

**KLINIKA POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII
INSTYTUTU MATKI I DZIECKA
WARSZAWA**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

**UŻYWANIE LEKÓW USPOKAJAJĄCO-NASENNYCH
PRZEZ PACJENTKI Z OBJAWAMI ZESPOŁU PĘCHERZA NADREAKTYWNEGO
– OCENA KORELACJI Z NASILENIEM OBJAWÓW CHOROBY**

Maria Krowicka-Wasył

Promotor: dr hab. n. med. Artur Rogowski

Warszawa 2022

7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB – Overactive bladder) jest to zbiór objawów z dolnego odcinka układu moczowego obejmujących występowanie parć nagłych z nietrzymaniem moczu (NM) (postać mokra) lub bez nietrzymania moczu (postać sucha) z towarzyszącym zazwyczaj częstomoczem i/lub nokturią. Zespół pęcherza nadreaktywnego występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, a częstość występowania OAB rośnie wraz z wiekiem. W Polsce OAB dotyczy 39,5% kobiet powyżej 40 roku życia. Patofizjologia OAB jest wieloczynnikowa. Do przyczyn OAB można zaliczyć nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, dysfunkcję neurogeną, zaburzenia w obrębie urothelium oraz cewki moczowej. Istnieje również związek OAB z występowaniem chorób afektywnych, takich jak depresja i zaburzenia lękowe. Rozpoznanie OAB opiera się na badaniu przedmiotowym i podmiotowym. Objawy zespołu parć nagłych oraz nietrzymanie moczu są oceniane przy pomocy wybranych zwalidowanych kwestionariuszy.

Leczeniem pierwszego rzutu jest modyfikacja stylu życia (optymalizacja przyjmowanych płynów, utrata wagi), trening pęcherza moczowego oraz trening mięśni dna miednicy. Leczeniem drugiego rzutu są leki antymuskarynowe, takie jak solifenacyna, tolterodyna, oksybutynina. Do leczenia OAB można zastosować również mirabegron będący agonistą receptorów β_3 -adrenergicznych. Leczeniem trzeciego rzutu są iniekcje dopęcherzowe toksyny botulinowej, przezskórna stymulacja nerwu piszczelowego (PTNS) lub neuromodulacja krzyżowa (SM).

Leki uspokajająco-nasenne są to leki, które redukują lub znoszą objawy lęku, ułatwiają zasypianie oraz podtrzymują sen. Leki o działaniu uspokajająco nasennym możemy podzielić na leki o mechanizmie GABAergicznym oraz nie-GABAergicznym. Do leków GABAergicznych zaliczamy barbiturany, benzodiazepiny oraz leki z tzw. grupy „Z”: zopiklon, zolpidem i zaleplon. Do drugiej grupy leków nie-GABAergicznych zaliczamy m.in. leki przeciwhistaminowe (hydroksyzyna, prometazyna), leki przeciwdepresyjne o profilu uspokajająco-nasennym (mianseryna, mirtazapina, trazodon, pramolán) oraz leki przeciwpsychotyczne

o profilu uspokajająco-nasennym (np. olanzapina, kwetiapina, promazyna).

Używanie leku jest to samodzielne podawanie substancji psychoaktywnej. Nadużywanie to powtarzające się używanie substancji w sytuacjach zagrażających zdrowiu i wywiązywaniu się z ról społecznych. Uzależnienie to kompleks zjawisk fizycznych,

poznawczych, behawioralnych ,wśród których dominuje przyjmowanie substancji psychoaktywnych nad innym zachowaniami.

Z obserwacji w Poradni Uroginekologicznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wynika, że niektóre pacjentki stosują preparaty uspokajająco-nasenne celem zmniejszenia liczby parć naglących oraz nietrzymania moczu z parć naglących wpływających negatywnie na jakość snu. Stosowanie leków uspokajająco-nasennych, między innymi: benzodiazepin, leków z grupy „Z”, opipramolu czy hydroksyzyny przez kobiety z OAB może wynikać z występowania objawów psychicznych, które nie mają powiązania z objawami uroginekologicznymi (współistnieją niezależnie) lub konieczności łagodzenia wtórnych do objawów uroginekologicznych objawów psychicznych. Ze względu na mechanizm działania tych leków (benzodiazepiny – miorelaksacyjny, opipramol, hydroksyzyna – antycholinergiczny) mogą one działać bezpośrednio na pęcherz moczowy i w rezultacie usuwać bądź redukować objawy pęcherza nadreaktywnego. Z drugiej strony długotrwałe używanie leków uspokajająco-nasennych może prowadzić do nadużywania tych preparatów lub uzależnienia od nich. Obecnie brak jest jednak danych na temat częstości i przyczyn stosowania leków uspokajająco-nasennych w populacji kobiet z pęcherzem nadreaktywnym (w tym z nokturią) oraz wpływu tych leków na zgłaszane przez pacjentki subiektywne objawy OAB. Nie ma również danych na temat częstości nadużywania lub uzależnienia od leków uspokajająco-nasennych w populacji kobiet z OAB.

Celem pracy była ocena rozpowszechnienia używania, nadużywania i uzależnienia od środków uspokajająco-nasennych przez pacjentki zgłaszające objawy pęcherza nadreaktywnego (grupa pacjentek z OAB vs grupa kontrolna) oraz ocena korelacji między przyjmowaniem (używaniem, nadużywaniem i uzależnieniem) a nasileniem objawów choroby (OAB). Dodatkowo oceniono wpływ przyjmowania (używania, nadużywania i uzależnienia) leków uspokajająco-nasennych na zmianę nasilenia objawów OAB oraz korelację między nasileniem objawów OAB oraz używaniem, nadużywaniem i uzależnieniem od środków uspokajająco-nasennych z wybranymi czynnikami natury psychologicznej (objawy depresji, objawy bezsenności, używanie alkoholu, używanie produktów nikotynowych).

Kryteria włączenia ustalono jako: wiek powyżej 18 lat, objawy pęcherza nadreaktywnego, tj. parcia naglące z nietrzymaniem moczu lub bez nietrzymania moczu z parć naglących, z nokturią lub bez niej, z częstomoczem lub bez niego, nieleczone dotychczas z powodu OAB zgodnie ze standardami postępowania. Pacjentki z grupy kontrolnej zostały dobrane do grupy badanej pod względem wieku. Kryteria włączenia do grupy kontrolnej

obejmowały pacjentki powyżej 18 roku życia, bez objawów pęcherza nadreaktywnego. Kryteria wyłączenia z badania to aktualna infekcja pęcherza moczowego, zaburzenia statyki dna miednicy w skali POPQ (pelvic organ prolapse) \geq III, choroba, która utrudniłaby interpretację wyników niniejszego badania (np. historia przeszczepu, aktualna radioterapia miednicy mniejszej, aktualna chemioterapia z powodu nowotworów narządów rodnych, długotrwałe leczenie steroidami, niekontrolowana cukrzyca, poważne zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne niepowiązane z OAB), ciąża i laktacja.

Dużą zaletą badania jest homogenność grup włączonych do badania. Wszystkie pacjentki były przedstawicielkami rasy kaukaskiej, nie różniły się istotnie pod względem wieku, większość badanych kobiet była w okresie okołomenopauzalnym. Pacjentki z grupy badanej i grupy kontrolnej różniły się pod względem BMI – wyższe wartości osiągały pacjentki z OAB. Kolejną obserwacją w moim badaniu było potwierdzenie statystycznie większej liczby chorób przewlekłych oraz przyjmowania większej liczby leków przez pacjentki z OAB. Grupa badana i kontrolna różniły się również pod względem wybranych parametrów opisujących stylu życia i zachowania prozdrowotne.

Jedną z najważniejszych obserwacji poczynionych w moim badaniu jest to, że używanie leków uspokajająco-nasennych w ciągu ostatnich 12 miesięcy zgłosiło więcej pacjentek z grupy badanej niż z grupy kontrolnej. Większość z nich używała BDZ lub leków „Z”, czyli leków o mechanizmie GABAergicznym wykazujących działanie przeciwlękowe i nasenne. Dodatkowo zaobserwowałam, że używanie leków z ogólnej kategorii „leki psychotropowe” było znacznie częstsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W badaniu nie było pacjentek spełniających kryteria pozwalające rozpoznać nadużywanie. Biorąc pod uwagę ostatnie 12 miesięcy, nie wykazałam istotnych różnic w odsetku kobiet uzależnionych od leków uspokajająco-nasennych między grupą badaną a grupą kontrolną. Po wyodrębnieniu pacjentek z OAB uzależnionych od leków „Z” oraz BDZ również nie wykazałam istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Pomimo braku różnic można zauważyć pewną tendencję do występowania uzależnienia od BDZ i leków „Z” w grupie kobiet z OAB. Istotnie więcej pacjentek było uzależnionych kiedykolwiek w życiu od BDZ i leków „Z” w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Porównując odsetek kobiet uzależnionych od leków uspokajająco-nasennych kiedykolwiek w życiu w grupie badanej oraz kontrolnej nie wykazałam istotnych różnic. Po wyodrębnieniu BDZ i leków „Z” stwierdziłam, że istotnie więcej pacjentek było uzależnionych

kiedykolwiek w życiu od BDZ i leków „Z” w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Częstsze uzależnienie od BDZ i leków „Z” może być istotnym problemem klinicznym wikłającym problem podstawowy.

Kolejną obserwacją jest to, że więcej pacjentek z OAB zgłasza uzależnienie od leków uspokajająco-nasennych kiedykolwiek w życiu niż w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W przypadku analizy dotyczącej całego życia pacjentki odwoływały się do sytuacji, gdy były młodsze, cierpiały na mniej chorób przewlekłych i przyjmowały mniej leków. Analiza dotycząca ostatnich 12 miesięcy odzwierciedla ich aktualny stan zdrowia.

Hipotetycznie przyjmowanie leków uspokajająco-nasennych w grupie pacjentek z OAB może mieć wpływ na zmniejszenie nasilenia objawów choroby w stosunku do objawów przed włączeniem tych leków, jednak na podstawie otrzymanych wyników nie jestem w stanie potwierdzić ani wykluczyć koncepcji samoleczenia objawów OAB poprzez leki uspokajająco-nasenne. Nie można wreszcie wykluczyć, że różne leki uspokajająco-nasenne indukują różne zmiany (spadek, wzrost) w zakresie symptomatologii OAB.

Możliwość występowania zaburzeń depresyjnych była znacznie wyższa u pacjentek z OAB niż bez OAB. Pacjentki z OAB częściej zgłaszały zaburzenia snu niż pacjentki z grupy kontrolnej. Również przyjmowanie leków uspokajająco-nasennych wykazywało związek z objawami bezsenności, o czym świadczyła wyższa punktacja uzyskiwana w Ateńskiej Skali Bezsenności u pacjentek używających leki uspokajająco-nasenne w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Pacjentki z OAB spożywały mniej alkoholu niż kobiety w grupie kontrolnej. W zebranych materiale liczba pacjentek palących papierosy nie różniła się w obu grupach. Palące pacjentki z grupy badanej uzyskały istotnie wyższą punktację w Kwestionariuszu Fagerströma niż pacjentki palące z grupy kontrolnej, co sugeruje, że były bardziej uzależnione od produktów nikotynowych. Nie można jednoznacznie określić wpływu palenia wyrobów nikotynowych i spożycia alkoholu na objawy i nasilenie OAB.

W dyskusji wyniki zostały omówione w odniesieniu do badań innych autorów. Zwrócono uwagę na fakt, że przeprowadzone badanie jest pierwszym oceniającym używanie leków uspokajająco-nasennych u pacjentek z OAB. Otrzymane wyniki potwierdziły postawioną hipotezę, że pacjentki z OAB częściej używają leków uspokajająco-nasennych niż kobiety bez OAB.

Kobiety z OAB mogą wymagać kompleksowej opieki internistycznej i psychiatrycznej oraz zwrócenia uwagi na współchorobowość. Obserwowany przeze mnie związek OAB i leków psychotropowych może być częścią większego problemu – ogólnie gorszego stanu zdrowia psychicznego i somatycznego. Po uwzględnieniu tych wszystkich aspektów można

zapropnować leczenie dopasowane do potrzeb pacjentki, uwzględniające różne aspekty jej zdrowia, dzięki czemu można osiągnąć lepszy efekt terapeutyczny. Podsumowując: OAB jako schorzenie uroginekologiczne może być powiązane z częstszym używaniem leków uspokajająco-nasennych oraz z częstszym uzależnieniem od BDZ i leków „Z” w perspektywie całego życia. Używanie środków uspokajająco-nasennych nie przekłada się na nasilenie objawów OAB.

8. STRESZCZENIE W JEZYKU ANGIELSKIM

Overactive bladder syndrome (OAB) is characterized by symptoms including urgency with urinary incontinence (UII) (wet form) or without urinary incontinence (dry form) usually accompanied by urinary frequency and/or nocturia. The prevalence of overactive bladder syndrome is higher in women than in men, and the prevalence of OAB increases with age. In Poland, OAB affects 39.5% of women over the age of 40. The pathophysiology of OAB is multifactorial. The causes of OAB include overactive bladder detrusor muscles, neurogenic dysfunction, and urothelial and urethral abnormalities. There is also an association of OAB with affective disorders such as depression and anxiety disorders. The diagnosis of OAB is based on physical examination. The symptoms of urgency syndrome and incontinence are assessed with selected validated questionnaires.

The first-line treatment is lifestyle modification (optimization of fluid intake, weight loss), bladder training, and pelvic floor muscle training. Second-line treatment is antimuscarinics such as solifenacin, tolterodine, and oxybutynin. The β_3 -adrenergic receptor agonist mirabegron may also be used to treat OAB. Third-line treatment includes intravesical injections of botulinum toxin, percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS), or sacral neuromodulation (SM).

Sedative-sleep drugs reduce or abolish symptoms of anxiety, facilitate sleep, and maintain sleep. We can divide sedative-sleep medications into drugs with GABAergic and non-GABAergic mechanisms. GABAergic drugs include barbiturates, benzodiazepines, and drugs from the so-called "Z" group: zopiclone, zolpidem, and zaleplon. The second group of non-GABAergic drugs includes antihistamines (hydroxyzine, promethazine), antidepressants with a sedative-sleep profile (mianserin, mirtazapine, trazodone, opipramol), and antipsychotics with a sedative-sleep profile (e.g., olanzapine, quetiapine, promazine).

Drug use is the self-administration of a psychoactive substance. Abuse is the repeated use of substances in situations that threaten health and social roles. Addiction is a complex of physical, cognitive, behavioral phenomena among which psychoactive substance use dominates over other behaviors.

Observations at the Urogynecological Outpatient Clinic of the Mother and Child Institute in Warsaw show that some patients use sedative-hipnotics drugs to reduce the number of urges and urge incontinence adversely affecting the quality of sleep. The use of sedative-hipnotics drugs including benzodiazepines, Z-drugs, opipramol, hydroxyzine by women with OAB may be due to the presence of psychiatric symptoms that are unrelated to

urogynecological symptoms (co-existing independently) or the need to alleviate psychiatric symptoms secondary to urogynecological symptoms. Due to the mechanism of action of these drugs (benzodiazepines – myorelaxant, opi Pramol, hydroxyzine – anticholinergic); they may act directly on the bladder and as a result remove or reduce symptoms of overactive bladder. On the other hand, long-term use of sedative-sleep medications may lead to abuse or dependence on these preparations. At present, however, there are no data on the prevalence and causes of sedative-sleep use in the female overactive bladder population (including nocturia) or on the effect of these drugs on patient-reported subjective symptoms of OAB. There are also no data on the prevalence of abuse or dependence on sedative-sleep medications in a population of women with OAB.

The aim of this study was to assess the prevalence of use, abuse, and dependence of sedative-hypnotics drugs by patients reporting symptoms of overactive bladder (group of patients with OAB vs control group) and to evaluate the correlation between intake (use, abuse, and dependence) and severity of symptoms of the disease (OAB). Additionally, the influence of taking (use, abuse and dependence) of sedative-sleep medications on the change of OAB symptoms intensity was assessed as well as the correlation between OAB symptoms intensity and sedative-hypnotics drugs use, abuse and dependence with selected psychological factors (depression symptoms, insomnia symptoms, alcohol use, nicotine products use).

The inclusion criteria were: age over 18 years, symptoms of overactive bladder i.e. urge incontinence with or without urge incontinence with or without nocturia with or without urinary frequency, not previously treated for OAB according to the standards of management. Patients in the control group were matched to the study group by age. Inclusion criteria for the control group included patients over 18 years of age, without symptoms of overactive bladder. Exclusion criteria were current bladder infection, pelvic organ prolapse (POPQ) \geq III, disease that would make interpretation of the results of the present study difficult (e.g., history of transplantation, current pelvic radiotherapy, current chemotherapy for cancer of the reproductive organs, long-term steroid treatment, uncontrolled diabetes, serious neurological or psychiatric disorders unrelated to OAB), pregnancy and lactation.

A great advantage of the study is the homogeneity of the groups included in the study. All patients were Caucasian, did not differ significantly in age, and most of the women in the study were perimenopausal. Patients in the study group and the control group differed in terms of BMI – higher values were achieved by patients with OAB. Another observation in my study was the statistical confirmation of more chronic diseases and taking more medications by OAB

patients. The study and control groups also differed in selected parameters describing lifestyle and health-seeking behaviors.

One of the most important observations made in my study is that the use of sedative-sleep drugs in the past 12 months was reported by more patients in the study group than in the control group. Most of them used BDZ or "Z" drugs, which are drugs with a GABAergic mechanism that exhibit anti-anxiety and sleep effects. Additionally, I observed that the use of drugs from the general category of "psychotropic drugs" was significantly more frequent in the study group than in the control group. There were no patients in the study who met the criteria for a diagnosis of abuse. Taking into account the last 12 months, I found no significant differences in the percentage of women addicted to sedative-sleep medications between the study group and the control group. After separating out OAB patients addicted to "Z" drugs and BDZ, I also did not show a statistically significant difference compared to the control group. Despite the lack of differences, some tendency for BDZ and "Z" drug addiction in the group of women with OAB can be observed. Significantly more patients were addicted ever to BDZ and "Z" drugs in the study group than in the control group.

When comparing the percentage of women addicted to sedative-hypnotics drugs ever in their lives in the study group and the control group, I found no significant differences. After separating out BDZ and "Z" drugs, I found that significantly more patients were addicted to BDZ and "Z" drugs ever in their lives in the study group than in the control group. More frequent addiction to BDZ and "Z" drugs may be a significant clinical problem complicating the underlying problem.

Another observation is that more female patients with OAB report dependence on sedative-hypnotics drugs ever in their lives than in the past 12 months. For the lifetime analysis, patients referred to when they were younger, had fewer chronic diseases, and took fewer medications. The analysis for the past 12 months reflects their current health status.

Hypothetically, sedative-sleep drugs in OAB patients may reduce the severity of OAB symptoms compared to symptoms before the medication was introduced, but based on these results, I cannot confirm or exclude the concept of self-medication of OAB symptoms by sedative-hypnotics drugs. Finally, we cannot exclude the possibility that different sedative-hypnotics drugs induce different changes (decrease, increase) in OAB symptomatology.

The possibility of depressive disorders was significantly higher in patients with OAB than without OAB. Patients with OAB were more likely to report sleep disturbances than patients in the control group. The use of sedative-hypnotics medications was also associated with insomnia symptoms, as evidenced by higher scores on the Athens Insomnia Scale in

patients using sedative-sleep medications in the past 12 months. Patients with OAB consumed less alcohol than women in the control group. The number of cigarette smokers did not differ between the two groups. Smoking patients in the study group scored significantly higher on the Fagerström Questionnaire than smoking patients in the control group, suggesting that they were more dependent on nicotine products. The effects of smoking nicotine products and alcohol consumption on the symptoms and severity of OAB cannot be clearly determined.

In the discussion, the results were discussed in relation to studies by other authors. It was pointed out that this study is the first to evaluate the use of sedative-sleep drugs in female patients with OAB. The results obtained supported the hypothesis that female patients with OAB are more likely to use sedative-sleep drugs than women without OAB.

Women with OAB may require comprehensive internal medicine and psychiatric care and attention to comorbidities. The association I observed between OAB and psychotropic drugs may be part of a larger problem- overall poorer mental and somatic health. When all these aspects are taken into account, a tailored treatment can be offered to the patient, taking into account different aspects of her health, so that a better therapeutic effect can be achieved. Summary: OAB as a urogynecological disorder may be associated with increased use of sedative-hypnotics drugs and with increased lifetime dependence on BDZ and "Z" drugs. Use of sedative-hypnotics drugs does not reflect into increased OAB symptoms.