

HYPERAKTIVNÍ MĚCHÝŘ – SOUČASNÝ POHLED NA ETIOPATOGENEZI, DIAGNOSTIKU A FARMAKOLOGICKOU LÉČBU

MUDr. Jan Krhut

Urologické oddělení FNŠP Ostrava-Poruba

Pojem hyperaktivní měchýř (overactive bladder – OAB) označuje komplex symptomů frekventního močení, urgencí a/nebo urgentní inkontinence. V současné době je tímto termínem na základě doporučení Mezinárodní společnosti pro kontinenci (International Continence Society – ICS) nahrazován dříve užívaný pojem urgentní inkontinence. Hyperaktivní měchýř patří k nejčastějším zdravotním problémům naší populace. V poslední době je této problematice věnována velká pozornost z mnoha úhlů pohledu. Cílem přehledné práce je podat přehled nových poznatků v oblasti patofyziologie, diagnostiky a farmakologické terapie hyperaktivního měchýře, které přinesly poslední 3 roky.

Klíčová slova: muskarinové receptory, teorie autonomního měchýře, anticholinergika, urodynamické vyšetření.

OVERACTIVE BLADDER – PRESENT LOOK AT ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND PHARMACOTHERAPY

The term overactive bladder indicates a complex of symptoms – frequency, urgency and/or urge incontinence. Currently, according to the recommendation of International Continence Society this term replaces previously used expression urge incontinence. Overactive bladder belongs among the most common problems of our population. Lot of attention is paid to this problem recently from many points of view. The aim of this targeted article is to present an overview on new findings from pathophysiology, diagnosis and pharmacotherapy of overactive bladder during past three years.

Key words: muscarinic receptors, autonomous bladder theory, anticholinergics, urodynamic evaluation.

Epidemiologie

Symptomy hyperaktivního měchýře trpí podle posledních průzkumů asi 15–17% evropské dospělé populace (13, 21).

Pozornost si však zaslouží práce McGrothera et al., která je dosud největší publikovanou studií, která se zabývá incidencí a prevalencí OAB. V části hodnotící prevalenci bylo korespondenčně dotazováno 162 533 respondentů (!) starších 40 let, v části hodnotící incidenci pak 39 602 respondentů starších 40 let ve dvou britských hrabstvích. Pozoruhodná je i vysoká návratnost dotazníků – 60%, resp. 63%. Autoři udávají prevalenci OAB 28,5% a roční incidenci 14%! (20). Tyto údaje potvrzují, že OAB je jedním z nejčastějších zdravotních problémů současné dospělé populace. K obdobným výsledkům došli ve své studii u asijských mužů i Moorthy et al., kteří udávají prevalenci asi 30% (22).

Patofyziologie

Pozornost se soustředila v posledních letech zejména na další výzkum muskarinových receptorů močového měchýře. Doposud bylo izolováno 5 subtypů (M1–M5), které jsou kódovány rozdílnými geny. Všechny subtypy M-receptorů patří do skupiny transmembránových receptorů vázaných na G-protein, jsou však nejen strukturálně, ale i farmakologicky

odlišné. Velmi důležitým poznatkem poslední doby je fakt, že se muskarinové receptory nevyskytují jen ve svalových buňkách detruzoru, ale i v uroteliálních buňkách a v buňkách parasymptických a sympatických nervových zakončení (presynaptické muskarinové receptory).

V buněčných membránách lidského detruzoru byly prokázány M-receptory subtypu M2 a M3, další výzkum se zaměřuje na expresi receptorů M5. V současné době však víme, že kontraktilitu detruzoru zajišťují M3-receptory, byť tvoří jen asi 20% z celkového počtu. Početné dominantní receptory subtypu M2 jen usnadňují kontrakci svalových buněk detruzoru iniciovanou M3-receptory. Předpokládá se podíl M2-receptorů na inhibici beta-adrenergických impulzů, které mají na detruzor tlumivý účinek a na ovlivnění kontraktility buněk detruzoru prostřednictvím blokády kaliových kanálů (15). Velmi dlouho dobu byl urotel pokládán především za bariéru s pasivní protektivní funkcí. Teprve v poslední době bylo dokázáno, že metabolický obrat urotelu je podstatně vyšší, než je tomu u svalových buněk detruzoru. V současné době víme, že muskarinové receptory urotelu zprostředkovávají uvolňování faktorů inhibujících kontrakci detruzoru, přičemž hustota těchto receptorů je v urotelu dvakrát vyšší, než ve svalových buňkách detruzoru (16).

Zatím není přesně známa typizace jednotlivých muskarinových receptorů urotelu, předpokládá se však stejně jako v detruzoru vysoké zastoupení subtypů M2 a M3.

Na presynaptických nervových zakončeních byly muskarinové receptory prokázány v močovém měchýři jak na terminálních vlákních parasymptiku, tak sympatiku.

Presynaptické receptory M1 působí na svalovou kontrakci facilitačně zvýšením uvolňováním acetylcholinu, naopak presynaptické receptory M2 a M4 působí inhibičně. Zajímavé je, že u hyperaktivního měchýře byla prokázána vysoká aktivita receptorů M1, které navíc mění své farmakologické charakteristiky směrem k charakteristikám receptorů M3 (26).

Které subpopulace muskarinových receptorů se podílejí na rozvoji klinického obrazu hyperaktivního měchýře, není v současné době jasné. Průkaz heterogenity muskarinových receptorů jak co do struktury, tak co do lokalizace, však podporuje hypotézu, že antimuskarinika nemusí působit jen specificky na receptory svalových buněk detruzoru, ale na jejich účinku se může zatím nejasným mechanismem podílet i ovlivnění aktivity uroteliálních a presynaptických muskarinových receptorů (18).

Nicméně, jak vyplývá z výše uvedených dat, jsou dnes pro moderní anticholinergní preparáty cílovou strukturou především receptory M3.

Zajímavé souvislosti byly objeveny také mezi adrenergními a cholinergními receptory.

V lidském měchýři jsou exprimovány zejména beta-2 a beta-3-adrenergní receptory, které mají relaxační účinek na detruzor, a alfa-1 adrenergní receptory, které působí kontrakci hladké svaloviny zejména v oblasti hrdlu močového měchýře, ale v menším počtu jsou zastoupeny i v buňkách detruzoru.

Zajímavá je nápadná strukturální podobnost adrenergních a cholinergních receptorů a shodný mechanismus nervové svalové přenosu. V obou případech vyvolává podráždění receptoru uvolnění diacylglycerin-trifosfátu, který indukují uvolnění iontů kalcia z endoplazmatického retikula svalové buňky a její kontrakci.

Ve zvířecím experimentu bylo dokázáno, že právě zvýšená citlivost alfa-adrenergních receptorů lokalizovaných v detruzoru může hrát roli ve zvýšené kontraktilitě detruzoru. Na podobném principu je dnes vysvětlován vznik iritací močových příznaků při subvezikální obstrukci a v souvislosti se „stárnutím“ detruzoru. Proto někteří autoři navrhuji zavést do terapie hyperaktivního měchýře i alfalytika (14).

Velmi zásadně se v poslední době změnil rovněž pohled na patofyziologii vzniku hyperaktivního měchýře. Tradičně se vznik hyperaktivního měchýře vysvětloval buď inadektivní aktivací mikčního reflexu (neurogení teorie) (12), nebo aktivací kontrakce detruzoru vyvolanou patologickou reakcí samotných svalových buněk (myogenní teorie) (5).

Tyto teorie se staly také podkladem farmakologické léčby hyperaktivního měchýře anticholinergiky. Je však známo, že anticholinergika ve velké většině neovlivňují kontraktilitu detruzoru, ale spíše jímací fázi mikčního cyklu.

Zcela nový pohled, který tento rozpor vysvětluje, nabízí teorie „autonomního měchýře“ (11). Podle této je aktivita močového měchýře řízena dvěma relativně na sobě nezávislými systémy.

První je „klasický“ systém parasymptické inervace, který predominantně ovlivňuje mikční fázi cyklu.

Druhý systémem je pak podle této teorie „intrinsická“ síť myofibroblastů, která je ovlivňována jak parasymptikem tak sympatikem. Tato síť je analogická síti intersticiálních Cajalových buněk střeva a je zodpovědná za lokální kontrakce svalových vláken detruzoru během jímací fáze cyklu. Tuto „autonomní aktivitu“ detruzoru během plnění bychom mohli velmi zjednodušeně přirovnat k peristaltice střeva. Právě patologická „autonomní aktivita“ v plnicí fázi by mohla být podkladem vzniku hyperaktivního měchýře. Součástí této hypotézy je i předpoklad, že anticholinergika ovlivňují právě tuto „autonomní (hyper)aktivitu“

blokádu uvolňování acetylcholinu z presynaptických nervových zakončení a z buněk urotelu (13).

I když se v poslední době podstatně změnil pohled na patofyziologii hyperaktivního měchýře, nelze ani zdaleka říci, že bychom znali všechny faktory a mechanismy, které se na jeho vzniku podílejí.

Diagnostika hyperaktivního měchýře

Donedávna se hlavní důraz v diagnostice hyperaktivního měchýře kladl na urodynamické vyšetřovací metody. V současné době jsme však svědky mohutné diskuze o tom, zda před zahájením léčby hyperaktivního měchýře je, či není nutné provedení invazivních urodynamických vyšetření, zejména plnicí cystometrie („urodynamics or no urodynamics“ debate). Nutnost zařazení invazivní urodynamiky do vyšetřovacího algoritmu před zahájením léčby hyperaktivního měchýře má své velmi renomované zastánce (9) i odpůrce (7). Hlavním a velmi logickým argumentem odpůrců diagnostiky pomocí invazivní urodynamických metod je fakt, že urodynamický nálezu ve velké většině případů neovlivní výběr léčby první volby, kterou jsou perorálně podávána anticholinergika. Navíc nebyl prokázán rozdíl v klinické úspěšnosti léčby anticholinergiky u pacientů, u nichž byla zahájena léčba na podkladě urodynamického nálezu a u pacientů, u nichž byla zahájena léčba na podkladě výsledků neinvazivních vyšetření (1, 4).

Stále více zastánců proto nachází diagnostický algoritmus postavený na tzv. neinvazivní urodynamice: anamnéze, mikční kartě, lokálním klinickým vyšetření (průkaz příp. současné stresové inkontinence), vyšetření moči (vyloučení infekce) a uroflowmetrii se stanovením rezidua (vyloučení obstrukce, event. hypokontraktility detruzoru). Údaje získané tímto neinvazivním, rychlým a ekonomickým způsobem jsou většinou dostačující k rozhodnutí o zahájení terapie hyperaktivního měchýře.

Podle tohoto přístupu je invazivní urodynamické vyšetření indikováno u pacientů, u nichž je podezření na přítomnost neurogení dysfunkce dolních cest močových, subvezikální obstrukce nebo hypokontraktility detruzoru, dále u pacientů, u nichž je zvažována invazivní terapie a konečně v případě neúspěchu léčby první volby. Tento trend rovněž respektuje doporučení Evropské urologické asociace pro léčbu inkontinence a závěry 3. mezinárodní konzultace o inkontinenci (28).

Farmakoterapie hyperaktivního měchýře

Farmakoterapie je dosud nejrozšířenější metodou léčby hyperaktivního měchýře. K in-

hibici kontraktility svalové buňky detruzoru několika cest:

- blokádu specifických muskarinových receptorů anticholinergiky
- blokádu přísunu kalciových iontů do svalové buňky tzv. blokátory kalciového kanálu
- zvýšení přísunu kaliových iontů tzv. otevírači kaliových kanálů
- intracelulární inhibici svalové kontraktility blokádu fosfodiesterázy
- stimulaci inhibičního účinku sympatiku podáním beta-adrenergních agonistů.

Ne všechna teoreticky využitelná farmaka jsou klinicky relevantní, naopak v praxi jsou užívány i další léky, jejichž mechanismus účinku není plně objasněn. Největší pozornost se logicky soustřeďuje na anticholinergika. Ačkoliv byla efektivita anticholinergik prokázána v nesčetných studiích, je pozoruhodný fakt, že dlouhodobá compliance pacientů při léčbě anticholinergiky je velmi nízká. Udává se, že po 12 měsících léčby medikuje pravidelně jen asi 20 % pacientů, a to bez ohledu na typ preparátu. Příčiny této skutečnosti zatím nebyly plně objasněny. Tato situace vede k tomu, že jsou intenzivně hledány další cesty, jak dlouhodobou complianci pacientů zlepšit. V poslední době se další vývoj anticholinergik ubírá jednak směrem k novým retardovaným formám dříve osvědčených léků, novým aplikačním cestám (intravezikální, transdermální), ale zejména směrem k vývoji nových vysoce selektivních látek. Společnou snahou je minimalizovat vedlejší účinky při zachování, nebo zlepšení klinické účinnosti léku.

Nedávno byl v ČR registrován **tolterodin v retardované formě** (SR – slow release). Prodloužené uvolňování zajišťuje stabilní sérové hladiny aktivních metabolitů, což umožňuje dávkování jedenkrát denně. Dosavadní studie potvrzují vysokou účinnost (signifikanční redukce urgencí u 71 %–86 % pacientů), při relativně velmi nízké frekvenci nežádoucích účinků (sucho v ústech 9 % vs. 2 % placebo) (25). Studie porovnávající tolterodin SR s klasickým tolterodinem IR (intermediate release) prokázala, že tolterodin SR 4 mg 1× denně je o 18 % účinnější v redukci inkontinentních epizod než tolterodin IR 2 mg 2× denně (27).

Další novou možností anticholinergní léčby představuje podání **oxybutininu transdermální cestou** ve formě náplasti.

Oxybutynin v náplasti obsahuje koncentrace účinné látky dostatečné pro udržení trvalého transportu pro interval dávkování co 3 až 4 dny. Oxybutynin je transportován intaktní kůží do systémové cirkulace pasivní difúzí. Po aplikaci transdermálního oxybutininu stoupají plazmatické koncentrace oxybutininu po dobu přibližně 24 až 48 hodin a rovnovážného stavu

je dosaženo během druhé aplikace transdermální náplasti. Poté se stálé koncentrace udržují po dobu až 96 hodin.

Ve své studii uvádí Davila stejnou účinnost perorálního oxybutyninu a oxybutyninu v transdermální náplasti, přičemž výskyt suchosti v ústech byl významně nižší u skupiny léčené transdermální formou (38%) než u skupiny léčené formou perorální (94%) (8). Další studie (10) srovnávala účinnost retardované formy perorálního tolterodinu 4 mg/den s transdermálním oxybutyninem 3,9 mg/den a placebem. Obě aktivní látky významně snížily denní frekvenci epizod inkontinence, zvýšily vymočený objem a zlepšily kvalitu života. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla suchost v ústech, která se vyskytla u 4,1% pacientů léčených transdermálním oxybutyninem, u 7,3% pacientů léčených retardovaným tolterodinem a 1,7% pacientů léčených placebem. Nevýhodou transdermálního podání je občas popisovaná iritace kůže v místě nalepení náplasti (3).

Solifenacin představuje zcela novou látku, která byla rovněž nedávno registrována. Vyznačuje se výhodnými farmakokinetickými vlastnostmi, zejména nejvyšší selektivní afinitou k M3-receptorům ze všech u nás registrovaných anticholinergik (19, 23). Podle závěrů posledních prací se zdá být solifenacin v dávce 10 mg jedenkrát denně efektivnější v redukci urgencí a urgentních inkontinencí než tolterodin v dávce 2 mg dvakrát denně (17) a navíc je prvním z anticholinergik, u nějž byla prokázána statisticky významná redukce nykturií (6).

Budoucí trendy farmakoterapie

V současné době jsme svědky enormní vědecké aktivity, směřující k vyvinutí nových možností farmakologické léčby hyperaktivního měchýře. V podstatě každý známý receptor, který by mohl hrát roli v procesu modulace aktivity detruzoru, je předmětem intenzivního vědeckého zájmu. Nejvíce pozornosti se soustřeďuje na antagonisty purinergních receptorů, které pravděpodobně hrají významnou roli v etiopatogenezi hyperaktivity detruzoru v senu, dále na modulatory iontových kanálů, glutamin, glycin, vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP), substanci P a prostaglandiny. Spekuluje se o tom, že budoucnost bude nejspíše patřit kombinované léčbě ovlivňující rozdílnými mechanismy odlišné cílové struktury (28).

Závěr

I přes současný rozsah našich znalostí o patofyziologii hyperaktivního měchýře a relativně širokou paletu léčebných možností, nelze pova-

žovat problém hyperaktivního měchýře za vyřešený. Naopak vzhledem k jeho vysoké prevalenci lze předpokládat, že se bude zájem na tuto oblast koncentrovat do budoucna v ještě větší míře.

Literatura

1. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998; 81(6): 801.
2. Andersson KE, Pehrson R. CNS involvement in overactive bladder: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. *Drugs* 2003; 63(23): 2595.
3. Appell RA. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *Curr Urol Rep*. 2003; 4(5): 343.
4. Bemelmans BL, Kiemeneys LA, Debruyne FM. Low-dose oxybutynin for the treatment of urge incontinence: good efficacy and few side effects. *Eur Urol*. 2000; 37(6): 709.
5. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997; 50(6A Suppl): 57.
6. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2004; 172: 1919.
7. Colli E, Artibani W, Goka J, Parazzini F, Wein AJ. Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature. *Eur Urol* 2003; 43(1): 63.
8. Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW. Transdermal Oxybutynin Study Group: A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol* 2001; 166(1): 140.
9. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics? *Neurourol Urodyn* 2003; 22(2): 105.
10. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW. Transdermal Oxybutynin Study Group: Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003; 62(2): 237.
11. Gillespie JL. The autonomous bladder: a view of the origin of bladder overactivity and sensory urge. *BJU Int* 2004; 93(4): 478.
12. de Groat WC. Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. *Eur Urol* 1998; 34 Suppl 1: 2.
13. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Hohenfellner M, Thüroff JW. Epidemiology and etiology of overactive bladder. *Urologe A* 2003; 42: 776.
14. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior SW, Thüroff JW. Veränderungen des Rezeptorprofils der alternierenden Blase. *Urologe A* 2004; 43 (5): 535.
15. Hampel C, Thüroff JW. Pharmakologie des Harntraktes. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H (Hrsg) *Urodynamik*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 2004: 17–33.
16. Hawthorn MH, Chapple CR, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. *Br J Pharmacol* 2000; 129 (3): 416.
17. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A. YM-905 Study Group: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93(3): 303.
18. Chess-Williams R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2002; 22(3): 133.
19. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M, Miyata K, Takeuchi M, Yamada T, Honda K. M(3) receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2002; 366(2): 97.
20. McGrother CW, Donaldson MM, Shaw C, Matthews RJ, Hayward TA, Dallosso HM, Jagger C, Clarke M, Castle- den CM. MRC Incontinence Study Team. Storage symptoms of the bladder: prevalence, incidence and need for services in the UK. *BJU Int* 2004; 93(6): 763.
21. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760.
22. Moorthy P, Lapitan MC, Quek PL, Lim PH. Prevalence of overactive bladder in Asian men: an epidemiological survey. *BJU Int* 2004; 93(4): 528.
23. Nelson CP, Gupta P, Napier CM, Nahorski SR, Challiss RA. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 310(3): 1255.
24. Scarpero HM, Dmochowski RR. Muscarinic receptors: what we know. *Curr Urol Rep* 2003; 4(6): 421.
25. Siami P, Seidman LS, Lama D. A multicenter, prospective, open-label study of tolterodine extended-release 4 mg for overactive bladder: the speed of onset of therapeutic assessment trial (STAT). *Clin Ther* 2002; 24(4): 616.
26. Uchiyama T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J Smooth Muscle Res*. 2004; 40 (6): 237.
27. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group: Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; 57(3): 414.
28. Viktrup L, Summers KH, Dennett SL. Clinical practice guidelines for the initial management of urinary incontinence in women: a European-focused review. *BJU Int* 2004; 94 Suppl 1: 14.