIe) oraz Polskiego Towarzystwa ekologów i Położników (PTGP). *Gin Perinat Prak.* 2018; 3: 112–140.
2. Łepecka- Kl, Piłewska-Kozak A, Jakiel G. Niepłodność w świetle definicji choroby podanej przez WHO. *Med Og Nauk Zdr.* 2012; 18: 163–166.
3. Das L, Parbin S, Pradhan N, et al. Epigenetics of reproductive infertility. *Front Biosci (Schol Ed).* 2017; 9: 509–535, doi: [10.2741/s497](https://doi.org/10.2741/s497), indexed in Pubmed: [28410129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410129/).
4. Gunes S, Arslan MA, Hekim GN, et al. The role of epigenetics in idiopathic male infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33(5): 553–569, doi: [10.1007/s10815-016-0682-8](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0682-8), indexed in Pubmed: [26941097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941097/).
5. De Geyter C. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(1): 3–8, doi: [10.1016/j.beem.2019.01.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.004), indexed in Pubmed: [30799230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799230/).
6. Piątek A, Koziarska-Rościszewska M. Wpływ in vitro i innych technik wspomaganego rozrodu na występowanie zaburzeń postnatalnych. *Nowa Pediatr.* 2013; 1: 10–18.
7. Litzky JF, Marsit CJ. Epigenetically regulated imprinted gene expression associated with IVF and infertility: possible influence of prenatal stress and depression. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36(7): 1299–1313, doi: [10.1007/s10815-019-01483-0](https://doi.org/10.1007/s10815-019-01483-0), indexed in Pubmed: [31127477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127477/).
8. Pinborg A, Loft A, Romundstad LB, et al. Epigenetics and assisted reproductive technologies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95(1): 10–15, doi: [10.1111/aogs.12799](https://doi.org/10.1111/aogs.12799), indexed in Pubmed: [26458360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458360/).
9. Dada R, Kumar M, Jesudasan R, et al. Epigenetics and its role in male infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29(3): 213–223, doi: [10.1007/s10815-012-9715-0](https://doi.org/10.1007/s10815-012-9715-0), indexed in Pubmed: [22290605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22290605/).
10. Carrell DT. Epigenetics of the male gamete. *Fertil Steril.* 2012; 97(2): 267–274, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.12.036](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.036), indexed in Pubmed: [22289286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289286/).

11. Zacchini F, Sampino S, Stankiewicz AM, et al. Assessing the epigenetic risks of assisted reproductive technologies: a way forward. *Int J Dev Biol.* 2019; 63(3-4-5): 217–222, doi: [10.1387/ijdb.180402gp](https://doi.org/10.1387/ijdb.180402gp), indexed in Pubmed: [31058298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31058298/).
12. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, et al. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics.* 2020; 15(1-2): 12–25, doi: [10.1080/15592294.2019.1646572](https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1646572), indexed in Pubmed: [31328632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31328632/).
13. La Rovere M, Franzago M, Stuppia L. Epigenetics and Neurological Disorders in ART. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(17), doi: [10.3390/ijms20174169](https://doi.org/10.3390/ijms20174169), indexed in Pubmed: [31454921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454921/).
14. Osman E, Franasiak J, Scott R. Oocyte and Embryo Manipulation and Epigenetics. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2019; 36(03/04): e1–e9, doi: [10.1055/s-0039-1688801](https://doi.org/10.1055/s-0039-1688801).
15. Stuppia L, Franzago M, Ballerini P, et al. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. *Clinical Epigenetics.* 2015; 7(1), doi: [10.1186/s13148-015-0155-4](https://doi.org/10.1186/s13148-015-0155-4).
16. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności. *Dz. U.* 2015 poz. 1087. isap.sejm.gov.pl.
17. Rhon-Calderon EA, Vrooman LA, Riesche L, et al. The effects of Assisted Reproductive Technologies on genomic imprinting in the placenta. *Placenta.* 2019; 84: 37–43, doi: [10.1016/j.placenta.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.02.013), indexed in Pubmed: [30871810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871810/).
18. Mani S, Mainigi M. Embryo Culture Conditions and the Epigenome. *Semin Reprod Med.* 2018; 36(3-04): 211–220, doi: [10.1055/s-0038-1675777](https://doi.org/10.1055/s-0038-1675777), indexed in Pubmed: [30866008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866008/).
19. Laprise SL. Implications of epigenetics and genomic imprinting in assisted reproductive technologies. *Mol Reprod Dev.* 2009; 76(11): 1006–1018, doi: [10.1002/mrd.21058](https://doi.org/10.1002/mrd.21058), indexed in Pubmed: [19484754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484754/).
20. Jiang Z, Wang Y, Lin J, et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 44: 90–104, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004), indexed in Pubmed: [28844405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844405/).
21. van Montfoort APA, Hanssen LLP, de Sutter P, et al. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update.* 2012; 18(2): 171–197, doi: [10.1093/humupd/dmr047](https://doi.org/10.1093/humupd/dmr047), indexed in Pubmed: [22267841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22267841/).
22. Wilkins-Haug L. Epigenetics and assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(3): 201–206, doi: [10.1097/GCO.0b013e32832d7b95](https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32832d7b95), indexed in Pubmed: [19458521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19458521/).
23. Marshall KL, Rivera RM. The effects of superovulation and reproductive aging on the epigenome of the oocyte and embryo. *Mol Reprod Dev.* 2018; 85(2): 90–105, doi: [10.1002/mrd.22951](https://doi.org/10.1002/mrd.22951), indexed in Pubmed: [29280527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280527/).
24. Kyung SL, Soo JC, Chang WC, et al. In vitro maturation: clinical applications. *Clin. Exp Reprod Med.* 2013; 40: 143–147.
25. Choux C, Carmignac V, Bruno C, et al. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics.* 2015; 7: 87, doi: [10.1186/s13148-015-0120-2](https://doi.org/10.1186/s13148-015-0120-2), indexed in Pubmed: [26300992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300992/).
26. Menezo Y, Dale B, Elder K. Time to re-evaluate ART protocols in the light of advances in knowledge about methylation and epigenetics: an opinion paper. *Hum Fertil (Camb).* 2018; 21(3): 156–162, doi: [10.1080/14647273.2017.1317846](https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1317846), indexed in Pubmed: [28438071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438071/).
27. Sunde A, Brison D, Dumoulin J, et al. Time to take human embryo culture seriously. *Hum Reprod.* 2016; 31(10): 2174–2182, doi: [10.1093/humrep/dew157](https://doi.org/10.1093/humrep/dew157), indexed in Pubmed: [27554442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554442/).
28. Ramos-Ibeas P, Heras S, Gómez-Redondo I, et al. Embryo responses to stress induced by assisted reproductive technologies. *Mol Reprod Dev.* 2019; 86(10): 1292–1306, doi: [10.1002/mrd.23119](https://doi.org/10.1002/mrd.23119), indexed in Pubmed: [30719806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719806/).
29. Ménéz Y, Elder K. Epigenetic remodeling of chromatin in human ART: addressing deficiencies in culture media. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2020; 37(8): 1781–1788, doi: [10.1007/s10815-020-01884-6](https://doi.org/10.1007/s10815-020-01884-6).
30. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(2): 137–158, doi: [10.1093/humupd/dmz001](https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001), indexed in Pubmed: [30753453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753453/).
31. Barberet J, Barry F, Choux C, et al. What impact does oocyte vitrification have on epigenetics and gene expression? *Clin Epigenetics.* 2020; 12(1): 121, doi: [10.1186/s13148-020-00911-8](https://doi.org/10.1186/s13148-020-00911-8), indexed in Pubmed: [32778156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778156/).
32. Kohda T. Effects of embryonic manipulation and epigenetics. *J Hum Genet.* 2013; 58(7): 416–420, doi: [10.1038/jhg.2013.61](https://doi.org/10.1038/jhg.2013.61), indexed in Pubmed: [23739123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739123/).
33. Choufani S, Turinsky AL, Melamed N, et al. 3D cohort study group. Impact of assisted reproduction, infertility, sex and paternal factors on the placental DNA methylome. *Hum Mol Genet.* 2019; 28(3): 372–385, doi: [10.1093/hmg/ddy321](https://doi.org/10.1093/hmg/ddy321), indexed in Pubmed: [30239726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239726/).
34. Banister CE, Koestler DC, Maccani MA, et al. Infant growth restriction is associated with distinct patterns of DNA methylation in human placentas. *Epigenetics.* 2011; 6(7): 920–927, doi: [10.4161/epi.6.7.16079](https://doi.org/10.4161/epi.6.7.16079), indexed in Pubmed: [21758004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21758004/).
35. Canovas S, Ross PJ, Kelsey G, et al. DNA Methylation in Embryo Development: Epigenetic Impact of ART (Assisted Reproductive Technologies). *Bioessays.* 2017; 39(11), doi: [10.1002/bies.201700106](https://doi.org/10.1002/bies.201700106), indexed in Pubmed: [28940661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940661/).
36. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis.* 2017; 8(4): 388–402, doi: [10.1017/S2040174417000228](https://doi.org/10.1017/S2040174417000228), indexed in Pubmed: [28416029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416029/).
37. Riesche L, Bartolomei MS. Assisted Reproductive Technologies and the Placenta: Clinical, Morphological, and Molecular Outcomes. *Semin Reprod Med.* 2018; 36(3-04): 240–248, doi: [10.1055/s-0038-1676640](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676640), indexed in Pubmed: [30866011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866011/).
38. DeAngelis AM, Martini AE, Owen CM. Assisted Reproductive Technology and Epigenetics. *Semin Reprod Med.* 2018; 36(3-04): 221–232, doi: [10.1055/s-0038-1675780](https://doi.org/10.1055/s-0038-1675780), indexed in Pubmed: [30866009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866009/).
39. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 21, doi: [10.1186/s13148-019-0623-3](https://doi.org/10.1186/s13148-019-0623-3), indexed in Pubmed: [30732658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732658/).
40. Novakovic B, Lewis S, Halliday J, et al. Assisted reproductive technologies are associated with limited epigenetic variation at birth that largely resolves by adulthood. *Nature Communications.* 2019; 10(1), doi: [10.1038/s41467-019-11929-9](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11929-9).

Leczenie miejscowe zaburzeń układu moczowo-płciowego – metaanaliza

Local treatment of disorders of the genitourinary system – meta-analysis

Katarzyna Orłowska, Piotr Sieroszewski

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy łączy objawy w obrębie dolnych dróg moczowo-płciowych, które spowodowane są niedoborem estrogenów. Pacjentki zgłaszają objawy w postaci suchości, podrażnienia, pieczenia, świądu pochwy i sromu, dyspareunii, krwawienia i zmniejszenia nawilżenia pochwy podczas stosunku oraz, co się z tym wiąże, obniżenia satysfakcji seksualnej. Często objawom tym towarzyszą również ból, częste oddawanie moczu oraz parcie naglące. Leczenie niehormonalne obejmuje stosowanie środków nawilżających pochwę i lubrykantów. Standardową metodą farmakoterapii GSM, zwłaszcza u kobiet bez ogólnoustrojowych objawów menopauzy, są estrogeny podawane dopochwowo. Do leków alternatywnych dla estrogenów należą selektywne modulatory receptorów estrogenowych (ospemifen lub lasofoksyfen) oraz dehydroepiandrosteron (DHEA), znany również pod nazwą prasteron. W leczeniu GSM wykazano również skuteczność tybolonu (selektywnego steroidu o działaniu estrogenowym, progestagenowym i słabo androgenowym) oraz witamin D i E. Leczeniem alternatywnym w stosunku do terapii farmakologicznej jest terapia laserem frakcyjnym dwutlenkowęgłowym (CO₂), popularnie nazywana rewitalizacją pochwy.

Słowa kluczowe: menopauzalny zespół moczowo-płciowy; leczenie miejscowe; estriol; dehydroepiandrosteron; jakość życia; seksualność

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 28–33

WSTĘP

Współczesne kobiety podejmują wszelkie starania, aby starzeć się wolniej. Nieubłagalne skutki upływu czasu próbują ukryć coraz liczniejszymi zabiegami medycyny estetycznej, stosowaniem leków i suplementacji witaminowych. Objawy starzenia obserwowane są również w obrębie narządu rodowego. Jest w tym trochę ironii, że kobieta dojrzała, która ma ustabilizowane życie osobiste, zawodowe, finansowe i może w pełni cieszyć się życiem (w tym również udanym pożyciem seksualnym), zgłasza się na wizytę ginekologiczną z problemem zespołu urogenitalnego, który przyczynia się do pogorszenia komfortu życia oraz satysfakcji seksualnej [1].

Menopauza jest naturalnym okresem w życiu kobiety od wystąpienia objawów wygasania aktywności jajników aż do całkowitego zaniku ich czynności hormonalnej. Naturalne klimakterium definiuje się jako trwałe zatrzymanie cyklu miesięczkowego, gdzie w trakcie kolejnych 12 miesięcy nie występuje menstruacja i nie stwierdza się żadnych innych patologicznych ani fizjologicznych przyczyn tego stanu. Okres ten charakteryzuje się wygasaniem czynności jajników, a w konsekwencji obniżeniem wydzielania estrogenów [2].

Zespół objawów towarzyszących menopauzie w zakresie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka układu moczowego do 2014 roku nazywany był w literaturze atrofią urogenitalną (UGA, *urogenital*

atrophy) lub atrofią pochwy i sromu (VVA, *vulvovaginal atrophy*). W 2014 roku zespół ekspertów dwóch stowarzyszeń naukowych: *The North American Menopause Society* (NAMS) oraz *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) wprowadził pojęcie: zespół urogenitalny okresu menopauzy (GSM, *genitourinary syndrome of menopause*). Głównym powodem zmiany było przekonanie, że ów zespół wymaga holistycznego podejścia terapeutycznego wykraczającego poza zakres zainteresowania wyłącznie ginekologów i urologów.

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy łączy objawy w obrębie dolnych dróg moczowo-płciowych, które spowodowane są niedoborem estrogenów. Opisuje się przewlekłe zmiany w dolnym odcinku dróg moczowo-płciowych w postaci ścieńczenia nabłonka pochwy i dróg moczowych, zwiększenia pH w pochwie, zmniejszenia zawartości kolagenu i elastyczności tkanek oraz liczby naczyń krwionośnych. Zmiany nie ulegają poprawie bez leczenia, a są skutkiem zmniejszenia stężenia estrogenów w krwiobiegu po menopauzie [3, 4]. W różnych badaniach kohortowych wykazano, że częstość występowania GSM u kobiet w wieku pomenopauzalnym wynosi 27–55% i oszacowano, że takie objawy utrzymują się u 10–25% kobiet nawet po zastosowaniu terapii hormonalnej [2, 5, 6].

Rozpoznanie GSM można postawić na podstawie wywiadu lekarskiego i badania przedmiotowego, którego podstawą jest badanie z użyciem wziernika ginekologicznego. Za wyniki badań dodatkowych potwierdzających rozpoznanie GSM uważa się: pH treści pochwowej > 5, wzrost liczby komórek przypodstawnych, zmniejszenie liczby komórek powierzchniowych w MI (*maturation index*). Na wymienione objawy nakładają się zależne od wieku zmniejszenie obwodowego oraz miejscowego stężenia steroidów płciowych, szczególnie estrogenów i androgenów [7–10].

Przed menopauzą estrogeny stymulują złączanie komórek pochwy, które, obumierając, uwalniają duże ilości glikogenu. Glikogen jest hydrolizowany do glukozy dzięki bakteriom *Lactobacillus* przekształcanej w kwas mlekowy. Pomaga to utrzymać pH pochwy między 3,5 a 4,5. Przy wyższych pH przeżycie bakterii *Lactobacillus* jest utrudnione, a kolonizacja pochwy przez inne gatunki bakterii predysponuje kobiety do objawowego zakażenia pochwy lub zakażenia dróg moczowych [3, 11]. Obniżone stężenie estrogenów ma również bezpośredni wpływ na dolne drogi moczowe, ponieważ receptory estrogenów znajdują się w nabłonku cewki moczowej, pęcherzu moczowym i niektórych okolicznych mięśniach i więzadłach. Ścieńczenie nabłonka moczowego i osłabienie otaczających tkanek może sprzyjać zmniejszeniu ciśnienia zamykającego cewkę moczową, obniżeniu progu czuciowego w pęcherzu, a w niektórych przypadkach nawracającym zakażeniu dróg moczowych [12, 13]. Wpływ androgenów dotyczy głównie unerwienia oraz kurczliwości ścian pochwy. Wspólny androgenowy i estrogenowy obszar działa

dotyczy budowy i funkcji blaszki właściwej i mięśniówki ścian pochwy, a także jej perfuzji naczyniowej.

Pacjentki zgłaszają objawy w postaci suchości, podrażnienia, pieczenia, świądu pochwy i sromu, dyspareunii, krwawienia i zmniejszenia nawilżenia pochwy podczas stosunku oraz, co się z tym wiąże, obniżenia satysfakcji seksualnej. Często objawom tym towarzyszą również ból, częste oddawanie moczu oraz parcie naglące. W trakcie lekarskiego badania przedmiotowego widoczny jest: zanik marszczek, zblednięcie, ścieńczenie, bladość oraz skłonność do pęknięcia i urazów tkanek sromu i pochwy. Szyjka macicy jest blada, cofnięta. Obserwuje się również stenozę wejścia do pochwy, uwypuklenie ujścia cewki moczowej, nawracające zakażenia dróg moczowych oraz pęcherz nadreaktywny (OAB, *overactive bladder*).

Objawy GSM nie ustępują samoistnie, dlatego tak istotne jest jego rozpoznanie i właściwe leczenie. Opiera się ono na łagodzeniu objawów, skupia zaś na modyfikacji stylu życia oraz stosowania metod niehormonalnych i hormonalnych, które mogą być użyte miejscowo i systemowo.

Modyfikacja stylu życia

Palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka wystąpieniu menopauzy w młodszym wieku, a tym samym szybszego pojawienia się objawów atrofi pochwy. Rezygnacja z nałogu stanowi sposób zapobiegania opisywanemu zjawisku.

Ponadto jako metodę zapobiegania GSM *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* zaleca regularne współżycie. Większa aktywność seksualna wiąże się z mniejszymi zmianami zanikowymi i rzadszym występowaniem objawów zaburzeń moczowo-płciowych, chociaż nasuwa się pytanie, czy to stosunki płciowe zmniejszają ryzyko, czy też pacjentki z mniej nasilonymi objawami częściej je odbywają. To drugie wytłumaczenie wydaje się bardziej prawdopodobne. Regularna aktywność seksualna pomaga utrzymać aktywny dopływ krwi do pochwy i pomaga w jej nawilżeniu.

Znaczenie ma też odpowiednia higiena sromu, który powinien być suchy i nienarażony na działanie substancji drażniących. Zalecana jest bawełniana bielizna, unikanie produktów perfumowanych, alergizujących.

Leczenie niehormonalne

Leczenie niehormonalne obejmuje stosowanie środków nawilżających pochwę i lubrykantów. Środki nawilżające zastępują naturalną wydzielinę pochwową, natomiast lubrykanty zmniejszają tarcie podczas stosunku płciowego. Środki nawilżające zatrzymują duże ilości wody, a następnie powoli ją uwalniają. Zwiększają wilgotność pochwy, poprawiając jej elastyczność i jednocześnie obniżając pH. Zalicza się do nich kwas hialuronowy

i żel polikarbofilowy. Niektóre środki dzięki niskiemu pH ułatwiają przywrócenie fizjologicznej kwaśności pochwy. Nie zaleca się jednak tych, których pH jest zbyt niskie (< 3). Lubrykanty są środkami na bazie wody, ale dodatkowo zawierają olej, glicerynę lub silikon. Ważna jest ich osmolarność. Jeśli są hiperosmolarne, mogą teoretycznie prowadzić do odwodnienia nabłonka pochwy i wywoływać podrażnienie.

Metody niehormonalne przynoszą czasową ulgę i są zarezerwowane dla pacjentek z mało nasilonymi objawami. Nie wykazano jednak, aby środki roślinne, jak pluskwica groniasta (*black cohosh*) lub soja, zmniejszały objawy i nie zaleca się ich stosowania w leczeniu zaburzeń układu moczowo-płciowego.

Leczenie hormonalne

Estrogeny dopochwowe

Standardową metodą farmakoterapii GSM, zwłaszcza u kobiet bez ogólnoustrojowych objawów menopauzy, są estrogeny podawane dopochwowo. Już w małej dawce skutecznie działają miejscowo-objawowo i są bezpieczne, ponieważ powodują jedynie minimalne i przemijające zwiększenie stężenia estradiolu we krwi. Dopochwowa terapia małymi dawkami ogranicza ryzyko związane z długotrwałą ogólnoustrojową ekspozycją na estrogeny i jest efektywna oraz dobrze tolerowana przez większość kobiet. Są dostępne i równie skuteczne w różnych postaciach, w tym kremów, globulek, tabletek zawierających małe dawki estradiolu. Nowy dopochwowy preparat estrogenowy w postaci miękkiego żelu zawierającego estradiol, niewymagający aplikatora do wprowadzania i rozpuszczający się szybciej, z mniejszą ilością wydzieliny pochwowej niż w przypadku innych preparatów, jest obecnie oceniany w badaniach klinicznych III fazy. Doboru preparatu estrogenowego powinno się dokonywać indywidualnie w zależności od kosztów, wygody stosowania i preferencji danej kobiety. Pacjentki typowo instruuje się, aby w początkowej fazie leczenia stosowały preparat codziennie, a potem zmniejszały częstość do 2 razy na tydzień. W przypadku przerwania leczenia można oczekiwać nawrotu objawów. Bezpieczeństwo dopochwowego podawania estrogenów wykazano w różnych badaniach. W tych z małą dawką estrogeny następuje bardzo małe zwiększenie stężenia estradiolu w surowicy, które mieści się w zakresie wartości obserwowanych normalnie w okresie pomenopauzalnym. W badaniu *Women's Health Initiative*, w którym obserwowano ponad 45 000 kobiet stosujących dopochwowo krem lub tabletki z estrogenami wykazano ich bezpieczeństwo. W ciągu okresu 7 lat obserwacji stosowały one estrogeny dopochwowo przeciętnie przez 2 lata. Stwierdzono u nich podobną częstość występowania raka endome-

trium, inwazyjnego raka piersi oraz zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich, jak u kobiet nieużywających tych środków. Ryzyko choroby wieńcowej, złamań oraz umieralność ogólna były mniejsze wśród kobiet stosujących estrogeny dopochwowo [14]. Są one bezpieczne, więc nie ma konieczności dodatkowego przyjmowania progestagenu w celu ochrony endometrium [15, 16]. Przeciwwskazania do dopochwowego podawania estrogenów obejmują: krwawienia z macicy o niewyjaśnionej etiologii, hiperplazję lub raka endometrium oraz stosowanie inhibitorów aromatazy. Ostrzeżenia umieszczone w ulotce leku obejmują zwiększone ryzyko: raka endometrium, chorób układu krążenia, raka piersi oraz prawdopodobnie ośpienia. Wszystkie te dane pochodzą jednak z badań klinicznych, w których oceniano systemową ekspozycję na estrogeny w znacznie wyższych dawkach. Wydają się nieuzasadnione w przypadku preparatów stosowanych miejscowo, w związku z czym trwają prace nad usunięciem tego ostrzeżenia z preparatów do podawania dopochwowego [17].

W leczeniu atrofii pochwy należy stosować minimalną skuteczną dawkę estrogeny dopochwowo, aby zapewnić ulgę przy jednoczesnym zmniejszeniu ogólnoustrojowej ekspozycji na estrogen [18]. Po 12 tygodniach leczenia zaobserwowano znaczną poprawę stanu błony śluzowej, pH pochwy i najbardziej uciążliwych objawów. Utrzymała się ona przez 52 tygodnie [19].

Alternatywne preparaty farmakologiczne

Do leków alternatywnych dla estrogenów należą selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM, *selective estrogen receptor modulators*). Ich działanie polega na stymulowaniu receptorów estrogenowych w niektórych tkankach i blokowaniu ich w innych. Najlepiej znane leki tej grupy stworzono dla potrzeb leczenia raka piersi. Od 2013 roku stosowany jest ospemifen, zarejestrowany do leczenia dyspareunii spowodowanej GSM, w postaci tabletek do codziennego podawania doustnego [20]. Ospemifen jest agonistą działającym wybiórczo na nabłonek pochwy, niedziałającym zaś na tkanki endometrium ani tkanki piersi. Działaniem niepożądanym ospemifenu może być zwiększenie częstości występowania uderzeń gorąca. Istnieje konieczność codziennego przyjmowania leku oraz może wystąpić opóźniony efekt terapeutyczny [21]. Korzyści widoczne są po mniej więcej 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W przypadku wszystkich SERM zwiększone jest ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Innym SERM jest lasofoksyfen. Wykazano, że łagodzi objawy GSM, zwiększając jednocześnie gęstość mineralną kości i zmniejszając ryzyko raka piersi w populacji kobiet w okresie pomenopauzalnym [22, 23]. Zwiększa częstość występowania polipów nosa, chociaż nie odnotowano takiego działania w odniesieniu do hiperplazji lub nowotworów. Lasofoksyfen daje obiecujące możliwości leczenia pa-

cjentek z GSM w badaniach klinicznych III fazy u chorych na raka piersi w wywiadzie.

Najnowszy lek alternatywny wobec estrogenów podawanych dopochwowo to dehydroepiandrosteron (DHEA), znany również pod nazwą prasteron. Został zarejestrowany w 2016 roku do stosowania w leczeniu dyspareunii spowodowanej GSM o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Działa prawdopodobnie poprzez miejscową konwersję androstendionu i testosteronu do estronu i estradiolu. Wykazano, że zmniejsza dyspareunię w porównaniu z placebo [24]. Leczenie prasteronem prowadzi do zwiększenia stężenia DHEA, testosteronu i estronu we krwi. Dotychczas nie opublikowano badań na temat bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentek z nowotworem w wywiadzie, zwłaszcza z rakiem piersi. Prasteron jest dostępny w postaci globulek dopochwowych, które muszą być stosowane codziennie, najlepiej przed snem [10, 25].

W leczeniu GSM wykazano również skuteczność tybolonu (selektywnego steroidu o działaniu estrogenowym, progestagenowym i słabo androgenowym) oraz witamin D i E.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dopochwowych estrogenów w porównaniu z alternatywnymi lekami została dokładnie zbadana. Dodatkowym plusem stosowania estrogenów jest brak konieczności ich codziennego stosowania. Z tych względów są lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii GSM.

Terapia laserem frakcyjnym dwutlenkowym (CO₂)

Leczeniem alternatywnym w stosunku do terapii farmakologicznej jest terapia laserem frakcyjnym dwutlenkowym (CO₂), popularnie nazywana rewitalizacją pochwy (*vaginal rejuvenation*). W trakcie zabiegu stosuje się promieniowanie o długości fali CO₂ do ablacji i koagulacji tkanki błony śluzowej. Wywołuje to gojenie się rany i przebudowę tkanki ze zwiększoną produkcją kolagenu. Terapia polega na serii krótkich zabiegach wykonywanych w gabinecie w odstępach 6 tygodni. Mało jest badań oceniających skuteczność terapii. W jednym, w którym grupę badaną stanowiło 45 kobiet, porównano stosowanie lasera CO₂ z dopochwowym podawaniem estrogenów, wykazując, że w grupie leczenia skojarzonego osiągnięto większą poprawę objawową niż w grupie leczonej tylko estrogenami. Samo leczenie laserem wiązało się jednak z nasileniem dyspareunii [26, 27]. Zanim będzie to metoda godna rekomendacji, należałoby przeprowadzić badania oceniające odległe efekty leczenia oraz odpowiedzieć na pytanie, czy skutki leczenia są opłacalne w porównaniu z nakładem finansowym. W stanowisku *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) z maja 2016 roku na temat terapii laserowej podkreślono potrzebę dokładnego informowania pacjentek o braku rejestracji tego leczenia przez *Food and Drug*

Administration (FDA) [28]. Trzydziestego lipca 2018 roku opublikowano ostrzeżenie FDA dotyczące ryzyka poważnych powikłań związanych z wykonywaniem zabiegów odmładzania pochwy, procedur kosmetycznych, a także niechirurgicznego leczenia GSM, nietrzymania moczu lub dysfunkcji seksualnych na skutek stosowania urządzeń działających na zasadzie emisji energii (EBD, *energy-based devices*), ze wskazaniem na lasery i radiofrekwencję (RF). Lasery dopuszczono do stosowania ze wskazań ginekologicznych, między innymi w celu usuwania kłykcin kończystych. Według ekspertów FDA używanie lasera w leczeniu GSM lub wysiłkowego nietrzymania moczu może powodować: oparzenia, blizny, dyspareunię oraz przewlekły lub nawracający ból. Ponadto w opublikowanych raportach FDA stwierdzono, że efektywność tych urządzeń w leczeniu GSM i ich bezpieczeństwo nie zostały jednoznacznie wykazane [29]. Nie ma dowodów z kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące tego leczenia.

Rak piersi a menopauzalny zespół moczowo-płciowy

Grupą pacjentek, którym należy szczególnie poświęcić uwagę w aspekcie GSM, są chore na raka sutka, często hormonozależnego, zwłaszcza te leczone inhibitorami aromatazy. Leczenie pierwszego rzutu opiera się na niehormonalnych środkach nawilżających pochwę i lubrykantach. Jeśli te okażą się nieskuteczne, można rozważyć zastosowanie preparatów estrogenów dopochwowych w niskich dawkach po konsultacji z lekarzem onkologiem i po podjęciu decyzji wspólnie z pacjentką, z którą przeprowadzimy wyczerpującą pod względem informacyjnym rozmowę. W badaniu wśród 69 kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, stosujących estrogeny dopochwowo, nie stwierdzono zwiększenia ryzyka nawrotu raka piersi [30]. Ograniczeniem tego badania była jednak mała liczebność ocenianej grupy i krótki czas obserwacji. Jeżeli leczenie GSM jest konieczne, zaleca się włączenie preparatów powodujących jak najmniejsze zwiększenie stężenia estradiolu w krążeniu systemowym i jak najkrótszy czas terapii [31].

PODSUMOWANIE

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy jest niedostatecznie często rozpoznawany i leczony, mimo że stanowi problem, z którym boryka się wiele kobiet w okresie pomenopauzalnym. Dużo zależy od dokładnego wywiadu prowadzonego przez lekarza ginekologa, ponieważ kobiety często uważają, że jest to naturalny objaw związany z wiekiem i muszą go znosić na co dzień. Terapię należy rozpocząć od metod niefarmakologicznych [3].

Jeśli byłyby one niewystarczające, na kolejnym etapie leczenia powinny zostać zastosowane estrogeny dopochwowe proponowane w różnych postaciach. Dostępne są różne dawki i czas podawania, a także potencjalnie możliwe skojarzenia z metodami nefarmakologicznymi, choć konieczne może być bardziej wystandaryzowane podejście do leczenia. Przydatne mogłoby być także porównanie (z randomizacją) skuteczności stosowania miejscowego estriolu z DHEA oraz określenie grupy kobiet, które mogą odnieść największe korzyści przy zastosowaniu każdego z tych preparatów [2]. Pacjentka sama powinna zdecydować, która postać leku jest dla niej najlepsza, dostępna i akceptowalna. Systemowe

podawanie estrogenów powinno być zarezerwowane do leczenia ogólnoustrojowych wypadowych objawów menopauzy, przy czym, jeśli pomimo tego wciąż występuje GSM, należy dodatkowo dołączyć leczenie miejscowe, dopochwowe. Alternatywnym lekiem jest ospemifen, zwłaszcza u pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie, a także tych, które nie mogą przyjmować estrogenów. Ma on jednak wady w postaci konieczności codziennego stosowania i działania niepożądanego – nasilenia uderzeń gorąca. Kolejnym obiecującym preparatem w leczeniu zespołu urogenitalnego jest prasteron, ale optymalnie wymaga on obserwacji z randomizacją, dotyczących działania.

Abstract

The menopausal urogenital syndrome combines symptoms in the lower urogenital tract caused by estrogen deficiency. Patients report symptoms such as dryness, irritation, burning, itching of the vagina and vulva, dyspareunia, bleeding and decreased vaginal lubrication during intercourse and, consequently, decreased sexual satisfaction. Often these symptoms are also accompanied by pain, frequent urination, and urgency. Non-hormonal treatment includes the use of vaginal lubricants. Vaginally administered estrogens are the standard method of pharmacotherapy for GSM, especially in women without systemic menopausal symptoms. Alternatives to estrogens include selective estrogen receptor modulators (ospemifene or lasofoxifene) and dehydroepiandrosterone (DHEA), also known as prasterone. The effectiveness of tibolone (a selective steroid with estrogenic, progestagenic and weakly androgenic effects) and vitamins D and E has also been demonstrated in the GSM treatment.

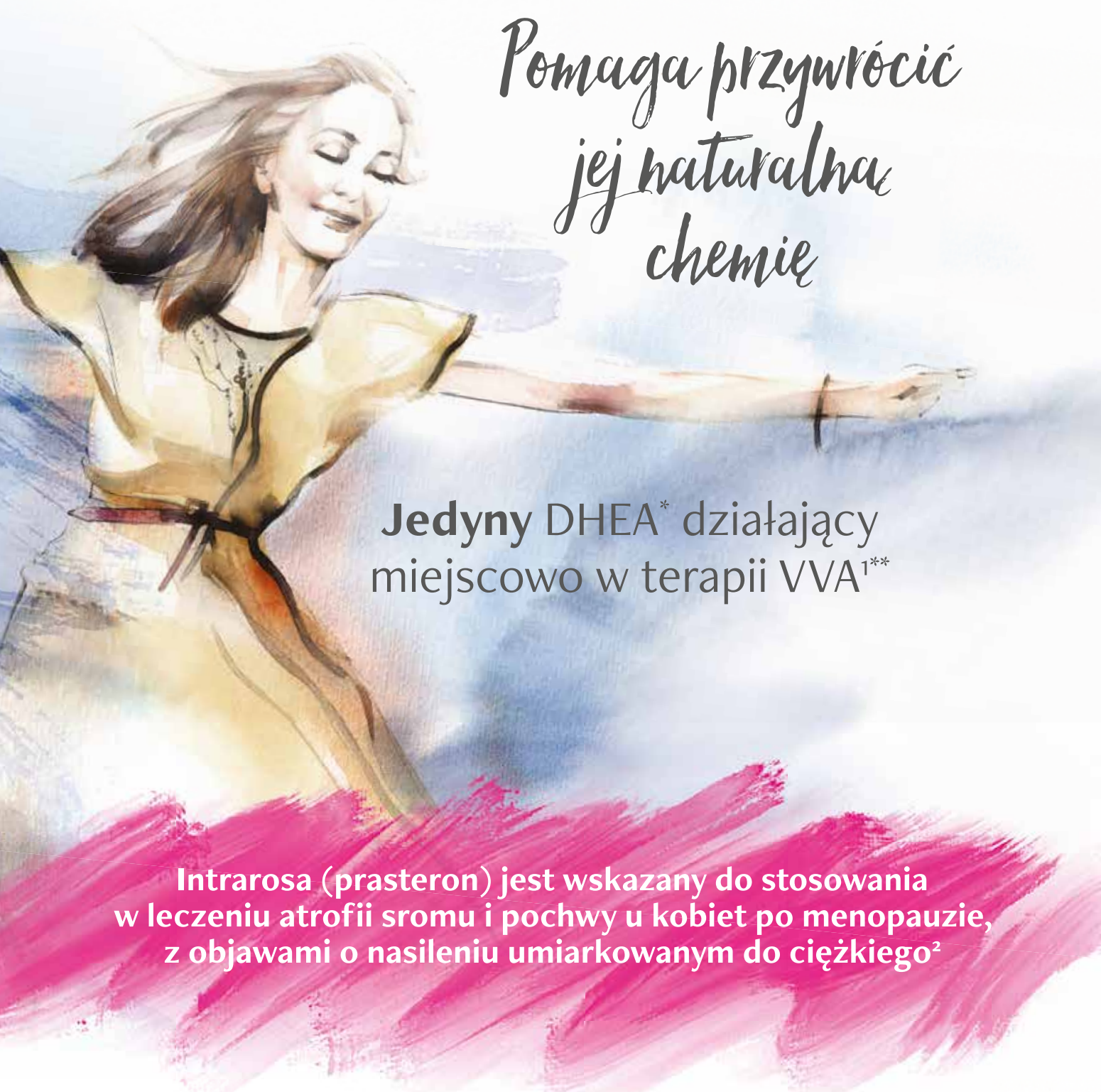
Key words: menopausal urogenital syndrome; local treatment; estriol; dehydroepiandrosterone; quality of life; sexuality

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 28–33

Piśmiennictwo

- Panay N, Palacios S, Bruyniks N, et al. EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019; 124: 55–61, doi: [10.1016/j.maturitas.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.013), indexed in Pubmed: [31097180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097180/).
- Leczenie menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego: potencjalny wpływ dopochwowego podawania estriolu w ultraniskich dawkach i dopochwowego podawania dehydroepiandrosteronu na jakość życia i funkcje seksualną. *Menopause Rev*. 2019; 18(2): 116–122.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888–902; quiz 903, doi: [10.1097/GME.0b013e-3182a122c2](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e-3182a122c2), indexed in Pubmed: [23985562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985562/).
- Portman DJ, Gass MLS. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med*. 2014; 11(12): 2865–2872, doi: [10.1111/jsm.12686](https://doi.org/10.1111/jsm.12686), indexed in Pubmed: [25155380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25155380/).
- van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000; 11(1): 9–14, doi: [10.1007/pl00004023](https://doi.org/10.1007/pl00004023), indexed in Pubmed: [10738928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738928/).
- Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, et al. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas*. 1996; 24(1-2): 31–36, doi: [10.1016/0378-5122\(95\)00996-5](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00996-5), indexed in Pubmed: [8794431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8794431/).
- Heo YA. Prasterone: a review in vulvovaginal atrophy. *Drugs Aging*. 2019; 36(8): 781–788, doi: [10.1007/s40266-019-00693-6](https://doi.org/10.1007/s40266-019-00693-6), indexed in Pubmed: [31290076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290076/).
- Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017; 24(4): 452–461, doi: [10.1097/GME.0000000000000768](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000768), indexed in Pubmed: [27875388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875388/).
- Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Dębski R. Pomenopauzalna atrofia urogenitalna – nowe spojrzenie na stary problem. *Menop Rev*. 2015; 14: 1–4.
- Bińkowska M, Paszkowski T, Violetta SP, et al. Position statement by experts of the Polish menopause and andropause society, and

- the Polish Society of Aesthetic and Reconstructive Gynaecology on the medicinal product Intrarosa. *Prz Menopauzalny*. 2019; 18(3): 127–132, doi: [10.5114/pm.2019.90113](https://doi.org/10.5114/pm.2019.90113), indexed in Pubmed: [31975978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31975978/).
11. Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. *J Sex Med*. 2011; 8(3): 666–674, doi: [10.1111/j.1743-6109.2010.02114.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02114.x), indexed in Pubmed: [21091878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091878/).
 12. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *NeuroUrol Urodyn*. 2011; 30(5): 754–757, doi: [10.1002/nau.21106](https://doi.org/10.1002/nau.21106), indexed in Pubmed: [21661025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661025/).
 13. Hillard T. The postmenopausal bladder. *Menopause Int*. 2010; 16(2): 74–80, doi: [10.1258/mi.2010.010020](https://doi.org/10.1258/mi.2010.010020), indexed in Pubmed: [20729499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729499/).
 14. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018; 25(1): 11–20, doi: [10.1097/GME.0000000000000956](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956), indexed in Pubmed: [28816933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816933/).
 15. Ulrich LSG, Naessen T, Elia D, et al. VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13(3): 228–237, doi: [10.3109/13697137.2010.481058](https://doi.org/10.3109/13697137.2010.481058), indexed in Pubmed: [20423243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423243/).
 16. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(4): 876–883, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181f386bb](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f386bb), indexed in Pubmed: [20859151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859151/).
 17. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4): CD001500, doi: [10.1002/14651858.CD001500.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub2), indexed in Pubmed: [17054136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054136/).
 18. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888–902; quiz 903, doi: [10.1097/GME.0b013e-3182a122c2](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e-3182a122c2), indexed in Pubmed: [23985562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985562/).
 19. Simon J, Nachtigall L, Gut R, et al. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(5): 1053–1060, doi: [10.1097/AOG.0b013e31818aa7c3](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818aa7c3), indexed in Pubmed: [18978105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18978105/).
 20. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, et al. Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013; 20(6): 623–630, doi: [10.1097/gme.0b013e318279ba64](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318279ba64), indexed in Pubmed: [23361170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361170/).
 21. Avis NE, McKinlay SM. The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *J Am Med Womens Assoc* (1972). 1995; 50(2): 45–9, 63, indexed in Pubmed: [7722206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722206/).
 22. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(8): 686–696, doi: [10.1056/NEJMoa0808692](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808692), indexed in Pubmed: [20181970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181970/).
 23. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al. PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(22): 1706–1715, doi: [10.1093/jnci/djq415](https://doi.org/10.1093/jnci/djq415), indexed in Pubmed: [21051656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051656/).
 24. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. members of the VVA Prasterone Research Group, VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016; 23(3): 243–256, doi: [10.1097/GME.0000000000000571](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000571), indexed in Pubmed: [26731686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731686/).
 25. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016; 23(3): 243–256, doi: [10.1097/GME.0000000000000571](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000571), indexed in Pubmed: [26731686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731686/).
 26. Salvatore S, Nappi RE, Zerbini N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014; 17(4): 363–369, doi: [10.3109/13697137.2014.899347](https://doi.org/10.3109/13697137.2014.899347), indexed in Pubmed: [24605832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605832/).
 27. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25(1): 21–28, doi: [10.1097/GME.0000000000000955](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000955), indexed in Pubmed: [28763401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763401/).
 28. Fractional Laser Treatment of Vulvovaginal Atrophy and U.S. Food and Drug Administration Clearance [press release]. The American College of Obstetricians and Gynecologists, May 2016.
 29. US Food and Drug Administration. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication. 30.07.2018.
 30. Dew JE, Wren BG, Eden JA, et al. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*. 2003; 6(1): 45–52.
 31. Santoro N, Lin I. Menopauzalny zespół moczowo-płciowy – zbyt rzadko rozpoznawany i leczony. *Ginekologia po Dyplomie*. 2019: 28–35.



Pomaga przywrócić
jej naturalną
chemię

Jedyny DHEA* działający
miejscowo w terapii VVA^{1**}

**Intrarosa (prasteron) jest wskazany do stosowania
w leczeniu atrofii sromu i pochwy u kobiet po menopauzie,
z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego²**

* DHEA – dehydroepiandrosteron, ** VVA – *vulvar and vaginal atrophy* – atrofia sromu i pochwy

1. <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl>. 2. ChPL Intrarosa.

Rekomendacje Sekcji Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące stosowania badania urodynamicznego w praktyce ginekologicznej

Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians
Guideline on the use of urodynamic testing in gynecological practice

Artur Rogowski¹⁻³, Bartosz Dybowski⁴, Edyta Właźlak⁵, Włodzimierz Baranowski⁶,
Tomasz Rechberger⁷, Klaudia Stangel-Wójcikiewicz⁸, Magdalena Emilia Grzybowska⁹,
Tomasz Kluz¹⁰, Elżbieta Narojczyk-Świeściak¹¹, Monika Szafarowska⁶,
Zofia Rozpendowska⁵, Grzegorz Surkont⁵

¹Oddział Ginekologii, Szpital Specjalistyczny „Inflancka”, Warszawa

²Wydział Medyczny, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa

³Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

⁴Oddział Urologii, Szpital Kolejowy im. Włodzimierza Roeflera, Pruszków

⁵Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź

⁶Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁷II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

⁸Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Ginekologii i Onkologii, Kraków

⁹Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

¹⁰Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytecki Szpital nr 1 im. F. Szopena,

Wydział Lekarski Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów

¹¹II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Rogowski A., Dybowski B., Właźlak E., et al. Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Guideline on the use of urodynamic testing in gynecological practice. *Ginekol Pol* 2021;92(3): 230–235. doi: 10.5603/GP.a2021.0045. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Cel. Założeniem niniejszego opracowania było stworzenie przez Sekcję Uroginekologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) rekomendacji w zakresie stosowania badania urodynamicznego (URD) w diagnostyce pacjentek z dolegliwościami uroginekologicznymi po analizie piśmiennictwa i przy wykorzystaniu doświadczenia ekspertów oraz elementów codziennej praktyki.

Materiał i metody. Dokonano przeglądu wcześniejszych rekomendacji Sekcji Uroginekologii PTGiP oraz później wydanych publikacji, z uwzględnieniem aktualnych międzynarodowych wytycznych obejmujących zagadnienia wykorzystania URD u kobiet.

Wyniki. Wyniki uzyskane na podstawie URD pozwalają na ustalenie rozpoznania urodynamicznego. Nie może ono być traktowane jako rozpoznanie końcowe. W celu ustalenia rozpoznania końcowego należy przeprowadzić badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe i przeanalizować wyniki wcześniejszych badań laboratoryjnych, obrazowych i endoskopowych. Dopuszcza się wykonywanie URD przed operacyjnym leczeniem wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) u każdej pacjentki, jednak jest to indywidualna decyzja lekarza prowadzącego. Przed pierwotnym leczeniem operacyjnym prostego WNM nie ma konieczności przeprowadzania URD. W grupie pacjentek ze złożonym WNM wykazano, że dzięki URD możliwe jest zoptymalizowanie metod terapeutycznych. W artykule omówiono miejsce URD w diagnostyce pacjentek z objawami pęcherza nadreaktywnego, z zaburzeniami mikcji i przeszkodą podpęcherzową.

Podsumowanie. Badanie urodynamiczne jest istotnym elementem diagnostyki uroginekologicznej. Wskazania do badania oraz zakres URD u konkretnej pacjentki są ustalane bardzo indywidualnie na podstawie wiedzy i doświadczenia specjalisty, występujących objawów i wskazań, wyników badań dodatkowych, aktualnych rekomendacji i względów formalno-prawnych. Wydając zalecenia dotyczące możliwych opcji postępowania terapeutycznego, PTGiP jednocześnie pragnie podkreślić potrzebę zindywidualizowanego podejścia zarówno do wykonywania URD, jak i do interpretowania jego wyników.

Słowa kluczowe: badanie urodynamiczne; wysiłkowe nietrzymanie moczu; pęcherz nadreaktywny; zaburzenia mikcji; przeszkoda podpęcherzowa; rekomendacje

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 34–41

WSTĘP

Termin badanie urodynamiczne (URD) odnosi się do testów służących ocenie czynności dolnych dróg moczowych, w skład których wchodzi pomiar ciśnienia w pęcherzu i w cewce moczowej, pomiar tempa przepływu cewkowego oraz pomiary elektromiograficzne.

Do elementów URD należą: uroflowmetria, cystometria z próbami wysiłkowymi (kaszlową i Valsalvy) połączona z badaniem ciśnieniowo-przepływowym (badanie ciśnienie–przepływ) lub bez niego, profilometria cewkowa w spoczynku i podczas kaszlu, elektromiografia, wideourodynamika [1, 2]. Ten zestaw testów czynnościowych pozwala na ocenę czynności skurczowej pęcherza, kontynencji i oporu cewkowego. Wskazaniem do URD jest konkretne pytanie, na które chcemy uzyskać odpowiedź. Dobór elementów badania urodynamicznego zależy od sytuacji klinicznej danej pacjentki i doświadczenia osoby badającej.

Na podstawie wyników URD ustala się rozpoznania urodynamiczne, które mogą nie być równoważne z rozpoznaniem klinicznym, ponieważ określają wyłącznie stan dróg moczowych zarejestrowany w danym pomiarze. Należy pamiętać, że każdy test wchodzący w skład URD może dać wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne, jak również charakteryzuje się określoną zmiennością obserwacji w rozpoznawaniu różnych stanów. Z tych powodów wynik URD nie może być traktowany jako rozpoznanie końcowe. Osoba interpretująca wynik musi mieć wiedzę kliniczną o pacjentce, w szczególności zebrać

wywiad lekarski, przeprowadzić badanie przedmiotowe oraz znać wyniki wcześniej wykonanych badań, na przykład laboratoryjnych, obrazowych czy endoskopowych.

Cel

Założeniem niniejszego opracowania było stworzenie rekomendacji w zakresie stosowania badania urodynamicznego w diagnostyce pacjentek z dolegliwościami uroginekologicznymi po analizie piśmiennictwa i przy wykorzystaniu doświadczenia ekspertów oraz elementów codziennej praktyki.

Materiał i metody

Uwzględniając aktualne międzynarodowe zalecenia, dokonano przeglądu literatury obejmującej zagadnienia wykorzystania URD u kobiet w diagnostyce, kwalifikacji do leczenia oraz ocenie skuteczności leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM), zespołu pęcherza nadreaktywnego/nieneurogennej nadreaktywności wypieracza, zaburzeń mikcji, przeszkody podpęcherzowej. Każda rekomendacja została poddana ocenie pod względem jakości danych stanowiących jej podstawę, bilansu korzyści do ryzyka, możliwości realizacji zaleceń w warunkach polskich, zgodności opinii ekspertów. Propozycje zaleceń, dla których stwierdzono niepewność co do oceny ryzyka, rozbieżność wyników badań i opinii ekspertów, były odrzucane.

Analiza piśmiennictwa wraz z rekomendacjami

Badanie URD u pacjentek z WNM

Znaczenie URD w kwalifikacji do leczenia operacyjnego WNM zostało ocenione w badaniach klinicznych z randomizacją VALUE i VUSIS (I, II). W badaniach tych porównano efekty leczenia operacyjnego u pacjentek, u których wykonano URD przed zabiegiem, i u chorych operowanych bez URD [3–5]. Po opublikowaniu wyników tych badań liczba wykonywanych URD uległa zmniejszeniu. W badaniu randomizowanym VALUE nie wykazano wpływu URD na poprawę skuteczności leczenia operacyjnego prostego WNM (*uncomplicated stress urinary incontinence*), określanego według definicji AUGS (*American Urogynecologic Society*) i ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*). Efekty terapii były oceniane tylko za pomocą ankiet i próby kaszlowej. Operacje w większości były wykonywane przez lekarzy w trakcie szkolenia, nie przez ekspertów. Nie wskazano rodzajów wykonywanych operacji oraz sposobu, w jaki pacjentki były do nich kwalifikowane [3]. Randomizowane badanie VUSIS I, w którym wzięło udział jedynie 59 pacjentek, zakończyło się podobnymi wnioskami [4]. W badaniu VUSIS II, które objęło 109 pacjentek, nie wykazano zmniejszonej skuteczności implantacji taśm podcewkowych w grupie kobiet z WNM bez wcześniejszego URD [5]. Liczba pacjentek, które uczestniczyły w obu badaniach VUSIS, nie była duża. Występowały znaczne różnice pomiędzy ośrodkami w zakresie wskazań, planowania i techniki wykonywania poszczególnych operacji u poszczególnych pacjentek z WNM, dlatego wyniki dotyczące wpływu URD na uzyskiwane efekty mogły być zróżnicowane. Należy jednak podkreślić, że badanie VALUE dotyczyło jedynie kobiet z prostym WNM.

Badanie URD nie musi być przeprowadzane przed pierwotnym leczeniem operacyjnym prostego WNM w przypadku: potwierdzenia objawów WNM na podstawie wywiadu, dodatniego testu kaszlowego i prawidłowej ruchomości cewki moczowej, wykluczenia istotnego klinicznie obniżenia narządów płciowych podczas próby Valsalvy, nawracających infekcji dróg moczowych, zalegania moczu po mikcji [6–8]. Według kryteriów AUGS u pacjentek z prostym WNM odnotowuje się w wywiadzie niezależne od woli wycieki moczu przy wysiłku fizycznym i kaszlu. W tej grupie chorych nie stwierdza się: nawracających infekcji dróg moczowych, krwiomoczu, zaburzeń mikcji pod postacią niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, przewlekłego zalegania moczu, mikcji przerywanej, mikcji utrudnionej. Pacjentki te nie przeżyły operacji z powodu nietrzymania moczu lub zaburzeń statyki dna miednicy oraz nie mają chorób, które mogłyby wpłynąć na czynność dróg moczowych,

np. schorzeń układu nerwowego. W tej grupie chorych w badaniu przedmiotowym nie stwierdza się zalegania moczu po mikcji powyżej 100 ml ani zaburzeń statyki dna miednicy. Pacjentki te charakteryzują się również prawidłową ruchomością i brakiem zaburzeń czynnościowych cewki moczowej [6, 7, 9, 10].

Wśród kobiet z WNM formę prostą stwierdza się u 5–36% [11–14]. Do badania VALUE nie zostało zakwalifikowanych 66% pacjentek, gdyż nie spełniały kryteriów prostego WNM [3].

Dowiedziano, że URD wykonywane w grupie pacjentek z nietrzymaniem moczu, w szczególności ze złożonym WNM, pozwala zoptymalizować decyzję terapeutyczną [15–20]. W wieloośrodkowym badaniu, w którym wzięło udział 2053 kobiet, wykazano, że wykonanie URD prowadziło do zmiany rozpoznania typu nietrzymania moczu u 74,6% pacjentek ze złożonym WNM i u 40% pacjentek z prostym WNM [17]. Zmiana postępowania na podstawie URD nastąpiła w 62% przypadków, a rezygnacja z operacji taśmowej w 15% przypadków [17]. Nawet u 20% pacjentek z prostym WNM rozpoznanym na podstawie wywiadu stwierdza się cechy nadreaktywności wypieracza w URD [21] oraz cechy czynnościowej przeszkody podpęcherzowej [12, 18]. Występowanie zaburzeń w oddawaniu moczu wykazano u 10% kobiet z grupy pacjentek z prostym WNM [3]. Występowanie zaburzeń w oddawaniu moczu wiąże się z większym ryzykiem braku skuteczności operacji taśmowej [22].

Według autorów niniejszych rekomendacji nie ma konieczności wykonywania URD przed leczeniem operacyjnym pacjentek z prostym WNM, gdyż wynik badania nie ma wpływu na rodzaj wybranego zabiegu i prawdopodobieństwo wyleczenia WNM jest wysokie [23]. Jednocześnie dopuszczalne jest przeprowadzanie URD u wszystkich pacjentek przed leczeniem operacyjnym WNM [24, 25]. Decyzja o zleceniu URD pozostaje nadal subiektywna; może wynikać z doświadczenia lekarza lub ze względów formalno-prawnych. Dostępne dane, opublikowane w badaniach randomizowanych, dotyczące możliwości rezygnacji z URD przed planowaną operacją z powodu WNM odnoszą się jedynie do pacjentek z prostym WNM. Kobiety ze złożonym WNM mogą odnieść korzyść z wykonania URD przed zabiegiem, między innymi ze względu na ocenę ryzyka potencjalnego niepowodzenia standardowego leczenia operacyjnego [6, 15–18]. Korzyść z URD mogą odnieść również pacjentki z niepewnym typem nietrzymania moczu lub podejrzeniem nietrzymania moczu z przepełnienia [26].

W wielu ośrodkach uroginekologicznych podczas URD przeprowadza się diagnostykę niewydolności zwieracza wewnętrznego cewki moczowej (ISD, *intrinsic sphincter deficiency*). Nie ma wystandaryzowanych metod rozpoznawania ISD. Podczas cystometrii w czasie próby Val-

salvy ocenia się ciśnienie w pęcherzu moczowym, przy którym zaczyna się wypływanie moczu (VLPP, *Valsalva leak point pressure*). W trakcie profilometrii spoczynkowej sprawdza się wartość maksymalnego ciśnienia zamknięcia cewki (MUCP, *maximal urethral closure pressure*) [4, 27].

URD w rozpoznaniu i leczeniu zachowawczym zespołu pęcherza nadreaktywnego

Określenie zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB, *overactive bladder syndrom*) odnosi się do grupy objawów ze strony dolnych dróg moczowych, takich jak parcia naglące, częstomocz, nokturia i/lub nietrzymanie moczu z parcia. Zespół pęcherza nadreaktywnego nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej, nie jest wymieniany, a tym samym nie posiada kodu w międzynarodowych klasyfikacjach chorób. Mimo to termin ten jest powszechnie używany przez lekarzy w dokumentacji medycznej i w piśmiennictwie naukowym, zgodnie z definicją *International Continence Society* (ICS) [28], a także stanowi podstawę do uzyskania refundacji niektórych leków w Polsce. OAB sugeruje występowanie nadreaktywności wypieracza, choć nie jest z nim tożsamy. Schorzenie to rozpoznaje się po wykluczeniu między innymi: infekcji, kamicy i nowotworu w drogach moczowych, przeszkody podpęcherzowej, chorób układu nerwowego. Przeprowadzając diagnostykę z powodu parć naglących i częstomoczu, należy zebrać szczegółowy wywiad lekarski oraz wykonać badanie ogólne moczu [29, 30]. Do decyzji lekarza pozostawia się ocenę objętości moczu zalegającego, posiewu moczu, dziennika mikcji. W przeciwieństwie do niektórych opinii [29, 30] autorzy niniejszych rekomendacji uznają, że wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) wraz z jednoczesną oceną zalegania moczu po mikcji powinno być rozważane w ramach diagnostyki wstępnej w celu wykluczenia innych chorób jako podłoża objawów. Natomiast parametry ultrasonograficzne pęcherza, takie jak grubość ścian, nie są przydatne do rozpoznania nadreaktywności wypieracza [2]. Wskazana rekomendacja wynika między innymi z: 1) powszechnej dostępności aparatów USG w gabinetach ginekologicznych i urologicznych; 2) rosnącego z wiekiem ryzyka raka pęcherza moczowego (średnio 0,5%); 3) możliwości, że przyczyną wymienionych objawów jest kamica pęcherza moczowego; 4) braku inwazyjności diagnostyki USG [31, 32].

Rola URD w diagnostyce OAB jest ograniczona do postępowania specjalistycznego w wybranych, złożonych przypadkach. URD nie jest zalecane we wstępnej diagnostyce OAB [30] oraz kwalifikacji do leczenia farmakologicznego OAB z uwagi na niewystarczającą czułość i swoistość badania w odniesieniu do idiopatycznej nadreaktywności wypieracza. Tylko około połowa

pacjentek z nieneurogeną nadreaktywnością wypieracza wykrytą w URD odczuwa uciążliwe parcia naglące [33], a zarazem jedynie 50–60% kobiet z typowymi objawami OAB ma niekontrolowane skurcze wypieracza zarejestrowane w cystometrii fazy napełniania [34, 35]. Kolejnymi argumentami przeciw rutynowemu wykonywaniu URD u pacjentek z OAB są: niska powtarzalność i mała zgodność wyników między obserwatorami [36] oraz brak dowodów na zależność między obecnością lub nasileniem nadreaktywności wypieracza a efektami leczenia [19, 37].

Badanie urodynamiczne może odgrywać rolę po wyczerpaniu farmakologicznych opcji leczenia OAB, w przypadkach współistnienia OAB i innych objawów ze strony układu moczowego lub narządów miednicy mniejszej, między innymi: nietrzymania moczu, zaburzeń mikcji, zaburzeń statyki dna miednicy, bólu, oraz w sytuacji gdy wywiad lekarski pozostawia wątpliwości lub objawy nie są typowe. Nie jest jednak możliwe precyzyjne określenie okoliczności, kiedy to badanie jest niezbędne. Decyzja o zleceniu URD nadal często pozostaje subiektywna i może odzwierciedlać doświadczenie lekarza lub wynikać ze względów formalno-prawnych.

Rola URD przed inwazyjnym leczeniem OAB

URD przed zastosowaniem BTX

Ostryknięcie pęcherza moczowego toksyną botulinową (BTX, *botulinum toxin*) jest zarejestrowaną i uznaną za skuteczną terapią opornego na leczenie farmakologiczne OAB. Główne ryzyko związane z procedurą dotyczy zaburzeń mikcji, zatrzymania moczu z koniecznością samocewnikowania i zakażeń układu moczowego. Wszystkie te powikłania nie są częste ($\leq 5\%$) w grupie kobiet otrzymujących dawkę 100 j. onabotulinotoksyny A z powodu OAB [38]. Nie udowodniono, aby stwierdzenie w URD nadreaktywności wypieracza było związane z większą skutecznością tej terapii, a więc osoby z typowymi objawami OAB bez skurczów wypieracza w fazie napełniania mają taką samą szansę na odniesienie korzyści z BTX jak osoby z potwierdzoną nadreaktywnością [39]. Inne obserwacje urodynamiczne, jak niedoczynność wypieracza i obecność przeszkody podpęcherzowej, mogą zwiększać ryzyko zaburzeń mikcji po zabiegu [40], niemniej nie stanowi to przesłanki do rutynowego wykonywania URD przed zastosowaniem BTX, również w ramach aktualnych prób klinicznych [41]. Panel ekspertów włoskich uznał, że URD powinno być obowiązkowe w przypadku nadreaktywności o podłożu neurogenym lub w razie podejrzenia zaburzeń mikcji, natomiast w innych przypadkach badanie nie jest konieczne. Ta sama grupa zaleca wykonanie co najmniej pojedynczej uroflowmetrii z oceną objętości moczu zalegającego w celu wykluczenia zaburzeń mikcji

[42]. Autorzy niniejszych rekomendacji uznają, że wykonanie USG wraz z jednoczesną oceną zalegania moczu po mikcji powinno być rozważane w celu wykluczenia innych chorób jako podłoża objawów.

URD przed neuromodulacją krzyżową

Neuromodulacja krzyżowa stanowi inwazyjną metodę leczenia opornej nadreaktywności wypieracza, zaburzeń mikcji niezwiązanych z przeszkodą oraz terapii nietrzymania stolca. Ponadto jest wykorzystywana eksperymentalnie w leczeniu dysfunkcji neurogennych i zespołu bólowego miednicy. Jedyny test o potwierdzonej skuteczności, służący predykcji skuteczności terapii, wykonywany obowiązkowo przed ostateczną implantacją, to próbna stymulacja przezskórna. Nie potwierdzono zależności między nadreaktywnością wypieracza zarejestrowaną w URD a skutecznością neuromodulacji krzyżowej [43]. Mimo że w niektórych ośrodkach w procesie kwalifikacji wykonuje się URD, nie jest to postępowanie rutynowe. Nie wykazano, że zastosowanie URD w diagnostyce pacjentek z typowym, prostym, opornym na leczenie farmakologiczne OAB, poprawia wyniki leczenia [44]. Panel ekspertów ICS uznał jednocześnie w dokumencie standaryzacyjnym, że URD jest bardziej uzasadnione w kwalifikacji pacjentek z dysfunkcją neurogenną, współistniejącym WNM lub dysfunkcją mikcji oraz po wcześniejszych zabiegach wpływających na czynność dolnych dróg moczowych, np. po implantacjach taśm podcewkowych [45].

URD przed augmentacją pęcherza moczowego

Ileocystoplastyka i inne metody augmentacji pęcherza moczowego są niezwykle inwazyjnymi procedurami chirurgicznymi, obciążonymi ryzykiem poważnych powikłań. W leczeniu idiopatycznego pęcherza nadreaktywnego ich zastosowanie jest marginalne i ogranicza się do skrajnych postaci zmniejszonej pojemności i podatności pęcherza moczowego. Ze względu na możliwość poważnych powikłań chirurgicznych wynikających z otwarcia przewodu pokarmowego oraz włączenia błony śluzowej jelita w obręb dróg moczowych technika ta nie jest metodą z wyboru w opornym na leczenie OAB, mimo bardzo satysfakcjonujących wyników czynnościowych [46, 47]. URD jest niezbędnym badaniem w procesie kwalifikacji pacjentki do tej formy leczenia ze względu na konieczność potwierdzenia poważnej dysfunkcji pęcherza moczowego.

URD u pacjentek z przeszkodą podpęcherzową i zaburzeniami mikcji

Częstość zaburzeń mikcji wśród kobiet szacuje się na około 5%, jednak nawet w tej grupie tylko niewielki odsetek stanowią pacjentki, u których jest to objaw do-

minujący. Z kolei wśród pacjentek, u których wykonano URD, występowanie zaburzeń opróżniania pęcherza autorzy szacują na 6–30%, w zależności od przyjętych kryteriów. W wielu badaniach wykazano, że przeszkoda podpęcherzowa jest dodatkowym lub niespodziewanym objawem urodynamicznym u kobiet poddanych URD z powodów innych niż zaburzenia mikcji [2, 48, 49]. Nie określono ścisłych wskazań do URD w przypadku objawów przeszkodowych. Autorzy niniejszych rekomendacji zalecają, aby za kryterium wskazujące na dysfunkcję mikcji przyjąć objętość moczu zalegającego powyżej 100 ml w kilku pomiarach. Podczas nieinwazyjnej uroflowmetrii przy przeciętnej objętości mikcji 250–300 ml tempo przepływu maksymalnego < 1 ml/s mieści się poniżej 5. percentyla. Dlatego tę wartość autorzy niniejszych rekomendacji uznają za nieprawidłową. U pacjentek, u których po wykonaniu badania przedmiotowego i USG przyczyna przeszkody podpęcherzowej nie jest ewidentna, URD jest pomocne w potwierdzeniu lub wykluczeniu obecności przeszkody podpęcherzowej bądź niedoczynności wypieracza. URD nie pozwala jednak na określenie przyczyny przeszkody [2, 50, 51].

Niedoczynność wypieracza oznacza osłabienie siły i/lub czasu trwania skurczu, powodujące przedłużone opróżnianie się pęcherza lub niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza w normalnym czasie. Podobnie jak w przypadku oceny przeszkody podpęcherzowej, rozpoznanie niedoczynności wypieracza u kobiet nie zostało dotychczas wystandaryzowane. Do diagnostyki niedoczynności wypieracza można wykorzystać:

- badanie wideourodynamiczne;
- badanie ciśnieniowo-przepływowe;
- uroflowmetrię;
- stop-test (jest to modyfikacja badania ciśnieniowo-przepływowego, służąca do oceny siły skurczu wypieracza w warunkach skurczu izowolumetrycznego, tzn. przy cewce zamkniętej cewnikiem lub skurczem zwieraczy);
- próbę mikcji przy ciągłej okluzji cewki moczowej;
- parametr (*projected isovolumetric pressure*; PIP(1) = $p_{det(Q_{max}) + Q_{max}}$, przy czym p_{det} – ciśnienie wypieracza (*detrusor pressure*), Q_{max} – maksymalny przepływ cewkowy (*maximum flow rate*);
- bardzo niskie wartości ciśnienia wypieracza (np. < 10 cm H₂O) współistniejące z bardzo małym tempem przepływu cewkowego [2, 50, 51, 52].

Urodynamiczne rozpoznanie przeszkody podpęcherzowej i niedoczynności wypieracza u kobiet ma częściowo charakter obiektywny, a częściowo zależy od lekarza analizującego wyniki, szczególnie w przypadkach granicznych. Z tego powodu istotne znaczenie ma analizowanie wyników URD łącznie z badaniem klinicznym oraz badaniami obrazowymi [2, 53].

PODSUMOWANIE

Badanie urodynamiczne jest istotnym elementem diagnostyki uroginekologicznej. Wskazania do badania oraz zakres URD u konkretnej pacjentki są ustalane bardzo indywidualnie na podstawie wiedzy i doświadczenia specjalisty, występujących objawów i wskazań, wyników

badania dodatkowych, aktualnych rekomendacji i względów formalno-prawnych.

Wydając zalecenia dotyczące możliwych opcji postępowania terapeutycznego, PTGiP jednocześnie pragnie podkreślić potrzebę zindywidualizowanego podejścia zarówno do wykonywania URD, jak i do interpretowania jego wyników.

Abstract

Objectives: The aim was to present an interdisciplinary Guideline of the Urogynecology Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians (PSGO) for the use of urodynamics (UDS) in the diagnostic process of patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) based on the available literature, expert knowledge, and everyday practice.

Material and methods: A review of the literature concerning the use of UDS in women, including current international guidelines and earlier recommendations of the PSGO Urogynecology Section, was conducted.

Results: Urodynamic testing allows to make the urodynamic diagnosis which, nevertheless, remains to be the preliminary diagnosis. Medical history, physical examination, and detailed analysis of the previous test results (laboratory, imaging, endoscopic) need to be taken into consideration before making the final diagnosis. Urodynamic testing before surgical treatment of SUI is allowable, but the decision remains at the discretion of the physician. Urodynamic testing is not necessary before primary surgical treatment of uncomplicated SUI, but it has been demonstrated to optimize the therapeutic methods in complicated SUI. The significance of UDS in the diagnostic process of patients with overactive bladder symptoms, voiding dysfunction, and bladder outlet obstruction was discussed.

Conclusions: Urodynamic testing is a vital element of the urogynecological diagnostic process. The scope of UDS should reflect the individual needs and symptoms of each patient and be based on the current guidelines, expert knowledge and experience of the physician, indications, and eligibility, as well as additional test results of the affected patients. Due to formal and legal requirements, PSGO, in this Guideline, wishes to emphasize the need for an individualized approach to both, test performance and result interpretation.

Key words: urodynamics; stress urinary incontinence; overactive bladder; voiding dysfunction; bladder outlet obstruction; guidelines

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 34–41

Piśmiennictwo

1. Wlazlak E, Surkont G, Shek KaL, et al. Can we predict urinary stress incontinence by using demographic, clinical, imaging and urodynamic data? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 193: 114–117, doi: [10.1016/j.ejogrb.2015.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.07.012), indexed in Pubmed: [26291686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291686/).
2. Rosier P, Kuo H, Finazzi Ag, et al. Urodynamic Testing. *Incontinence.* 2017; 599–670.
3. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, et al. Urinary Incontinence Treatment Network. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med.* 2012; 366(21): 1987–1997, doi: [10.1056/NEJMoa1113595](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113595), indexed in Pubmed: [22551104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551104/).
4. van Leijzen SAL, Kluivers KB, Mol BWJ, et al. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. *Neuro-urolog Urodyn.* 2012; 31(7): 1118–1123, doi: [10.1002/nau.22230](https://doi.org/10.1002/nau.22230), indexed in Pubmed: [22488817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22488817/).
5. van Leijzen SA, Kluivers KB, Mol BW, et al. Dutch Urogynecology Consortium*. Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(5): 999–1008, doi: [10.1097/AOG.0b013e31828c68e3](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828c68e3), indexed in Pubmed: [23635736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635736/).
6. Croghan SM, Costigan G, O'Dwyer N, et al. Efficacy of urodynamic studies in predicting long-term outcomes of the transobturator tape: do they augment clinical assessment? *Cent European J Urol.* 2019; 72(4): 384–392, doi: [10.5173/cej.2019.1967](https://doi.org/10.5173/cej.2019.1967), indexed in Pubmed: [32015908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015908/).
7. American Urogynecologic Society and American College of Obstetricians and Gynecologists. Evaluation of uncomplicated stress urinary incontinence in women before surgical treatment. *Commit-*

- tee Opinion No. 603. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 1403–1407.
8. Nambiar AK, Lemack GE, Chapple CR, et al. European Association of Urology. The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 501–503, doi: [10.1016/j.eururo.2016.09.045](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.045), indexed in Pubmed: [27726965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726965/).
 9. Lemos N, Korte JE, Iskander M, et al. Center-by-center results of a multicenter prospective trial to determine the inter-observer correlation of the simplified POP-Q in describing pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012; 23(5): 579–584, doi: [10.1007/s00192-011-1593-y](https://doi.org/10.1007/s00192-011-1593-y), indexed in Pubmed: [22083515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22083515/).
 10. Wlazlak E, Kluz T, Kociszewski J, et al. The analysis of repeatability and reproducibility of bladder neck mobility measurements obtained during pelvic floor sonography performed introitally with 2D transvaginal probe. *Ginekol Pol.* 2017; 88(7): 360–365, doi: [10.5603/GPa.2017.0068](https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0068), indexed in Pubmed: [28819940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819940/).
 11. Wlazlak E, Kluz T, Surkont G, et al. Urethral funneling visualized during pelvic floor sonography - analysis of occurrence among urogynecological patients. *Ginekol Pol.* 2018; 89(2): 55–61, doi: [10.5603/GPa.2018.0010](https://doi.org/10.5603/GPa.2018.0010), indexed in Pubmed: [29512808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512808/).
 12. Agur W, Housami F, Drake M, et al. Could the National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines on urodynamics in urinary incontinence put some women at risk of a bad outcome from stress incontinence surgery? *BJU Int.* 2009; 103(5): 635–639, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08121.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08121.x), indexed in Pubmed: [19021606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021606/).
 13. Finazzi-Agro E, Gammie A, Kessler TM, et al. Urodynamics useless in female stress urinary incontinence? Time for some sense. A European Expert Consensus. *Eur Urol Focus.* 2020; 6(1): 137–145, doi: [10.1016/j.euf.2018.07.031](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.031), indexed in Pubmed: [30061075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30061075/).
 14. Surkont G, Wlazlak E, Suzin J. Long-term risk of complications after mid-urethral sling IVS implantation. *Ann Agric Environ Med.* 2015; 22(1): 163–166, doi: [10.5604/12321966.1141388](https://doi.org/10.5604/12321966.1141388), indexed in Pubmed: [25780848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780848/).
 15. Surkont G, Wlazlak E, Petri E, et al. Standardized modified colposuspension—mid-term results of prospective studies in one centre. *Ann Agric Environ Med.* 2015; 22(2): 293–296, doi: [10.5604/12321966.1152082](https://doi.org/10.5604/12321966.1152082), indexed in Pubmed: [26094526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094526/).
 16. Agarwal A, Rathi S, Patnaik P, et al. Does preoperative urodynamic testing improve surgical outcomes in patients undergoing the transobturator tape procedure for stress urinary incontinence? A prospective randomized trial. *Korean J Urol.* 2014; 55(12): 821–827, doi: [10.4111/kju.2014.55.12.821](https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.12.821), indexed in Pubmed: [25512817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512817/).
 17. Digesu GA, Hendricken C, Fernando R, et al. Do women with pure stress urinary incontinence need urodynamics? *Urology.* 2009; 74(2): 278–281, doi: [10.1016/j.urology.2009.01.089](https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.01.089), indexed in Pubmed: [19515404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515404/).
 18. Serati M, Topazio L, Bogani G, et al. Urodynamics useless before surgery for female stress urinary incontinence: Are you sure? Results from a multicenter single nation database. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(7): 809–812, doi: [10.1002/nau.22804](https://doi.org/10.1002/nau.22804), indexed in Pubmed: [26061435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061435/).
 19. Topazio L, Frey J, Iacovelli V, et al. Prevalence of „complicated” stress urinary incontinence in female patients: can urodynamics provide more information in such patients? *Int Urogynecol J.* 2015; 26(9): 1333–1339, doi: [10.1007/s00192-015-2691-z](https://doi.org/10.1007/s00192-015-2691-z), indexed in Pubmed: [25925485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925485/).
 20. Verghese TS, Middleton LJ, Daniels JP, et al. The impact of urodynamics on treatment and outcomes in women with an overactive bladder: a longitudinal prospective follow-up study. *Int Urogynecol J.* 2018; 29(4): 513–519, doi: [10.1007/s00192-017-3414-4](https://doi.org/10.1007/s00192-017-3414-4), indexed in Pubmed: [28721482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721482/).
 21. Surkont G, Wlazlak E, Dunicz-Sokolowska A, et al. The efficacy of SUI treatment with Burch colposuspension evaluated with use of ITT analysis. *Ginekol Pol.* 2007; 78(5): 378–380, indexed in Pubmed: [17867329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17867329/).
 22. Serati M, Cattoni E, Siesto G, et al. Urodynamic evaluation: can it prevent the need for surgical intervention in women with apparent pure stress urinary incontinence? *BJU Int.* 2013; 112(4): E344–E350, doi: [10.1111/bju.12007](https://doi.org/10.1111/bju.12007), indexed in Pubmed: [23421421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23421421/).
 23. Lose G, Klarskov N. Preoperative voiding dysfunction is a risk factor for operative failure according to the VALUE study! *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1): 128, doi: [10.1016/j.ajog.2016.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.024), indexed in Pubmed: [27001217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001217/).
 24. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (NG123) Published Date: 02 April 2019, Last updated: 24 June 2019.
 25. Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Members of Committees, Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 213–240, doi: [10.1002/nau.20870](https://doi.org/10.1002/nau.20870), indexed in Pubmed: [20025020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025020/).
 26. Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, et al. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19(1): 5–33, doi: [10.1007/s00192-007-0495-5](https://doi.org/10.1007/s00192-007-0495-5), indexed in Pubmed: [18026681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18026681/).
 27. Wlazlak E, Viereck V, Kociszewski J, et al. Role of intrinsic sphincter deficiency with and without urethral hypomobility on the outcome of tape insertion. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36(7): 1910–1916, doi: [10.1002/nau.23211](https://doi.org/10.1002/nau.23211), indexed in Pubmed: [28139863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139863/).
 28. www.ics.org/committees/standardisation/terminologydiscussions/overactivebladder (29.04.2020).
 29. uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/ (29.04.2020).
 30. Gormley EA, L. D. (2020, 04 28). Diagnosis and Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder (OAB) in Adults: an AUA/SUFU Guideline (2019). [https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-\(oab\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-(oab)-guideline) (28.04.2020).
 31. Zhou J, Kelsey KT, Smith S, et al. Lower urinary tract symptoms and risk of bladder cancer in men: results from the health professionals follow-up study. *Urology.* 2015; 85(6): 1312–1318, doi: [10.1016/j.urology.2015.02.024](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.02.024), indexed in Pubmed: [25863833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863833/).

32. Patel NS, Blick C, Kumar PVS, et al. The diagnostic value of abdominal ultrasound, urine cytology and prostate-specific antigen testing in the lower urinary tract symptoms clinic. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(12): 1734–1738, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02138.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02138.x), indexed in Pubmed: [19930334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19930334/).
33. Wyndaele JJ, Van Meel TD, De Wachter S. Detrusor overactivity. Does it represent a difference if patients feel the involuntary contractions? *J Urol.* 2004; 172(5 Pt 1): 1915–1918, doi: [10.1097/01.ju.0000142429.59753.5c](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000142429.59753.5c), indexed in Pubmed: [15540754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540754/).
34. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab R, et al. Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms. *Int Neurourol J.* 2011; 15(1): 48–54, doi: [10.5213/inj.2011.15.1.48](https://doi.org/10.5213/inj.2011.15.1.48), indexed in Pubmed: [21468287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21468287/).
35. Michel MC, Chapple CR. Basic mechanisms of urgency: roles and benefits of pharmacotherapy. *World J Urol.* 2009; 27(6): 705–709, doi: [10.1007/s00345-009-0446-5](https://doi.org/10.1007/s00345-009-0446-5), indexed in Pubmed: [19588154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588154/).
36. Homma Y, Kondo Y, Takahashi S, et al. Reproducibility of cystometry in overactive detrusor. *Eur Urol.* 2000; 38(6): 681–685, doi: [10.1159/000020362](https://doi.org/10.1159/000020362), indexed in Pubmed: [11111184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11111184/).
37. Malone-Lee JG, Al-Buheissi S. Does urodynamic verification of overactive bladder determine treatment success? Results from a randomized placebo-controlled study. *BJU Int.* 2009; 103(7): 931–937, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.08361.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08361.x), indexed in Pubmed: [19281469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281469/).
38. Abrar M, Stroman L, Malde S, et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder. *Urology.* 2020; 135: 32–37, doi: [10.1016/j.urology.2019.08.054](https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.08.054), indexed in Pubmed: [31626856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31626856/).
39. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, et al. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30(4): 556–562, doi: [10.1002/nau.21021](https://doi.org/10.1002/nau.21021), indexed in Pubmed: [21351127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351127/).
40. Sahai A, Sangster P, Kalsi V, et al. Assessment of urodynamic and detrusor contractility variables in patients with overactive bladder syndrome treated with botulinum toxin-A: is incomplete bladder emptying predictable? *BJU Int.* 2009; 103(5): 630–634, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08076.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08076.x), indexed in Pubmed: [18990156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990156/).
41. Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T, et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol.* 2020; 27(3): 227–234, doi: [10.1111/iju.14176](https://doi.org/10.1111/iju.14176), indexed in Pubmed: [31957922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957922/).
42. Giannantoni A, Carbone A, Carone R, et al. Real-life clinical practice of onabotulinum toxin A intravesical injections for overactive bladder wet: an Italian consensus statement. *World J Urol.* 2017; 35(2): 299–306, doi: [10.1007/s00345-016-1847-x](https://doi.org/10.1007/s00345-016-1847-x), indexed in Pubmed: [27229889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27229889/).
43. Drossaerts J, Rademakers K, van Koeveeringe G, et al. The value of urodynamic tools to guide patient selection in sacral neuromodulation. *World J Urol.* 2015; 33(11): 1889–1895, doi: [10.1007/s00345-015-1479-6](https://doi.org/10.1007/s00345-015-1479-6), indexed in Pubmed: [25680936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680936/).
44. Nobrega RP, Solomon E, Jenks J, et al. Predicting a successful outcome in sacral neuromodulation testing: Are urodynamic parameters prognostic? *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(3): 1007–1010, doi: [10.1002/nau.23383](https://doi.org/10.1002/nau.23383), indexed in Pubmed: [29508446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508446/).
45. Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, et al. International continence society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(5): 1821–1822, doi: [10.1002/nau.23596](https://doi.org/10.1002/nau.23596), indexed in Pubmed: [29641843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641843/).
46. El-Azab AS, Moeen AM. The satisfaction of patients with refractory idiopathic overactive bladder with onabotulinumtoxinA and augmentation cystoplasty. *Arab J Urol.* 2013; 11(4): 344–349, doi: [10.1016/j.aju.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.07.003), indexed in Pubmed: [26558103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558103/).
47. Shreck E, Gioia K, Lucioni A. Indications for augmentation cystoplasty in the era of nnabotulinumtoxin A. *Curr Urol Rep.* 2016; 17(4): 27, doi: [10.1007/s11934-016-0585-3](https://doi.org/10.1007/s11934-016-0585-3), indexed in Pubmed: [26902621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902621/).
48. Malde S, Solomon E, Spilotos M, et al. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019; 11(1): 72–77, doi: [10.1111/luts.12196](https://doi.org/10.1111/luts.12196), indexed in Pubmed: [28990728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990728/).
49. Kluz T, Wiaźlak E, Surkont G. Transvaginal six-arm mesh OPUR in women with apical pelvic organ prolapse - analysis of short-term results, pelvic floor ultrasound evaluation. *Ginekol Pol.* 2017; 88(6): 302–306, doi: [10.5603/GPa.2017.0057](https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0057), indexed in Pubmed: [28727128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727128/).
50. Solomon E, Yasmin H, Duffy M, et al. Developing and validating a new nomogram for diagnosing bladder outlet obstruction in women. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(1): 368–378, doi: [10.1002/nau.23307](https://doi.org/10.1002/nau.23307), indexed in Pubmed: [28666055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666055/).
51. Dybowski B, Bres-Niewada E, Radziszewski P. Pressure-flow nomogram for women with lower urinary tract symptoms. *Arch Med Sci.* 2014; 10(4): 752–756, doi: [10.5114/aoms.2014.44867](https://doi.org/10.5114/aoms.2014.44867), indexed in Pubmed: [25276161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25276161/).
52. Tan TL, Bergmann MA, Griffiths D, et al. Which stop test is best? Measuring detrusor contractility in older females. *J Urol.* 2003; 169(3): 1023–1027, doi: [10.1097/01.ju.0000043810.43273.d7](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000043810.43273.d7), indexed in Pubmed: [12576837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576837/).
53. Rademakers K, Apostolidis A, Constantinou C, et al. Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. *ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn.* 2016; 35(2): 307–311, doi: [10.1002/nau.22776](https://doi.org/10.1002/nau.22776), indexed in Pubmed: [26872573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872573/).

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 Grzybowska¹, Tomasz Rechberger², Andrzej Wróbel²,
Włodzimierz Baranowski³, Klaudia Stangel-Wójcikiewicz⁴, Artur Rogowski^{5, 6, 7},
Tomasz Kluz⁸, Elżbieta Narojczyk-Świeściak⁹, Edyta Wlazlak¹⁰,
Bartłomiej Burzyński¹¹, Grzegorz Surkont¹⁰

¹Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

³Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁴Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Ginekologii i Onkologii, Kraków

⁵Oddział Ginekologii, Szpital Specjalistyczny „Inflancka”, Warszawa

⁶Wydział Medyczny, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa

⁷Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

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

⁹II Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Szpital Bielański, Warszawa

¹⁰Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

¹¹Katedra 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:

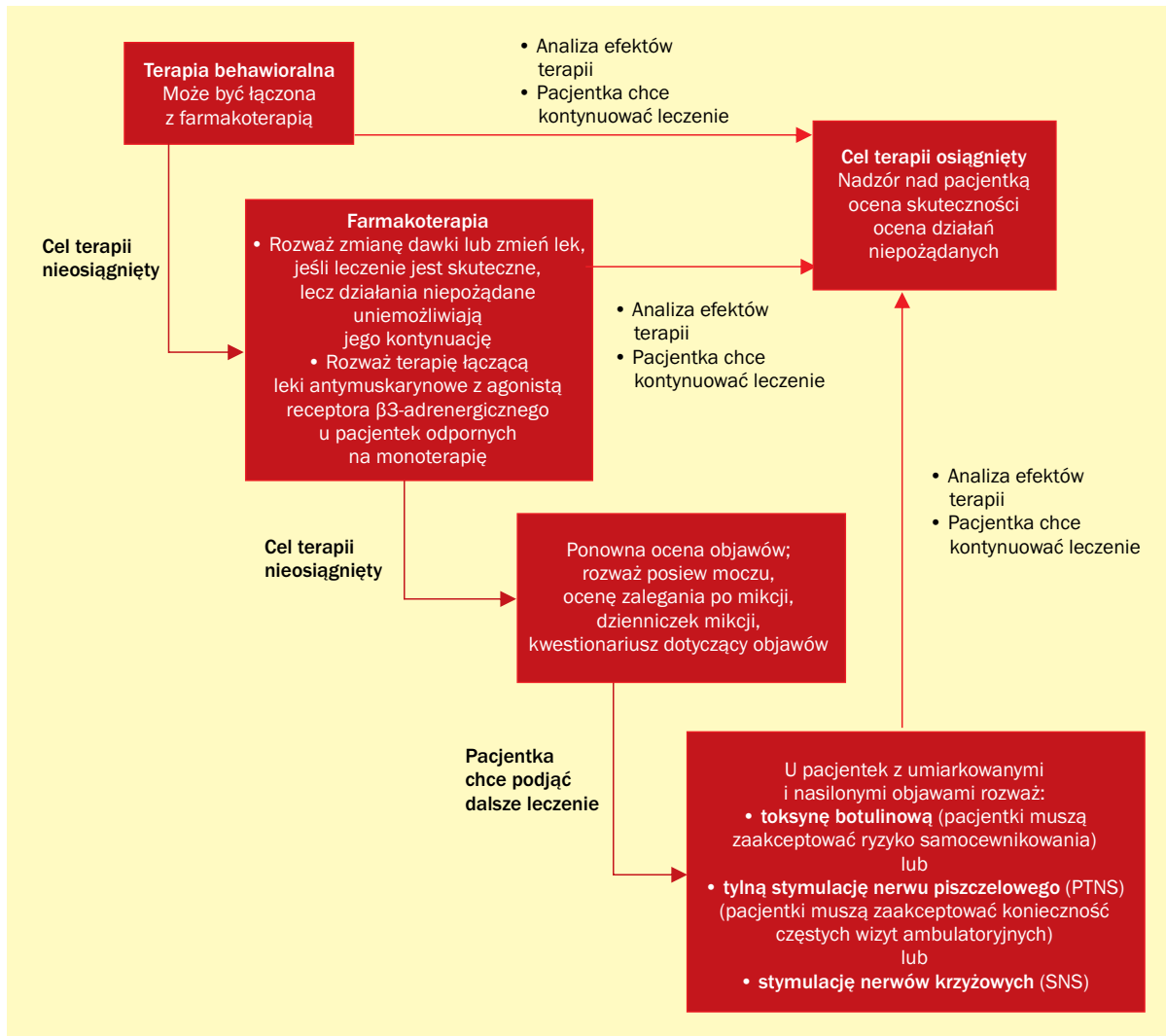
- działania poprawiające funkcjonowanie pęcherza moczowego, czyli zaplanowane mikcje w ustalonych odstępach czasowych oraz trening pęcherza moczowego pozwalający na stopniowe zwiększanie odstępów pomiędzy mikcjami;
- kontrolę ilości przyjmowanych płynów oraz zmniejszenie spożywania kofeiny;
- modyfikacje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

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 nadreaktywnego (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 β 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 β 3-adrenergicznego.
4. U pacjentów opornych na monoterapię lekami antymuskarynowymi lub agonistami receptora β 3-adrenergicznego można rozważyć terapię skojarzoną (opierającą się na połączeniu leków antymuskarynowych i agonisty receptora β 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 β 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 manipulację 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 trzymanie 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 β 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 poddawanych 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/m²) 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 β 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 tolterodyny 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
Leki antymuskarynowe				
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
Agonista receptora β3-adrenergicznego				
Mirabegron	50 godz.	Agonista receptora β3-adrenergicznego	50 mg	A
Inne				
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 antycholinergicznych. 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 niezmiennionej. 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 β 3-adrenergicznego. W fazie gromadzenia moczu dominuje układ współczulny, a receptory β -adrenergiczne obecne w pęcherzu moczowym powodują relaksację wypieracza i sprzyjają gromadzeniu moczu. Występują trzy podtypy receptorów β : β 1, β 2, β 3. W pęcherzu moczowym 97% receptorów β -adrenergicznych to receptory β 3 [31]. Stymulacja receptora β 3-adrenergicznego powoduje zwiększoną

pojemność pęcherza moczowego bez zmiany ciśnienia mikcji i objętości zalegającej. W konsekwencji agonista β 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 α -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 μ g liofilizatu desmopresyny podjęzykowo godzinę przed snem (dla mężczyzn 50 μ 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 μ 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 częstotliwości, 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
Leki psychotropowe (N)	
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
Leki działające na układ pokarmowy i metabolizm (A)	
Domperidon	1
Hioscyna	2
Loperamid	1
Ranitydyna	1
Leki działające na układ oddechowy i przeciwalergiczne (R)	
Cetyryzyna	1
Feksofenadyna	1
Kodeina	1
Loratadyna	1
Teofilina	1
Leki działające na układ mięśniowo-szkieletowy (M)	
Baklofen	1
Tyzanidyna	2
Leki działające na układ moczowo-płciowy (G)	
Daryfenacyna	2
Oksybutynina	2
Tolterodyna	2
Leki działające na układ sercowo-naczyniowy (C)	
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*) ≥ 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 o $2,0 \pm 2,2$ 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, śródmiaższowego 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. Amarengo G, Sutory M, Zachoal 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, Amarengo 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. Martín-García 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, Bańcerowska-Górska M, et al. The influence of nebivolol on the activity of BRL 37344 - the β 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/).

Odbudowa prawidłowej flory bakteryjnej po leczeniu infekcji pochwy

The restoration of bacterial microbiota after treatment for vaginal infections

Agata Karowicz-Bilińska

Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Prawidłowa flora wydzieliny pochwowej może być zaburzona przez różnego rodzaju zakażenia bakteryjne i grzybicze. Prowadzi to do zmiany pH pochwy oraz często do bardzo uciążliwych objawów. Zastosowanie leczenia antybakteryjnego czy przeciwgrzybiczego miejscowo lub ogólnoustrojowo nie zawsze okazuje się w pełni skuteczne, gdyż nie zapewnia przywrócenia prawidłowej flory bakteryjnej. Po zaprzestaniu leczenia, pomimo usunięcia patogenu, na skutek braku pałeczek kwasu mlekowego może dojść do ułatwionej kolonizacji pochwy innymi drobnoustrojami. Celem leczenia zakażeń pochwy powinno być nie tylko usunięcie patogenu, ale również wprowadzenie bakterii tworzących barierę dla innych mogących kolonizować pochwę drobnoustrojów. Szczególnie podatne na ponowne zaburzenie flory pochwy są pacjentki w czasie laktacji, leczone antyestrogenami i w okresie okołomenopauzalnym. Uzyskanie trwałego efektu leczniczego wydaje się łatwiej osiągalne przy uzupełnieniu leczenia antybakteryjnego czy przeciwgrzybiczego za pomocą probiotyków w połączeniu z estrogenami, co ułatwia uzyskanie regeneracji i odbudowy nabłonka pochwy.

Słowa kluczowe: flora bakteryjna pochwy; zakażenia; probiotyki; estrogenoterapia

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 61–66

Ekosystem pochwy

Flora bakteryjna pochwy jest złożona z różnorodnych kolonii bakteryjnych zarówno tlenowych, jak i beztlenowych. Można w niej znaleźć również nieliczne komórki grzybów. Zachowanie równowagi pomiędzy poszczególnymi szczepami bakteryjnymi i grzybami decyduje o utrzymaniu prawidłowego, kwaśnego odczynu wydzieliny pochwowej. Do zachwiania równowagi tego ekosystemu dochodzi w sytuacji zmniejszenia liczebności kolonii bakterii z rodzaju *Lactobacillus*.

Bakterie *Lactobacillus* zostały po raz pierwszy opisane w literaturze w 1901 roku. Do niedawna do rodzaju *Lactobacilles* zaliczano ponad 250 różnych szczepów. Na podstawie badania sekwencji genowej ustalono jednak w 2019 roku, że do tej grupy dotychczasowo włączano

również takie bakterie, jak na przykład *Paralactobacillus*, *Frutobacillus* i wiele innych, co skutkowało znaczną heterogennością grupy.

W 2020 roku dokonano nowego podziału taksonomicznego, według którego do grupy *Lactobacillus* zalicza się obecnie jedynie 38 szczepów bakteryjnych. Pozostałe szczepy uzyskały zaś nowe nazwy taksonomiczne [1].

Najczęściej izolowane z wydzieliny pochwowej są szczepy: *Lactobacillus casei*, *L. jenseni*, *L. crispatus*, *L. fornicis*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. gasseri* i *L. acidophilus*. Zdolność do wytwarzania kwasu mlekowego posiadają również bakterie należące do innych szczepów, na przykład *Leptotrichia* czy *Megasphaera*. Utrzymanie równowagi między bakteriami posiadającymi zdolność do produkcji kwasu mlekowego a pozostałymi składowymi flory bakteryjnej pochwy jest czynnikiem

decydującym o prawidłowym stanie nabłonka pochwy i braku dolegliwości u pacjentki. Mikrobiom pochwy jest ważnym czynnikiem wpływającym na prawidłowe funkcjonowanie nabłonka pochwy. Zachwianie równowagi w zakresie mikrobiomu może prowadzić do uszkodzenia nabłonka pochwy i jego dysfunkcji. Prawidłowa funkcja nabłonka pochwy zbudowanego z komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nierogowaciejącego złożonego z warstw: podstawnej, parabazalnej, pośredniej i powierzchniowej warunkuje elastyczność i prawidłowe nawilżenie pochwy. Na te funkcje znaczący wpływ ma również status hormonalny kobiety [2].

Rola bakterii z rodzaju *Lactobacillus*

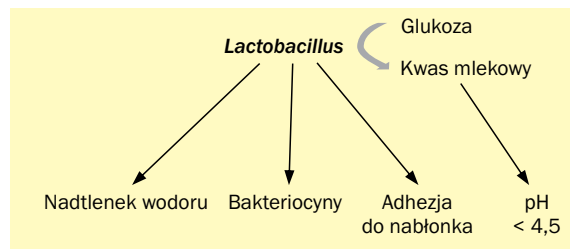
Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* nie tylko mają zdolność do wytwarzania wielu aktywnych biologicznych substancji o działaniu antybakteryjnym, ale również współzawodniczą o miejsce przylegania do nabłonka z patogenami. Wykazano również, że wpływają one na mechanizmy odporności miejscowej w zakresie nabłonka pochwy.

Jedną z substancji wytwarzanych przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, pomagających utrzymać prawidłowy ekosystem pochwy przez hamowanie namnażania się innych bakterii, jest nadtlenek wodoru. Nie wszystkie bakterie z tej grupy posiadają jednak taką zdolność, a wśród tych, które wytwarzają nadtlenek wodoru, możliwości jego produkcji są zróżnicowane. Za zdolne do wytwarzania istotnych z klinicznego punktu widzenia stężeń nadtlenu wodoru uważa się między innymi szczepy *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus inners*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus jensenii* i *Lactobacillus lactis* [2].

Antybakteryjne działanie nadtlenu wodoru zależy od jego stężenia w środowisku, stężenia jonów wodorowych oraz zdolności innych bakterii do wytwarzania enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydazy, katalaza czy dysmutaza ponadtlenkowa. Działanie prooksydacyjne nadtlenu wodoru, będącego bardzo silnym oksydantem, powoduje uszkodzenie ściany komórkowej bakterii na skutek zaburzenia przepływu jonów po wysyceniu wiązań podwójnych.

Innym mechanizmem obronnym jest produkcja kwasu mlekowego należącego do grupy kwasów organicznych. Dzięki produkcji kwasu mlekowego bakterie z rodzaju *Lactobacillus* utrzymują pH wydzieliny pochwy poniżej 4,5. Utrudnia to namnażanie się i metabolizm bakterii patogennych [3], takich jak na przykład *Escherichia coli* czy *Gardnerella vaginalis*, które są częstą przyczyną dolegliwości u pacjentek.

Grupą substancji produkowanych przez bakterie *Lactobacillus* są bakteriocyny i substancje bakteriocynopodobne działające antybakteryjnie. Mają one budowę



Rycina 1. Mechanizm działania bakterii *Lactobacillus* sp.

peptydową i są wydzielane zewnątrzkomórkowo. Wśród bakteriocyn można wymienić defensyny, magaininy i cecropiny, które posiadają niską masę cząsteczkową, są termostabilne i mają charakter hydrofobowy.

Działanie bakteriobójcze czy bakteriostatyczne bakteriocyn zależy od rodzaju bakterii, na które mają wpływ. Dla prawidłowej funkcji bakteriocyn konieczne jest uzyskanie kwaśnego pH, a także skuteczne współzawodnictwo bakterii *Lactobacillus* spp. z innymi bakteriami [4]. *Lactobacillus acidophilus* KS 400 wytwarza bakteriocynę o właściwościach antybakteryjnych w odniesieniu do patogenów kolonizujących układ moczowo-płciowy. W badaniach Gaspar i wsp. [5] wykazano również hamujący wpływ bakteriocyn wytwarzanych przez *Lactobacillus* KS400 na *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae* i *Pseudomonas aeruginosa* [5] (ryc. 1).

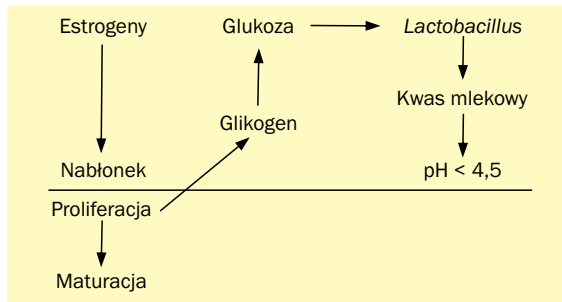
Rola estrogenów

Obecność estrogenów w organizmie kobiety wpływa na wiele jego funkcji i ma różne punkty uchwytu. Znacząca jest ich rola w funkcjonowaniu narządu rodowego, utrzymaniu prawidłowej funkcji pochwy oraz fizjologicznej flory bakteryjnej zawierającej pałeczki kwasu mlekowego.

Obniżenie stężenia estrogenów obserwuje się w okresie okołomenopauzalnym, w postmenopauzie, przedwczesnym wygaśnięciu czynności jajników (POI, *premature ovarian insufficiency*), uszkodzeniu funkcji jajników na skutek leczenia onkologicznego oraz podczas laktacji. Nikotynizm jest również istotnym czynnikiem prowadzącym do hipiestrogenizmu [6].

Estrogeny wpływają między innymi na utrzymanie prawidłowego napięcia mięśniowego zarówno mięśni gładkich, jak i poprzecznie prążkowanych, co tłumaczy ich rolę w utrzymaniu prawidłowej statyki mięśni dna miednicy. Wpływa również na syntezę kolagenu III i jego funkcję poprzez zwiększenie jego wytrzymałości tworzeniem wiązań między włóknami [7].

Obniżenie obwodowego stężenia estrogenów, bez względu na jego przyczynę, powoduje zmiany w nabłonku pochwy nasilające się wraz z czasem trwania tego niedoboru. Powoduje ścieńczenie nabłonka, zmniejszenie elastyczności, suchość, zmniejszenie stężenia glikogenu



Rycina 2. Produkcja kwasu mlekowego

w wydzielinie pochwowej, zwiększenie podatności na zakażenia poprzez dysfunkcję dotychczasowej bariery ochronnej przez zanik flory fizjologicznej złożonej głównie z bakterii z rodzaju *Lactobacillus*.

Zwiększenie możliwości wnikania bakterii patogennych powoduje również zanikowe zapalenie pochwy obecnie nazywane przez Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (NAMS, *North American Menopause Society*) urogenitalnym zespołem menopauzalnym (GSM, *genitourinary syndrome of menopause*) [6].

Do pobudzenia proliferacji komórek nabłonka pochwy czy endometrium konieczne jest związanie się receptorów estrogenowych z krążącymi estrogenami. Stwierdzono znacząco większą wrażliwość receptorową nabłonka pochwy w porównaniu z endometrium, co skutkuje reakcją nabłonka pochwy wobec znacznie niższych stężeń estrogenów niż te, które mogą mieć wpływ na proliferację w zakresie endometrium.

Wzrost stężenia estrogenów powoduje wzrost indeksu dojrzałości komórek nabłonka – zwiększenie maturacji, a także przyspieszenie podziałów komórkowych, czego efektem jest poprawa składu flory bakteryjnej i funkcji pochwy. Proliferacja komórek nabłonka zwiększa produkcję glikogenu, który stanowi niezbędny składnik dla metabolizmu pałeczek kwasu mlekowego. Obecność glikogenu zapewnia prawidłowy metabolizm w komórkach bakterii *Lactobacillus*, pozwalając na produkcję kwasu mlekowego obniżającego pH pochwy [7] (ryc. 2).

Zastosowanie probiotyków dopochwowych

W sytuacjach, które doprowadziły do ograniczenia lub zaniku prawidłowej flory bakteryjnej pochwy, jej samoistny powrót nawet pomimo ustania działania niekorzystnych czynników może trwać długo lub wcale się nie powieść. W takich sytuacjach rekomenduje się zastosowanie kolonizacji pochwy pałeczkami kwasu mlekowego za pomocą zawierających je preparatów probiotycznych. Podobnie proponuje się włączenie probiotyków w celu profilaktyki mogących wystąpić zaburzeń mikroflory pochwy.

Probiotyki mogą być stosowane właściwie we wszystkich zaburzeniach ekosystemu pochwy. Należą do nich zakażenia bakteryjne i grzybicze pochwy, szczególnie *bacterial vaginosis* (BV) – zarówno objawowa, jak i bezobjawowa.

Probiotyki dopochwowe zalecane są również w profilaktyce. Do tej grupy wskazań należy zapobieganie BV i innym zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym u kobiet w ciąży, po menopauzie, podczas połogu i karmienia piersią, w stanach osłabionej odporności immunologicznej, u chorych na cukrzycę, niedokrwistość, zaburzenia żywienia (głównie w zakresie niedoboru witamin), podczas i po układowym leczeniu onkologicznym.

Probiotyki są również rekomendowane w profilaktyce zakażeń układu moczowego, w przygotowaniu do operacji uroginekologicznych i plastycznych krocza oraz pochwy, a także w okresie pooperacyjnym, przed inwazyjnymi badaniami diagnostycznymi, jak również podczas terapii hormonalnej w postaci tak zwanych *mini pills* zawierających jedynie gestageny.

Przebyta terapia w przebiegu leczenia zarówno zakażeń bakteryjnych, jak i grzybiczych powoduje bezpośrednio po zakończeniu leczenia zanik flory bakteryjnej pochwy, która w krótkim okresie po zakończeniu terapii może być zastąpiona przez kolonizujące pochwę drobnoustroje pochodzące ze skóry czy dolnej części przewodu pokarmowego. Taka sytuacja prowadzi do ponownego zasiedlenia pochwy patogenami, pojawienia się dolegliwości i nieprawidłowej wydzieliny z pochwy. U takich pacjentek kolejne posiewy mogą prezentować za każdym razem odmienne szczepy bakterii. Aby zapobiec takiej sytuacji, należy wprowadzić fizjologiczną florę bakteryjną za pomocą preparatów dopochwowych zawierających kultury bakterii z rodzaju *Lactobacillus* [8].

Estrogenoterapia miejscowa

Estrogenoterapia miejscowa jest najczęściej prowadzona jako profilaktyka atrofi urogenitalnej u pacjentek w okresie okołomenopauzalnym i w postmenopauzie. Fizjologiczny znaczny niedobór estrogenów produkowanych przez jajniki na tym etapie życia powoduje różne objawy, często zmuszające pacjentki do przyjmowania doustnej terapii hormonalnej. U pozostałych bezobjawowych kobiet znaczny niedobór estrogenów może powodować nieodwracalne zmiany zaburzające nie tylko funkcję nabłonka pochwy czy szyjki macicy, ale również powodować zaburzenia statyki narządu rodowego i dysfunkcję mięśni dna miednicy. Średnie wartości stężenia estrogenów we krwi u kobiet w wieku rozrodczym wahają się od 40 do 400 pg/ml. Znaczny spadek do wartości poniżej 20 pg/ml jest obserwowany u kobiet w okresie pomenopauzalnym [8].

Zastosowanie estrogenów ogólnoustrojowo może się wiązać ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi czy z nadmierną skłonnością do wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego. Zarówno stosowana doustnie dawka, rodzaj estrogenu oraz czas stosowania ma znaczenie w ocenie ryzyka zdrowotnego związanego z terapią.

Estrogeny wytwarzane w organizmie kobiety różnią się aktywnością biologiczną. Wśród nich estriol ma najłagodniejsze działanie estrogenne w porównaniu z estronem i estradiolem. Estriol jest końcowym metabolitem zarówno estradiolu, jak i estronu. Uważa się, że aktywność biologiczna estriolu jest ona co najmniej 10 razy mniejsza niż estradiolu. Również powinowactwo estradiolu do receptorów estrogenowych jest co najmniej trzykrotnie niższe niż estriolu. Estradiol jest więc w znaczeniu ogólnoustrojowym mniej aktywny biologicznie, co wydaje się również zwiększać bezpieczeństwo jego zastosowania.

Estriol jest również końcowym, nieodwracalnym etapem przemian pozostałych estrogenów i w związku z tym wzrost jego stężenia we krwi nie niesie ze sobą ryzyka wzrostu stężenia estronu, co wpływa na jego wysokie bezpieczeństwo. Jest wydalany przez nerki w postaci nieaktywnej biologicznie postaci siarczanów lub glukuronianów [9].

Podczas ciąży produkowane są wielokrotnie wyższe ilości estriolu pochodzącego z syntezy łożyskowej, które również nie powodują niekorzystnych zmian w ustroju. Podawanie estriolu dopochwowo powoduje jego wchłanianie do krwiobiegu w niewielkim odsetku w porównaniu z zastosowaną dawką, co również zwiększa bezpieczeństwo jego stosowania.

Powszechnie stosowaną obecnie dawką estriolu w preparatach dopochwowych dostępnych na polskim rynku farmaceutycznym jest 0,5 mg w gałce, tabletki lub dawce kremu w aplikatorze. W leczeniu zmian zanikowych w pochwie zaleca się stosowanie takiej dawki codziennie przez 3 tygodnie.

W preparacie zawierającym estriol i kultury bakterii kwasu mlekowego dawka estriolu jest niższa i wynosi 0,03 mg na dawkę dopochwową w formie tabletki. Wyniki badań klinicznych wskazują na krótkotrwały wzrost stężenia estriolu we krwi pacjentek kilka godzin po dopochwowej aplikacji estriolu w dawce 0,03 mg, przy jednoczesnym braku kumulowania się stężenia we krwi. Zastosowanie preparatu złożonego z estriolu oraz liofilizowanych kultur bakterii *Lactobacillus acidophilus* jest zarejestrowane dla takich wskazań, jak przywracanie prawidłowej flory bakteryjnej po leczeniu antybiotykami i chemioterapeutykami, upławy o nieznanym etiologii, łagodne i umiarkowane zakażenia pochwy, zanikowe zapalenie pochwy oraz jako kuracja wspomagająca estrogenoterapię w okresie okołomenopauzalnym.

Oceny występowania ryzyka związanego z miejscową terapią estrogenową w aspekcie wystąpienia rozrostu endometrium dokonano na podstawie próby progesteronowej, która po dopochwowej terapii estriolem w dobowej dawce 0,03 mg pozostaje ujemna. Nie obserwowano również zmian stężenia hormonu dojrzewania pęcherzyków (FSH, *follicle-stimulating hormone*) po zastosowaniu estriolu dopochwowo w dawce 0,03 mg na dobę, z czego można wnioskować o braku wpływu takiej terapii na oś podwzgórze-prysadka-jajnik [10].

Połączenie terapii probiotykiem i estriolem

Zastosowanie preparatu zawierającego zarówno probiotyk, jak i niewielką dawkę estriolu pozwala jednocześnie poprawić stan hormonalny nabłonka pochwy i zasiedlić ją szczepami bakterii z gatunku *Lastobacillus* dla ochrony przed patogenami.

Na polskim rynku jedynym preparatem, w którego składzie znajdują się estriol i *Lactobacillus* jest Gynoflor® zawierający 0,03 mg estriolu w tabletki oraz 50 mg liofilizatu bakterii *Lactobacillus acidophilus*.

Wynik wieloośrodkowego badania przeprowadzonego w Belgii, a opublikowanego w 2010 roku, wskazuje na skuteczność zastosowania tego preparatu w leczeniu BV i aerobowego zapalenia pochwy przy zastosowaniu 12-dniowego leczenia. Jest ono tak samo skuteczne jak podawanie metronidazolu dopochwowo w dawce 500 przez 6 dni, choć trwałość efektu leczniczego po zaprzestaniu leczenia jest nieco krótsza [10].

Wynik wcześniejszego badania w grupie ponad 350 kobiet z objawowymi infekcjami pochwy o zróżnicowanym tle (BV, drożdżycy, rzęsistkowica) wykazał, że po terapii lekami antybakteryjnymi w połączeniu z późniejszym zastosowaniem probiotyku z estriolem uzyskanie prawidłowej flory bakteryjnej pochwy jest częstsze i trwałe niż w pozostałych badanych grupach [11].

Zastosowanie leków antybakteryjnych w terapii BV, a przeciwwgrzybiczych w połączeniu z preparatem zawierającym bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i estriol w kandydozie jest postrzegane jako standardowy schemat postępowania [12].

Nawet bezobjawowe BV może być we wszystkich trymestrach przyczyną zagrożenia ciąży najpierw poronieniem, a następnie porodem przedwczesnym. Jest także czynnikiem zwiększającym zagrożenie wystąpieniem zespołów bólowych miednicy mniejszej czy zakażeń układu moczowego [13, 14].

Zastosowanie po typowej terapii lekami antybakteryjnymi probiotyku i estradiolu dopochwowo, szczególnie u kobiet w ciąży, skraca czas stosowania leków antybakteryjnych i jest leczeniem bezpiecznym ze względu na niemający znaczenia klinicznego znikomy wzrost stężenia estriolu we krwi. Leczenie tym sposobem

zmniejsza również w sposób istotny ryzyko wystąpienia nawrotów [15–17]. Jak wynika z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) jedyne go obecnego na rynku połączenia probiotyku z estriolem w formie gotowych tabletek dopochwowych, ulegają one bardzo szybkiemu rozpadowi na skutek kontaktu z wydzieliną pochwową. Dzięki takiej dynamice działania uzyskuje się obniżenie pH w ciągu kilku godzin.

Zakażenia układu moczowego wynikające z hipoestrogenizmu i zmian w zakresie flory bakteryjnej pochwy dotyczą głównie kobiet w okresie okołomenopauzalnym i w postmenopauzie, choć nie należy zapominać, że problem ten pojawia się również u młodych pacjentek w okresie połogu i laktacji [18, 19]. Laktacyjne zanikowe zapalenie pochwy może być przyczyną nie tylko dyspareunii, ale również zwiększać ryzyko zakażenia dróg moczowych. W tych przypadkach występuje konieczność poprawy estrogenizacji pochwy i kolonizacji bakteriami z rodzaju *Lactobacillus*. Można ją osiągnąć, stosując preparat zawierający estriol i pałeczki kwasu mlekowego [17, 20].

W badaniach przeprowadzonych przez Hoymea i Sal- ing [21] w ramach programu profilaktyki wcześniactwa u kobiet w ciąży ze stwierdzonym $\text{pH} > 4,5$ potwierdzono skuteczność zastosowania dopochwowego probiotyku z estriolem w dawce 0,03 mg, podobną do klindamycyny stosowanej dopochwowo.

Skuteczność leczenia zanikowego zapalenia pochwy za pomocą probiotyku w połączeniu z estrogenami potwierdzili Donders i wsp. [22] podczas stosowania Gynofloru® u pacjentek po leczeniu raka piersi, u których stosowano inhibitory aromatazy. Oznaczenia obwodowego stężenia estronu i estradiolu nie zmieniały się podczas stosowania terapii, a obserwowany po ponad 2 godzi-

nach od aplikacji wzrost estriolu do około 160 pg/ml spadał do wartości wyjściowych, choć u około połowy pacjentek utrzymywał się na poziomie do 44 pg/ml podczas stosowania estriolu przez około 4 tygodnie. Zauważono również, że nie spowodowało to wzrostu stężeń FSH, hormonu luteinizującego ani białka wiążącego hormony płciowe. Obserwacja ta wskazuje na bezpieczeństwo takiej terapii nawet u kobiet po przebytych raku piersi.

Zakażenia bakteryjne pochwy czy bezobjawowa BV mogą również stanowić zagrożenie w postaci powikłań po przebytych operacjach. Można wśród nich wymienić endometrium i miometrium po cięciu cesarskim czy zapalenie przymacicza i ropnie międzypętlowe po usunięciu macicy czy miomektomii. We wszystkich wymienionych przypadkach zastosowanie probiotyków dopochwowo zmniejsza ryzyko powikłań. Szczególnie ważne jest zastosowanie probiotyku z estrogenami w przygotowaniu i postępowaniu pooperacyjnym u kobiet w okresie okołomenopauzalnym [22].

WNIOSKI

1. Zastosowanie probiotyku z estriolem jest zalecanym w wielu sytuacjach postępowaniem zapobiegającym kolonizacji pochwy florą patogenną i zmniejszającym ryzyko nawrotów po leczeniu zakażeń.
2. Probiotyk z połączeniem z estriolem wykazuje dużą skuteczność i bezpieczeństwo w przywracaniu prawidłowego mikrobiomu u kobiet, szczególnie po leczeniu antybiotykami i chemioterapeutykami oraz ze współistniejącym hipoestrogenizmem.

ARTYKUŁ SPONSOROWANY przez firmę Gedeon Richter.

Abstract

Physiological, well balanced vaginal flora could be destroyed by different bacterial and fungal infections. Those disturbances lead to changes of vaginal pH and very often may cause burdensome symptoms. Antibacterial treatment or antifungal is not always successful in the end, because could not provide restoration of proper bacterial vaginal flora. After cessation of antibacterial treatment, despite the removal of pathogens the lack of *Lactobacillus* could lead to facilitation of recurrent colonisation by pathogens. The goal of treatment of vaginal infections should be not only removal of pathogens but also insertion of bacteria that create barrier to other bacteria, that could settle vagina. Breastfeeding women, pre and postmenopausal women and those who are treated by antiestrogens are especially susceptible to recurrent infections of vagina. Obtaining of long lasting effect of treatment seems to be easier after refill it by probiotics treatment. In case of coexistence vaginal infection with low estrogen status combination of probiotic with local estrogens will be beneficial.

Key words: vaginal flora; infection; probiotics; estrogen therapy

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 61–66

Piśmiennictwo

- Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020; 70(4): 2782–2858, doi: [10.1099/ijsem.0.004107](https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107), indexed in Pubmed: [32293557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293557/).
- Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; 289(3): 479–489, doi: [10.1007/s00404-013-3064-9](https://doi.org/10.1007/s00404-013-3064-9).
- Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018; 21(2): 140–147, doi: [10.1080/13697137.2017.1421923](https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923), indexed in Pubmed: [29381086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381086/).
- Gwiazdowska D, Trojanowska K. Bakteriocynty – właściwości i aktywność przeciwdrobnoustrojowa. *Biotechnologia*. 2009; 68(1): 114–130.
- Gaspar C, Donders GG, et al. Palmeira de Oliveira G. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400 AMB Expr. 2018; 8: 153.
- Portman DJ, Gass MLS. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014; 17(5): 557–563, doi: [10.3109/13697137.2014.946279](https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279), indexed in Pubmed: [25153131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153131/).
- Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejscowego stosowania estriolu w terapii atrofii pochwy w przygotowaniu przedoperacyjnym. 2007.
- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. 2010; 17(1): 194–203, doi: [10.1097/gme.0b013e3181a95581](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a95581), indexed in Pubmed: [19602990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602990/).
- BGA Commission Endocrinology. 1993; 133: 858.
- Donders GGG, Van Bulck B, Van de Walle P, et al. Effect of lyophilized *lactobacilli* and 0.03 mg estriol (Gynoflor®) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: a multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study. *Gynecol Obstet Invest*. 2010; 70(4): 264–272, doi: [10.1159/000314016](https://doi.org/10.1159/000314016), indexed in Pubmed: [21051846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051846/).
- Ozkinay E, Terek MC, Yayci M, et al. The effectiveness of live *lactobacilli* in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG*. 2005; 112(2): 234–240, doi: [10.1111/j.1471-0528.2004.00329.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00329.x), indexed in Pubmed: [15663590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15663590/).
- Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections*. 2004; 80(1): 8–11, doi: [10.1136/sti.2002.002733](https://doi.org/10.1136/sti.2002.002733).
- Nelson DB, Bellamy S, Nachamkin I, et al. First trimester bacterial vaginosis, individual microorganism levels, and risk of second trimester pregnancy loss among urban women. *Fertil Steril*. 2007; 88(5): 1396–1403, doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.01.035](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.035), indexed in Pubmed: [17434499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17434499/).
- Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, et al. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG*. 2006; 113(12): 1419–1425, doi: [10.1111/j.1471-0528.2006.01087.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01087.x), indexed in Pubmed: [17010117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010117/).
- Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(1): 139–147, doi: [10.1067/mob.2003.339](https://doi.org/10.1067/mob.2003.339), indexed in Pubmed: [12861153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12861153/).
- Drewno K, Kuszerska A. Zastosowanie probiotyku z estrogenem w leczeniu i profilaktyce schorzeń ginekologiczno-położniczych. *Ginekolog po Dypl*. 2009(2): 57–62.
- Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników odnośnie zastosowania antyseptyków w przypadkach nieswoistych stanów zapalnych pochwy. 2020.
- Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009; 12(2): 91–105, doi: [10.1080/13697130802585576](https://doi.org/10.1080/13697130802585576), indexed in Pubmed: [19117185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117185/).
- Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(4): 403–407, doi: [10.1111/j.1471-0528.1998.tb10124.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10124.x), indexed in Pubmed: [9609266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9609266/).
- Tomaszewski J. Estrogenoterapia dopochwowa – czy tylko dla kobiet po menopauzie. *Przegląd Menopauzalny*. 2008; 3: 158–167.
- Hoyme UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 115(2): 148–153, doi: [10.1016/j.ejogrb.2004.02.038](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.02.038), indexed in Pubmed: [15262346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262346/).
- Donders G, Bellen G, Neven P, et al. Effect of ultra-low-dose estriol and *lactobacilli* vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(10): 2023–2028, doi: [10.1007/s10096-015-2447-1](https://doi.org/10.1007/s10096-015-2447-1), indexed in Pubmed: [26223323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223323/).

O TYM SIĘ MÓWI W KOBIECYCH KRĘGACH



Gynoflor[®]

Lactobacillus acidophilus 50 mg, Estriolum 0,03 mg
tabletki dopochwowe

Wskazania do stosowania:

- **Przywrócenie flory Lactobacillus acidophilus po miejscowym (i/lub) ogólnoustrojowym leczeniu środkami przeciwinfekcyjnymi lub chemioterapeutykami**
- **Zanikowe zapalenie pochwy z powodu niedoboru estrogenów w okresie pod czas menopauzy i po menopauzie lub jako leczenie wspomagające w ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej**
- **Leczenie wydzieliny z pochwy nieznanego pochodzenia (upławy) lub łagodnych do umiarkowanych przypadków bakteryjnego zapalenia i kandydozy pochwy, w których stosowanie terapii przeciwinfekcyjnej nie jest konieczne**

GYNOFLOR (Lactobacillus acidophilus + Estriolum) **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki dopochwowa zawiera 50 mg/ml gęstości bakterii kwasu mlekowego i 30 mikrogramów estrionu. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki dopochwowe. Tabletki dopochwowe białej barwy do beżowej, kroplowate, o owalnym, dwuwypukłym kształcie. **Opakowanie:** 6 szt. – 1 blister po 6 szt. 12 szt. – 2 blistry po 6 szt. **Wskazania terapeutyczne do stosowania:** Przywrócenie flory Lactobacillus acidophilus po miejscowym (i/lub) ogólnoustrojowym leczeniu środkami przeciwinfekcyjnymi lub chemioterapeutykami; Zanikowe zapalenie pochwy z powodu niedoboru estrogenów w okresie pod czas menopauzy lub po menopauzie lub jako leczenie wspomagające w ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej; Leczenie wydzieliny z pochwy nieznanego pochodzenia (upławy) lub łagodnych do umiarkowanych przypadków bakteryjnego zapalenia i kandydozy pochwy, w których stosowanie terapii przeciwinfekcyjnej nie jest konieczne. **Dawkowanie i sposób podawania:** W przypadku produktów estrogennych przeznaczonych do stosowania dopochwowo, których ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomonopauzalnego, nie zaleca się dołączania progestagenu. Przywracanie flory pochwy, wydzielenia z pochwy: 1-2 tabletki dopochwowe na dobę przez 6-12 dni. Zanikowe zapalenie pochwy: W przypadku zanikowego zapalenia pochwy zalecana dawka to 1 tabletki dopochwowa na dobę przez 6-12 dni a następnie 1 tabletki dopochwowa 1-2 razy w tygodniu jako dawka podtrzymująca. W celu rozpoczęcia i kontynuowania leczenia objawów pomonopauzalnych należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najdłuższy czas. Sposób podawania: Tabletki dopochwowe należy wprowadzać głęboko do pochwy wieczorem, przed uśnięciem się na spoczynek. Najlepiej zrobić to w pozycji leżącej z lekko ugiętymi nogami. W czasie menstruacji leczenie należy przerwać i włączyć je ponownie po zakończeniu krwawienia menstruacyjnego. **Przeciwwskazania:** Rozpoznanie, przybryty lub podejrzaną rak piersi; Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu złośliwego zależnego od estrogenów (np. rak endometrium); Niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych; Nielezione hiperplazja endometrium; Przybryta lub obecna złota choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowa płucna); Znana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S, antytrombiny, czynne lub niedawno przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego), zła choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, do czasu aż badania czynności wątroby powrócą do prawidłowych wartości; Zapalenie żył lub zapalenie żył w wywiadzie. Złota choroba złośliwa w okresie ciąży w wywiadzie. Porfirię. Zespół Rotor, zespół Dubin-Johnsona. Choroby naczyń mózgowych lub naczyń wieńcowych. Ostre, przewlekłe (podjęzyczna lub zdiagnozowana) stanowiąc w młodych dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek substancje pomocnicze. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** W leczeniu objawów pomonopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy o tym poinformować lekarza. Ostre, przewlekłe (podjęzyczna lub zdiagnozowana) stanowiąc w młodych dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek substancje pomocnicze. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** W leczeniu objawów pomonopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy o tym poinformować lekarza. Ostre, przewlekłe (podjęzyczna lub zdiagnozowana) stanowiąc w młodych dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek substancje pomocnicze. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** W leczeniu objawów pomonopauzalnych, HTZ należy stosować tylko w przypadku tych objawów, które niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach należy o tym poinformować lekarza. Ostre, przewlekłe (podjęzyczna lub zdiagnozowana) stanowiąc w młodych dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek substancje pomocnicze.

niewydolność serca, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, nadciśnienie, padaczka, migrena, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, endometrioza, dysplazja włókniisto-torbielowata piersi, cukrzyca. **Ciąża i laktacja:** Gynoflor nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Gynoflor okazało się, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy. Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowego narażenia płodu na estrogeny nie wskazują na działanie teratogenne ani toksyczne dla płodu. Dane pochodzące z ograniczonej liczby cięż, w których doszło do ekspozycji na estradiol i Lactobacillus acidophilus wskazują na brak niepożądanego działania tych substancji na ciążę lub stan płodu/noworodka. Poza tym Gynoflor był stosowany od ponad 15 lat i nie powodował działań niepożądanych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ estrionu na płody myszy. Estrion jest jednak hormonem płciowym specyficznym dla człowieka i nie występuje u innych gatunków ssaków. W związku z tym wykonalność wyników badań na zwierzętach mają ograniczone znaczenie i nie można ich ekstrapolować na człowieka. Gynoflor zawiera estrion jedynie w niewielkiej dawce. U kobiet niebędących w ciąży wykazano, że po pierwszym zastosowaniu produktu Gynoflor stężenie estrionu w osoczu przemiającego zwiększa się, natomiast po dwunastej aplikacji produktu żadnego zwiększenia nie obserwowano. W czasie dłuższego stosowania produktu stężenie estrionu w osoczu mieści się w zakresie normy dla kobiet po menopauzie. Poza tym stężenie estrionu w osoczu u kobiet w ciąży jest około 1000 razy większe niż u kobiet niebędących w ciąży. Kamienie piersi: Stosowanie estrionu na płody myszy. Estrion jest jednak hormonem płciowym specyficznym dla człowieka i nie występuje u innych gatunków ssaków. W związku z tym wykonalność wyników badań na zwierzętach mają ograniczone znaczenie i nie można ich ekstrapolować na człowieka. Gynoflor zawiera estrion jedynie w niewielkiej dawce. U kobiet niebędących w ciąży wykazano, że po pierwszym zastosowaniu produktu Gynoflor stężenie estrionu w osoczu przemiającego zwiększa się, natomiast po dwunastej aplikacji produktu żadnego zwiększenia nie obserwowano. W czasie dłuższego stosowania produktu stężenie estrionu w osoczu mieści się w zakresie normy dla kobiet po menopauzie. Poza tym stężenie estrionu w osoczu u kobiet w ciąży jest około 1000 razy większe niż u kobiet niebędących w ciąży. Kamienie piersi: Stosowanie produktu leczniczego Gynoflor nie jest wskazane w czasie laktacji. **Działania niepożądane:** Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bezpośrednio po zaaplikowaniu produktu Gynoflor może być odczuwane niewielkie pieczenie lub palenie (1%). W rzadkich przypadkach opisywano reakcje nietolerancji, takie jak zaczerwienienie i swędzenie. W jednym przypadku stwierdzono alergię na liofilizat Lactobacillus zawarty w produkcie Gynoflor. W razie przypadkowego przyjęcia produktu Gynoflor doustnie nie powinny wystąpić żadne działania niepożądane. Działania związane z ogólnoustrojową HTZ: Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogeny do stosowania dopochwowo, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomonopauzalnego. Nowotwór jajnika: Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika. Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet. Ryzyko wystąpienia złynej choroby zakrzepowo-zatorowej: Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju złynej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ. Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej. **Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ZChZ po 5 latach stosowania HTZ.**

Wskazania do stosowania: **Przywrócenie flory Lactobacillus acidophilus po miejscowym (i/lub) ogólnoustrojowym leczeniu środkami przeciwinfekcyjnymi lub chemioterapeutykami**; **Zanikowe zapalenie pochwy z powodu niedoboru estrogenów w okresie pod czas menopauzy i po menopauzie lub jako leczenie wspomagające w ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej**; **Leczenie wydzieliny z pochwy nieznanego pochodzenia (upławy) lub łagodnych do umiarkowanych przypadków bakteryjnego zapalenia i kandydozy pochwy, w których stosowanie terapii przeciwinfekcyjnej nie jest konieczne**



GEDEON RICHTER

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka 95% PU	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego: Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ. Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem. **Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego* po 5 latach stosowania HTZ.**

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka 95% PU	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym. **Numer Pozwolenia URPLWMPB:** 10688 **Kategoria dostępności:** Wydawane z przepisu lekarza – Rp. **Podmiot odpowiedzialny:** Gedeon Richter Polska Spółka z o.o. ul. Kłimekzka 1, 02-554 Warszawa, tel: +48-22-599-99-00, fax: +48-22-858-25-90. **Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją medyczną zawartą w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), znajdującą się w Dziale Lekczym:** Gedeon Richter Polska Spółka z o.o. ul. Kłimekzka 1, 02-554 Warszawa, tel: +48-22-755-96-25, fax: +48-22-755-96-24 **24-godzinny System Informacji Medycznej oraz zgłaszanie działań niepożądanych:** +48-22-755-96-48 **Adres e-mail:** lekalek@gedr.pl **Data aktualizacji:** 2021.03.10.





RAK PIERSI 2021

Aktualne wytyczne postępowania diagnostyczno–terapeutycznego PTOK

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

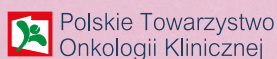
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

-  VIRTUAL MEETING **31.03.2021 r.**
-  VIRTUAL MEETING **16.06.2021 r.**
-  VIRTUAL MEETING **22.09.2021 r.**
-  VIRTUAL MEETING **17.11.2021 r.**

Szczegółowe informacje
i rejestracja na stronie internetowej:

www.rakpiersiptok.viamedica.pl

PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



20-6108.001.003



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zaponania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

Nagroda im. Bohdana i Zygmunta Janczewskich
Fundacja Kościuszkowska
ogłasza konkurs na najlepszą oryginalną publikację
naukową z zakresu medycyny klinicznej



W tym roku nagrodę **15 000 USD** przyznajemy już po raz piąty. Nagradzamy pracę, która została opublikowana w czasopiśmie medycznym światowej rangi, w języku angielskim, w okresie ostatnich dwóch lat poprzedzających rok przyznania nagrody (**2019-2020**). Nagroda może zostać przyznana za publikację przygotowaną na podstawie badań wykonanych w Polsce lub w zagranicznym ośrodku naukowym.

O Nagrodę im. Bohdana i Zygmunta Janczewskich mogą ubiegać się autorzy posiadający obywatelstwo polskie, pracujący i mieszkający stale na terytorium Polski.

Termin przesyłania zgłoszeń:

31 maja 2021 roku.

Rozstrzygnięcie konkursu:

październik 2021.

Więcej informacji na temat Nagrody oraz Fundacji Kościuszkowskiej:

www.kfpoland.org www.thekf.org
warsaw@thekf.org



Pytania testowe

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy na temat zagadnień omawianych w niniejszym numerze „Ginekologii i Perinatologii Praktycznej”.

Pytanie 1.

W celu uniknięcia hiperstymulacji hormonalnej w procedurach zapłodnienia pozaustrojowego stosowana jest metoda:

- A. IVM
- B. PESA
- C. TESE
- D. FER

Pytanie 2.

Najwyższy szacowany odsetek dzieci, poczętych w wyniku zastosowania procedur ART., w niektórych krajach sięga nawet:

- A. 2%
- B. 4%
- C. 6%
- D. 8%

Pytanie 3.

Jako molekularną przyczynę chorób związanych z nieprawidłowym imprintingiem u chorych dzieci, urodzonych dzięki zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu, stosunkowo często rozpoznaje się:

- A. Delecję
- B. Disomię jednorodzicielską
- C. Substytucję
- D. Utratę imprintingu

Pytanie 4.

Do ginekologa zgłosiła się 40-letnia pacjentka z zespołem Lyncha po profilaktycznym wycięciu macicy z przydatkami. Zgłasza uderzenia gorąca, drażliwość, bezsenność od momentu operacji. Terapia hormonalna u tej pacjentki jest:

- A. Przeciwwskazana
- B. Możliwa, ale po 50 r.ż.
- C. Możliwa (estrogenowo-gestagenowa) od momentu operacji
- D. Możliwa (estrogenowa) od momentu operacji

Pytanie 5.

Analizę występowania mutacji germinalnych w genach MMR w celu identyfikacji chorych z zespołem Lyncha powinno się wykonywać:

- A. U wszystkich pacjentek operowanych z powodu raka endometrium
- B. U pacjentek operowanych z powodu raka endometrium przed 50 r.ż.

- C. U pacjentek operowanych z powodu raka endometrium przed 45 r.ż.
- D. U pacjentek operowanych z powodu raka endometrium przed 40 r.ż.

Pytanie 6.

Spośród wymienionych raków endometrium najgorzej rokującym typem molekularnym jest:

- A. *Ultramutated*
- B. *Hypermutated*
- C. *High copy number*
- D. *Low copy number*

Pytanie 7.

Spośród wymienionych raków endometrium najlepiej rokującym typem molekularnym jest:

- A. *Ultramutated*
- B. *Hypermutated*
- C. *High copy number*
- D. *Low copy number*

Pytanie 8.

W raku endometrium obecność mikroprzerzutów w węzłach chłonnych:

- A. Nie ma znaczenia dla stopnia zaawansowania choroby
- B. Jest równoznaczne z zajęciem węzłów chłonnych nawet w przypadku obecności mikroprzerzutu w 1 węzle chłonny
- C. Jest równoznaczne z zajęciem węzłów chłonnych, ale w przypadku obecności mikroprzerzutów w co najmniej 2 węzłach chłonnych
- D. Jest równoznaczne z zajęciem węzłów chłonnych, ale w przypadku obecności mikroprzerzutów w co najmniej 3 węzłach chłonnych

Pytanie 9.

Rozpoznanie GSM (*genitourinary syndrome of menopause*) postawić można w oparciu o wywiad lekarski i badanie fizykalne, w którym stwierdzamy:

- A. pH treści pochwowej > 5
- B. Wzrost liczby komórek przypodstawnych,
- C. Zmniejszenie liczby komórek powierzchniowych w MI (*maturity index*) i zmniejszenie stężenia steroidów płciowych, szczególnie estrogenów i androgenów
- D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe

Pytanie 10.

Do metod modyfikacji stylu życia i leczenia niehormonalnego leczenia GSM należą:

- A. Rezygnacja z palenia tytoniu, ograniczenie współżycia seksualnego, używanie lubrykantów
- B. Rezygnacja z palenia tytoniu, ograniczenie współżycia seksualnego, preparaty z kwasem hialuronowym
- C. Rezygnacja z palenia tytoniu, regularne współżycie seksualne, preparaty z kwasem hialuronowym
- D. Rezygnacja z palenia tytoniu, regularne współżycie seksualne, preparaty z pluskwicą groniastą

Pytanie 11.

Standardową metodą farmakologiczną stosowaną w leczeniu GSM są:

- A. Estrogeny dopochwowe
- B. Prasteron
- C. Ospemifen
- D. Lasofoksyfen



Vesicare™
solifenacyna



Betmiga™
mirabegron

Nazwa produktu leczniczego: Vesicare 5 mg, Vesicare 10 mg; tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Vesicare 5 mg, tabletki powlekane. Vesicare 10 mg, tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera odpowiednio 5 mg lub 10 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacin succinatum*), co odpowiada 3,8 mg lub 7,5 mg solifenacyny. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (Vesicare 5 mg: 107,5 mg i Vesicare 10 mg: 102,5 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane. **Wskazania do stosowania:** Leczenie objawowe nagłego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia nagłego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego. **Dawkowanie:** *Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku:* Zalecana dawka wynosi 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vesicare u dzieci i dlatego produktu Vesicare nie należy stosować u dzieci. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 30 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leku. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) należy zachować ostrożność i nie stosować dawki solifenacyny bursztynianu większej niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2 ChPL). *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność i nie podawać dawki większej niż 5 mg (patrz punkt 5.2 ChPL). *Silne inhibitory cytochromu P450 3A4:* Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak rytonawir, nelfawir, itraconazol, maksymalna dawka Vesicare nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5 ChPL). **Sposób podawania:** Tabletki Vesicare 5 mg i Vesicare 10 mg należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. **Przeciwwskazania:** Solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów: z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (m.in. toksyczne rozdęcie okrężnicy), miastenia lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób; z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2 ChPL); z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL); z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5 ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vesicare należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca, choroby nerek). W razie zakazania układu moczowego należy rozpocząć leczenie przeciwbakteryjne. Vesicare należy stosować ostrożnie u pacjentów: z istotnym klinicznie zmniejszeniem w drodze odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu; z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego; z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego; z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min; patrz punkt 4.2 i 5.2 ChPL); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg; z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.2 i 5.2 ChPL); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg; jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.2 i 4.5 ChPL); z przepukliną rozworu przelkowego/refleksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących środki mogące spowodować zapalenie przełyku lub je zastrzyć (takie jak bisfosfony); z neuropatią autonomicznego układu nerwowego. U pacjentów, u których występowałyby czynniki ryzyka, takie jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwano wydłużenie odstępu QT oraz *torsade de pointes*. Bezpieczeństwo i skuteczność leku u pacjentów z nadreaktywnością wywierca pochodzenia neurogenego nie zostały dotąd ustalone. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. U niektórych pacjentów przyjmujących bursztynian solifenacyny obserwowano obrzęk naczyń nerwowych z obrzękiem dróg oddechowych. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczyń nerwowych, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze. U niektórych pacjentów leczonych bursztynianem solifenacyny obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznej. Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze. Maksymalne działanie produktu Vesicare występuje po 4 tygodniach leczenia. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny Vesicare może powodować cholinolityczne działania niepożądane, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Vesicare występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki. Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną w czasie przyjmowania produktu Vesicare były uczucie suchości w jamie ustnej. Objaw ten występował u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg raz na dobę i u 4% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i jedynie sporadycznie było przyczyną przerwania terapii. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%) i około 90% pacjentów leczonych produktem Vesicare ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/100); rzadko (≥ 1/1000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/1000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** niebył często: zapalenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego. **Zaburzenia układu immunologicznego:** częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna*. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** częstość nieznana: zmniejszony apetyt*, hiperkalemia*. **Zaburzenia psychiczne:** bardzo rzadko: omamy*, splątanie*; częstość nieznana: majaczenie*. **Zaburzenia układu nerwowego:** niebył często: senność, zaburzenia smaku; rzadko: zawroty głowy*, ból głowy*. **Zaburzenia oka:** często: niewyraźne widzenie; niebył często: zespół suchego oka; częstość nieznana: jaskra*. **Zaburzenia serca:** częstość nieznana: *torsade de pointes**, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie**, kołatanie serca**, kołatanie serca**, tachykardia*. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** niebył często: suchota w jamie nosowej; częstość nieznana: dysfonia*. **Zaburzenia żołądka i jelit:** bardzo często: suchota w jamie ustnej; często: zaparcia, nudności, niestrawność, bóle brzucha; niebył często: refluks żołądkowo-przełykowy, suchota w gardle; rzadko: niedrożność okrężnicy, zakłócenia stolca, wymioty**, częstość nieznana: niedrożność jelita**, dyskomfort w jamie brzusznej*. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** niebył często: suchota skóry; rzadko: świąd*, wysypka*; bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy**, pokrzywka**, obrzęk naczyń nerwowych*, częstość nieznana: złuszczone zapalenie skóry*. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** częstość nieznana: osłabienie mięśni*. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** niebył często: trudności w oddawaniu moczu; rzadko: zatrzymanie moczu; częstość nieznana: zaburzenia czynności nerek*. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** niebył często: zmęczenie, obrzęki obwodowe**. * Obserwowano po wprowadzeniu do obrotu. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny:** Astellas Pharma Sp. z o.o., ul. Osmańska 14, 02-823 Warszawa, Polska. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 11371 (Vesicare 5 mg), 11372 (Vesicare 10 mg). **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp. **Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie** <https://www.astellas.com/pl/product-introductions/charakterystyki-produktow-leczniczych>.

Nazwa produktu leczniczego: Betmiga 25 mg, Betmiga 50 mg; tabletki o przedłużonym uwalnianiu. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki zawiera 25 mg lub 50 mg mirabegronu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki o przedłużonym uwalnianiu. **Wskazania do stosowania:** Objawowe leczenie nagłego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłymi parcami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder*, OAB). **Dawkowanie i sposób podawania:** *Dawkowanie:* *Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):* Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę. *Specjalne grupy pacjentów:* **Zaburzenia czynności nerek i wątroby:** Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów z krążącym stadiem niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m² pc. lub pacjenci wymagający hemodializy) czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2 ChPL). Zalecenia dotyczące dawki dobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A i gdy się ich nie stosuje. *Gdy nie stosuje się silnych inhibitorów CYP3A:* łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek* oraz łagodne zaburzenia czynności wątroby***: 50 mg. Ciężkie zaburzenia czynności nerek* oraz umiarkowane zaburzenia czynności wątroby***: 25 mg. *Gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A:* łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek* oraz łagodne zaburzenia czynności wątroby***: 25 mg. Ciężkie zaburzenia czynności nerek* oraz umiarkowane zaburzenia czynności wątroby***: nie zaleca się stosowania produktu. (* *Zaburzenia czynności nerek: łagodne:* GFR od 60 ml/min/1,73 m² pc. do 89 ml/min/1,73 m² pc.; *umiarkowane:* GFR od 30 ml/min/1,73 m² pc. do 59 ml/min/1,73 m² pc.; *ciężkie:* GFR od 15 ml/min/1,73 m² pc. do 29 ml/min/1,73 m² pc. ** *Zaburzenia czynności wątroby: łagodne:* klasa A wg skali Child-Pugh; *umiarkowane:* klasa B wg skali Child-Pugh. *Silne inhibitory CYP3A: patrz pkt 4.5 ChPL.* **Plac:** Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci. **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynem, nie należy jej żuć, dzielić ani kruszyć. Można ją przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze [ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg]. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Zaburzenia czynności nerek:** Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z krążącym stadiem niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m² pc. lub pacjenci wymagający hemodializy), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m² pc. do 29 ml/min/1,73 m² pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2 ChPL) zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m² pc. do 29 ml/min/1,73 m² pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). **Nadciśnienie tętnicze:** Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je osobno w trakcie leczenia, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia [ciśnienie skurczowe ≥ 160 mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg]. **Pacjenci z wydłużonym lub normalnym wydłużeniem odstępu QT:** W badaniach klinicznych produkt leczniczy Betmiga, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1 ChPL). Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność, stosując mirabegron u tych pacjentów. **Pacjenci ze zwiększeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego u pacjentów przyjmujących antymuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB:** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwiększeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. *bladder outlet obstruction*, BOO) i u pacjentów przyjmujących antymuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB, zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Betmiga. Tym niemniej należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów przyjmujących antymuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Betmiga oceniano u 8433 pacjentów z OAB, z których 5648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego III/III fazy, a 622 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Betmiga przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie tym produktem leczniczym, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakazania układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakazania układu moczowego występowały z częstością 2,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakazania układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%). Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/100); rzadko (≥ 1/1000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** często: zapalenie układu moczowego; niebył często: zakażenie pochwy, zapalenie pęcherza moczowego. **Zaburzenia psychiczne:** częstość nieznana: bezsenność*, stan splątania*. **Zaburzenia układu nerwowego:** często: ból głowy*, zawroty głowy*. **Zaburzenia oka:** rzadko: obrzęk powiek. **Zaburzenia serca:** często: tachykardia; niebył często: kołatanie serca, migotanie przedsionków; bardzo rzadko: przełom nadciśnieniowy*. **Zaburzenia żołądka i jelit:** często: nudności*, zaparcia*, biegunka*; niebył często: niestrawność, zapalenie żołądka; rzadko: obrzęk warg. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** niebył często: pokrzywka, wysypka; wysypka plamista, wysypka grudkowa, świąd; rzadko: alergiczne zapalenie naczyń, plamica, obrzęk naczyń nerwowych*. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** niebył często: obrzęk stawów. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** rzadko: zatrzymanie moczu*. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** niebył często: świąd pochwy i sromu. **Badania diagnostyczne:** niebył często: wzrost ciśnienia tętniczego, wzrost GGT, wzrost AsAT, wzrost ALAT. (*) Obserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Holandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/12/809/001-018 wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkty lecznicze wydawane z przepisu lekarza – Rp. **Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na zyczenie lub na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków** <http://www.ema.europa.eu> lub na stronie www.astellas.com/pl/product-introductions/charakterystyki-produktow-leczniczych.

WYBRANA FARMAKOTERAPIA
pęcherza nadreaktywnego

*Przywracanie fizjologii
pęcherza moczowego!*

Pierwszy i JEDYNY
agonista receptora

β_3 -adrenergicznego



Redukuje parcia
naglące o **89%²**

JEDYNA oryginalna
solifenacyna

TERAZ Z 35% RABATEM
NIŻSZA CENA DLA PACJENTA



1. ChPL Betmiga 2019.

2. Habb F et al. Eur Urol 2005; 47(3): 376-384.