

Intravezikální instilace propiverinu v léčbě neurogenních dysfunkcí močového měchýře

MUDr. Zdeněk Dítě, FEAPU, doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc., FEAPU

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Neurogenní dysfunkce močového měchýře může způsobit nejen inkontinenci moči, ale i nevratné poškození horních močových cest. Většina pacientů s tímto onemocněním je postižena vrozeným defektem neurální trubice. Mnoho postižených dětí je úspěšně léčeno kombinací čisté intermitentní katetrizace a anticholinergiky. Pacienti si často stěžují na vedlejší účinky či nedostatečný léčebný efekt. Intravezikální instilace propiverin hydrochloridu či oxybutynin chloridu nabízí efektivní léčebnou alternativu. Referujeme naše zkušenosti s podáním, bezpečností a účinností intravezikální instilace propiverinu.

Klíčová slova: dysfunkce, katetrizace, intravezikální instilace, anticholinergika.

Intravesical instillation of propiverine in the treatment of neurogenic bladder dysfunction

Pediatric neuropathic bladder dysfunction can cause not only urinary incontinence, but irreversible renal damage as well. Majority of patients suffer from a congenital neural tube defect. Many affected children can be successfully treated with clean intermittent catheterisation and anticholinergic medication. Patients frequently experience severe side effects or insufficient suppression of detrusor overactivity. Intravesical instillation of propiverine hydrochloride or oxybutynin chloride offer an effective alternative. We review our experience with administration, safety and efficacy of intravesical propiverine.

Key words: dysfunction, catheterisation, intravesical instillation, anticholergics.

Urol. praxi, 2012; 13(6): 264–266

Úvod

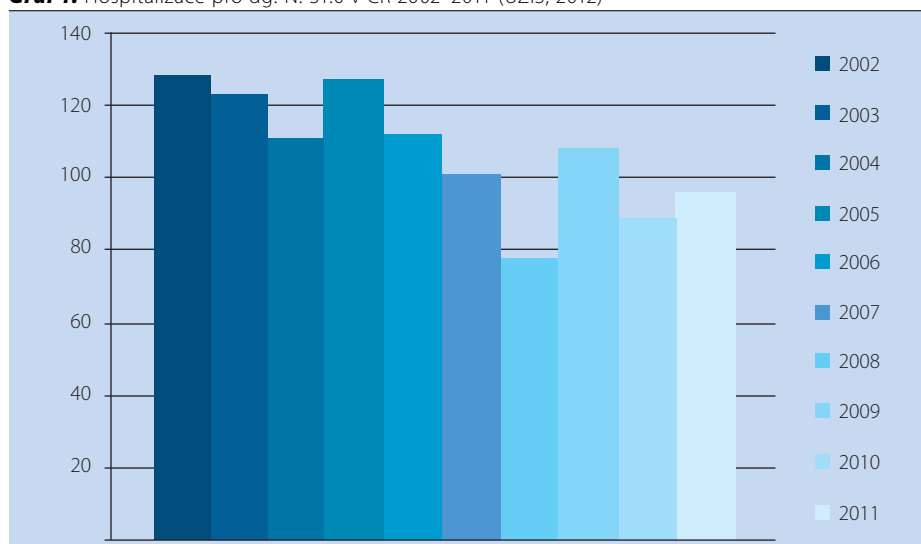
Přes aktivní přístup gynekologů a neonatologů k rizikovým skupinám těhotných se i v současnosti rodí děti se složitými vrozenými rozštěpovými vadami páteře a míchy. V České republice v posledních deseti letech pozorujeme pouze minimální pokles výskytu těchto vad (graf 1). Velmi těžkými dysfunkcemi dolních močových cest (DDMC) jsou postiženy i děti po traumatech, infekcích a nádorech CNS atd. Některé jsou ohroženy již od narození, resp. krátce po vzniku dysfunkce, selháním základních funkcí močových cest, vedoucích v důsledku u nejtěžších případech k poškození ledvin a postupné ztrátě jejich funkce. Nejhorší jsou postiženy děti s detruzorosfinkterickou dyssynergií (DSD), u nichž se kombinuje porucha jímacích a evakuačních funkcí dolních močových cest. Tato nepříznivá kombinace postižení byla u většiny dětí ještě v devadesátých letech minulého století léčena převážně augmentací močového měchýře a podáváním anticholinergik a spasmolytik. Tato léčba byla zatížena celou řadou nežádoucích efektů, včetně účinků na zažívací trakt, salivaci, centrální nervový systém, akomodaci atd.

Porucha evakuace močového měchýře nás navíc limitovala v nasazení maximálních dávek anticholinergik. Problém s evakací dolních močových cest (DMC) zlepšilo u většiny pacientů zavedení čisté intermitentní katetrizace Lapidemem v r. 1970. V tehdejší Československu zavedl tuto metodu T. Hanuš (1).

Nežádoucí účinek anticholinergik je z větší části spojen s perorálním užíváním. Podávání propiverinu je např. spojeno s rizikem poruch akomodace ve 28 % a pocitu sucha v ústech u 37 % pacientů (2). U oxybutyninu jsou tyto účinky ještě častější. Tento efekt je možné snížit buď podáváním forem s prodlouženým uvolňováním, které se vstřebávají nejčastěji v distálních úsecích zažívacího traktu (extended release oxybutynin), transdermálních forem nebo intravezikální instilací. Hlavním přínosem intravezikální instilace je rovnoměrná a pozvolnější absorpce léčiva mukózou močového měchýře s delším poločasem odbourávání (tabulka 1) a snížením plazmatických hladin aktivního metabolitu N-desetyl-oxybutyninu, který je pravděpodobně odpovědný za většinu nežádoucích účinků léčby (3, 4).

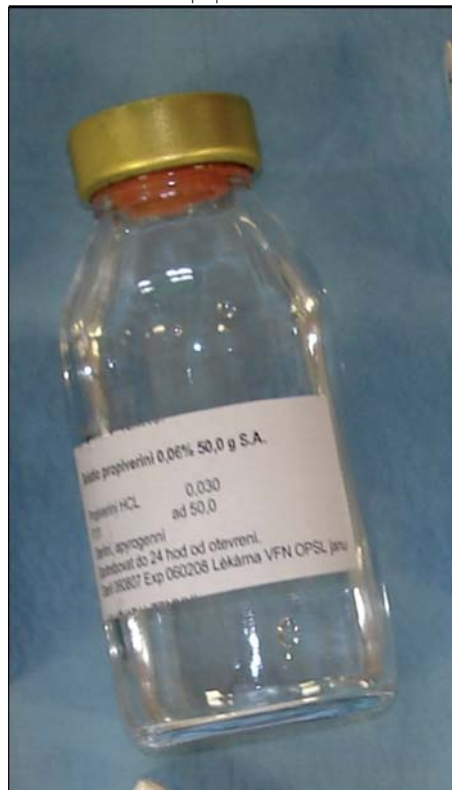
Ve světové literatuře nebyla do loňského roku publikována žádná práce zabývající se intravezikální instilací propiverinu v pediatričké urologické praxi. Referujeme úvodní výsledky léčby souboru dětí s neurogenní dysfunkcí dolních močových cest (NDDMC) intravezikální instilací (IVI) propiverinu na Urologické klinice VFN a 1. LF UK v Praze.

Graf 1. Hospitalizace pro dg. N. 31.0 v ČR 2002–2011 (ÚZIS, 2012)



Tabulka 1. Srovnání plazmatických hladin oxybutyninu (Wein, 1998)

	Max plazmat. hladiny	Po 4 hodinách	Po 9 hodinách
Oxybutynin p. os	7,3 ng/ml	2 ng/ml	
Oxybutynin i. ves	6,2 ng/ml	4 ng/ml	3–4 ng/ml

Obrázek 1. Léčivo připravené k instilaci

Materiál a metodika

Na Urologické klinice VFN bylo v prospektivní studii léčeno v letech 2005–2009 14 pacientů s NDDMC. Jedenáct dětí trpělo myelodysplazií, dva pacienti dysfunkcí po prodělané neuroinfece a jeden po operační korekci anorektální atrezie. Věk pacientů byl 4–18 let v době zařazení do studie (Ø 11,3 r.).

Preparát byl připravován do formy roztoku nemocniční lékárnou VFN v dávce 30 mg, ředěné do 50 ml fyziologickým roztokem 1/1 z tekuté báze, dodávané firmou Apogepha. Nasává se ze sterilní lékovky (obrázek 1) s gumovým uzávěrem pomocí injekční jehly. V jednom balení jsou tedy dvě dávky pro dospělého pacienta.

Jedenáct dětí (78,6%) trpělo hyperaktivitou (OAB), urgentní inkontinencí a sníženou kapacitou močového měchýře. Osm dětí (57,1%) inkontinencí stolice a šest dětí (42,9%) chronickou obstipací. Devět dětí (64,3%) bylo léčeno před IVI pro symptomatickou infekci dolních močových cest (IMC) a dvě (14,3%) pro pyelonefritidu (PNF). Sedm (50%) dětí bylo před IVI neúspěšně léčeno perorálním oxybutyninem, pět (35,7%) propiverinem. Všechny děti absolvovaly kompletní urologické vyšetření včetně urodynamického.

Léčba trvala 3–23 měsíců (průměrná doba podávání 11 měsíců). Preparát byl instilován ráno a večer po vypuštění močového měchýře při katetrizaci. Vzhledem k absenci dávkovacích schémat jsme se při dávkování řídili zkušenostmi s intravezikální instilací oxybutyninu a podávali dávky srovnatelné s doporučením pro perorální aplikaci propiverinu. Průměrná dávka byla 13 mg (4–15 mg).

Výsledky léčby

Výsledky léčby byly hodnoceny v tomto souboru u 12 dětí. Denní inkontinence byla zlepšena u 6 (50,0%) a noční u 5 (41,7%) pacientů. U jednoho (8,3%) dítěte došlo ke zhoršení nočních úniků. Urodynamické parametry byly zlepšeny u 7 (58,3%) pacientů. Maximální cystometrický volum se zvýšil v průměru z 246 na 324 ml (31,8%). Maximální detruzorový tlak se snížil z 38 na 33 cm H₂O. Chronická obstipace byla zlepšena u dvou (16,7%) a inkontinence stolice, patrně v souvislosti se zlepšenou funkcí gastrointestinálního traktu, u tří dětí (25,0%). Po IVI byly léčeny pro recidivu IMC dvě děti (14,3%). Žádný pacient neprodělal pyelonefritidu.

V průběhu léčby nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky (bolest hlavy, poruchy salivace, rozostřené vidění, obstipace, psychické problémy atd.).

Diskuze

Klíčovou publikací, zabývající se problematikou intravezikální instilace oxybutyninu, je Madesbacherova práce z r. 1991 (5). Podával oxybutynin 13 pacientům s přetrvávající neurogení hyperaktivitou močového měchýře po posttraumatické míšní lézi. Pacientům provedl urodynamické vyšetření, poté instiloval 5 mg (1 tabletu) rozpuštěnou ve fyziologickém roztoku do močového měchýře a po 6 hodinách provedl kontrolní urodynamické vyšetření. Prokázal signifikantní zlepšení urodynamických parametrů bez vedlejších účinků. Jeho zkušenosti potvrdila celá řada autorů z nejrůznějších světových pracovišť (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Weese (13) referuje obdobné výsledky léčby intravezikální instilací oxybutyninu (léčebný efekt 55%), bez nežádoucích účinků a při stejném způsobu podání. V některých publikacích se ale objevují zmínky o řídkém výskytu nežádoucích účinků i při intravezikálním podání. Ferrara prezentuje účinky na psychiku, halucinace, sucho v ústech atd. u 17,6% pacientů (4). Massad a Kogan (14) srovnávají farmakodynamiku oxy-

butyninu při perorálním a intravezikálním podání. Spatřují riziko perorálního podání v působení aktivních metabolitů, vzniklých při vstřebání ze zažívacího traktu. V nedávné době bylo publikováno několik prací, srovnávajících efekt intravezikální instilace různých preparátů – oxybutyninu, propantelinu, kapsaicinu atd. (15). U propiverinu obdobné studie dosud nejsou k dispozici.

Závěr

Intravezikální instilace v léčbě refrakterní hyperaktivity močového měchýře je účinnou a bezpečnou alternativou zejména u pacientů špatně reagujících na perorální léčbu (malý klinický efekt, nežádoucí účinky) (16,17). Nevýhodou této léčby je její pracnost (příprava roztoku, náročná aplikace), v případě propiverinu dosud špatně dostupná te- kutá báze a chybění experimentálních studií, které by napomohly v optimalizaci dávkování preparátu.

Literatura

1. Hanuš T. Intermittentní katetrizace močového měchýře. ČLČ 1983; 122: 1135–1137.
2. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, et al. A placebo-controlled multicenter study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. BJU Int 1999; 84: 645–665.
3. Gupta SK, Sathyan G, Lindemulder EA, et al. Quantitative characterisation of therapeutic index: application of mixed index modelling to evaluate oxybutynin dose-efficacy and dose-side effect relationships. Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 65: 672–678.
4. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. BJU Int. 2001; 87: 674–678.
5. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. Paraplegia 1991; 29: 84–90.
6. Lazarus J. Intravesical oxybutynin in the pediatric neurogenic bladder. Nat Rev Urol. 2009; 6: 671–674.
7. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. J Urol. 2008; 180: 1091–1097.
8. Haferkamp A, Hohenfellner M. Intravesical treatment of overactive bladder syndrome. Urologe A. 2006; 45: 1283–1288.
9. Saito M, Watanabe T, Tabuchi F, Otsubo K, Satoh K, Miyagawa I. Urodynamic effects and safety of modified intravesical oxybutynin chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: 3 years experience. Int J Urol. 2004; 11: 592–596.
10. Amark P, Bussman G, Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. Eur Urol. 1998; 34: 148–153.
11. Prasad KV, Vaidyanathan S. Intravesical oxybutynin chloride and clean intermittent catheterisation in patients with neurogenic vesical dysfunction and decreased bladder capacity. Br J Urol. 1993; 72: 19–22.
12. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self) catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. Eur J Pediatr Surg. 1995; 5(Suppl 1): 31–34.
13. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, Zimmern PE. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. Urology. 1993; 42: 527–530.
14. Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. J. Urol. 1992; 148: 595–597.

15. George J, Tharion G, Richar J, Macaden AS, Thomas R, Bhatta-charji S. The effectiveness of intravesical oxybutynin, propantheline, and capsaicin in the management of neuropathic bladder following spinal cord injury. Scientific Journal. 2007; 7: 1683–1690.

16. Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. J Urol. 1997; 157: 638–640.

17. Greenfield SP, Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. J. Urol. 1991; 146: 532–534.

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2012

MUDr. Zdeněk Dítě, FEAPU

Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
zdenekdite@seznam.cz

