

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERAKTIVNÍHO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A URGENTNÍ INKONTINENCE

MUDr. Aleš Vidlár, MUDr. Radovan Vrtal, doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

Hyperaktivní močový měchýř (OAB) je stresující chronický stav charakterizovaný urgencemi s nebo bez urgentní inkontinence (UI), obvykle provázený častým močením a nykturií. Postihuje miliony lidí na celém světě, nezávisle na věku, pohlaví a rase. Prevalence vzrůstá s věkem a je relativně větší u žen než u mužů. Léčba OAB je zaměřena na snížení obtěžujících symptomů a zlepšení celkové kvality života pacientů. Ve sdělení je podán přehled o známé farmakologické léčbě OAB a UI se zaměřením na anticholinergika (léky 1. linie).

Klíčová slova: hyperaktivní močový měchýř, urgentní inkontinence, farmakologická léčba.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER (OAB) AND URGE URINARY INCONTINENCE

Overactive bladder (OAB) is a chronic distressing condition characterized by urinary urgency with or without urge incontinence (UI), usually with frequency and nocturia. It affects millions of people worldwide independent of age, sex and race. The prevalence increases with age and is relatively higher in women compared with men. The treatment of OAB is aimed at reducing of the debilitating symptoms so as to improve the overall quality of life for patients. This article gives overview about known pharmacological treatment of OAB and UI with a view to anticholinergic agents (1st line drugs).

Key words: overactive bladder, urinary urge incontinence, pharmacological treatment.

Urolog. pro Praxi, 2007;8(4): 158–162

Úvod

Inkontinence moči je definovaná Mezinárodní společností pro inkontinenci (ICS – International continence society) jako jakýkoliv mimovolný únik moči (1). Mezi její hlavní typy patří stresová (SI) a urgentní inkontinence (UI) a jejich kombinace – smíšená inkontinence. SI je definována jako mimovolný únik moči při námaze a vypětí nebo smíchu a kašli, UI jako mimovolný únik moči doprovázený urgencí (1). V současné době je místo pojmu UI používán komplexnější termín hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB). Hyperaktivní močový měchýř je definován jako syndrom charakterizovaný kombinací symptomů mezi které patří urgence, s UI nebo bez ní, obvykle provázená častým močením a nykturií (1). Tyto symptomy mohou mít vážný dopad na kvalitu života pacientů a vyskytují se hlavně u starší věkové skupiny, u populace nad 40 let (mužů i žen) je jejich prevalence 17% (13). Hyperaktivní močový měchýř je nejen vážným medicínským, ale i socioekonomickým problémem. Cílem článku je podat přehled o farmakologické léčbě OAB se zaměřením na běžně používané léky, nezabýváme se otázkami patofyziologie a etiologie OAB.

Konzervativní léčba OAB

Pokud je stanovena diagnóza OAB, pak k hlavním cílům léčby patří snížení obtěžujících symptomů a zlepšení celkové kvality života. Důležitý je komplexní přístup k této problematice – kombinace farmakoterapie s úpravou životního stylu, včetně ži-

votosprávy, odstranění nebo zamezení příjmu látek „dráždicích“ svalovinu močového měchýře (káva, alkohol, kořeněná jídla, nikotin) a redukce tělesné hmotnosti. Mezi další možnosti patří rehabilitace a posílení svalů pánevního dna, biofeedback. Farmakoterapie hraje hlavní roli a v současné době je v rámci konzervativní léčby OAB považována za metodu volby.

Princip farmakologické léčby

Inervace močových cest je velmi složitá, komplexní a probíhá na několika úrovních. Základní inervační osa zahrnuje šedou kůru mozkovou, pontinní mikční centrum, sakrální mikční centrum (S_2 – S_4), periferní autonomní a somatické nervy. Porucha na kterékoliv úrovni se projeví narušením funkce dolních močových cest. Dolní močové cesty mají dvě funkce: jímací a vyprazdňovací, v nichž hlavní roli hraje detruzor a svalovina hrdla močového měchýře i proximální uretry. Jejich funkci a koordinaci zajišťuje nerušená činnost sympatického, parasympatického a somatického nervového systému řízená ze supraspinálních center. Pro léčbu OAB je k dispozici velké množství léků s rozdílným působením, na různých cílových místech. Jejich přehled, včetně stupně současné úrovně důkazu jejich účinnosti i typu doporučení, je uveden v tabulce 1 (15).

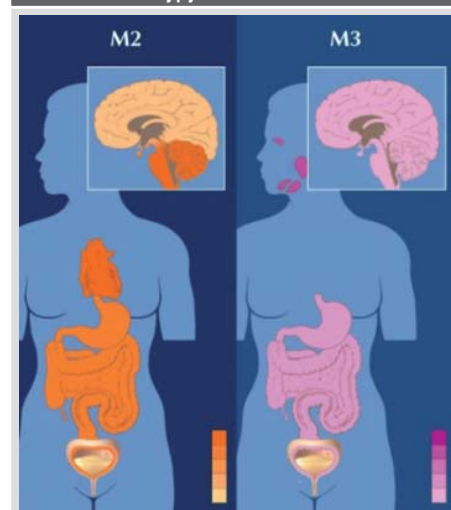
Standardně používané léky

Při léčbě OAB mezi nejvíce používané léky patří anticholinergika a tricyklická antidepresiva.

Anticholinergika

Kontrakce detruzoru během mikční fáze je zprostředkována parasympatikem, a to navázáním neurotransmiteru acetylcholinu (Ach) na muskarinové receptory svaloviny detruzoru. Zatím je známo celkem pět subtypů muskarinových receptorů, které se vyskytují na mnoha místech v organismu. Ve svalovině detruzoru se vyskytují subtypy M2 a M3 (obrázek 1). Anticholinergika (antagonisté muskarinových receptorů, antimuskarinika) působí inhibiči funkce detruzoru, tlumí vnímání náplně měchýře a zlepšují jímací příznaky (urgence, frekvence, nykturie a inkontinence) a kapacitu měchýře, ale neovlivňují normální mikční funkci. Jejich lepší účinnost oproti placebo o 44–74% byla potvrzena v randomizovaných kontrolovaných studi-

Obrázek 1. Subtypy



Tabulka 1. Přehled látek používaných při léčbě OAB včetně stupně současné úrovně důkazu jejich účinnosti i typu doporučení (3rd International Consultation on Incontinence, Monaco 2005)

účinná látka	úroveň důkazu	doporučení
Antimuskarinika		
Tolterodin	1	A
Trospium	1	A
Solifenacin	1	A
Darifenacin	1	A
Propantelin	2	B
Atropine, hyoscyamin	2	C
Léky se smíšeným účinkem		
Oxybutinin	1	A
Propiverin	1	A
Dicyklomin	3	C
Flavoxát	2	D
Antidepresiva		
Imipramin	3	C
Alfablokátory		
Alfuzosin	3	C
Doxazosin	3	C
Prazosin	3	C
Terazosin	3	C
Tamsulosin	3	C
Betamimetika		
Terbutalin	3	C
Salbutamol	3	C
Cox inhibitory		
Indometacin	2	C
Flurbiprofen	2	C
Další		
Baclofen*	3	C
Capsaicin**	2	C
Resiniferatoxin***	2	C
Botulotoxin	2	B
Estrogeny	2	C
Desmopresin****	1	A

aplikace: *intratékálně **intravezikálně ***do stěny močového měchýře ****nykturie

doporučení: A (vysoké)–D (nedoporučené)

úroveň důkazu: 1 (vysoké)–4 (nízké)

látky označené kurzívou v současné době nejsou v ČR registrované

ích (3, 7). Mezi nevýhody patří výskyt nežádoucích účinků (sucho v ústech, poruchy akomodace, zácpa), které jsou způsobené působením na muskarinové receptory mimo urogenitální trakt (oxybutinin, propiverin, trospium). Výskyt těchto nežádoucích účinků je nižší u selektivních antagonistů muskarinových receptorů (tolterodin, solifenacin, darifenacin) (6, 7). V tomto ohledu se jako slibné ukazuje také použití retardovaných forem (extended release – ER) a jiné cesty aplikace účinné látky (transdermálně, intravezikálně) při zachování jejich účinnosti (5, 6, 11, 12). Tento předpoklad se bohužel nepotvrdil u transdermální formy oxybutininu (má výrazné nežádoucí účinky). V tabulce 2 je uveden přehled používaných anticholinergik a jejich základní charakteristiky.

Tabulka 2. Standardně používaná anticholinergika a jejich základní charakteristiky

generikum	oxybutinin	propiverin	trospium	tolterodin	solifenacin
specialita	Ditropan® Uroxal®	Mictonetten® Mictonorm®	Spasmex® Spasmed® Uraplex®	Detrusitol SR®	Vesicare®
jednotlivá dávka	5 mg	5 mg	5–20 mg	2–4 mg	5–10 mg
dávkování	2–4×1	2–3×1–3	2–3×1	1×1	1×1
max. hladina	1/2–1 hod	2–3 hod	4–6 hod	2–6 hod	3–6 hod
vylučování	moč 60 % stolice	moč 50 % stolice	moč 60 % stolice	moč 80 % stolice	moč 80 % stolice

Mezi kontraindikace použití anticholinergik patří:

- myastenia gravis,
- neléčený glaukom s uzavřeným (úzkým) úhlem,
- toxické megakolon, těžká ulcerózní kolitida,
- močová retence,
- známá precitlivlost na látku nebo jiné složky obsažené v přípravku,
- těhotenství a laktace.

Tricyklická antidepresiva

Mezi hlavní farmakologické účinky patří:

- inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu, serotoninu a dopaminu na presynaptické membráně,
- centrální a periferní anticholinergní efekt,
- centrálně vyvolaný účinek inhibicí noradrenalinu a serotoninu.

Tricyklická antidepresiva (imipramin, amitriptylin, dosulepin) zlepšují jímající funkci močového měchýře, jejich účinek je výsledkem kombinace relaxačního efektu na detruzor a posílení činnosti vnitřního sfinkteru uretry (9, 10). Při léčbě OAB je používán imipramin (Melipramin®), jehož vedlejší účinky se většinou objevují až při vyšších dávkách užívaných při léčbě depresí. V posledních letech bylo provedeno jen velmi malé množství studií s imipraminem a jeho jasná účinnost při léčbě OAB není spolehlivě prokázána. Nicméně byl popsán dobrý efekt při léčbě noční enurézy.

Alternativní léčiva a testované látky

Alfablokátory

Je velmi dobře dokumentováno, že alfablokátory příznivě ovlivňují LUTS (tzv. syndrom dolních močových cest) u mužů s benigní hyperplazií prostaty (BPH) (2), ale jejich účinnost při léčbě OAB není dokázána žádnou kontrolovanou klinickou studií. Ačkoliv alfablokátory mohou být ve vybraných případech při léčbě OAB účinné, přesvědčivý důkaz jejich efektu neexistuje, a proto jejich použití není celkově doporučováno.

Betamimetika

Betaadrenergní receptory zprostředkovávají relaxaci detruzoru během jímající fáze mikčního

cyklu. Bohužel zatím nebyl u dostupných látek prokázán jasný účinek a jejich použití není také doporučováno (6).

Inhibitory syntézy prostaglandinů (cox-inhibitory)

Prostaglandiny působí kontrakci svaloviny močového měchýře, přesto zůstává jejich podíl na patogenezi OAB stále nejasný. Při biosyntéze prostaglandinů hraje hlavní roli cyklooxygenáza, proto se dá předpokládat, že její inhibice může mít efekt i při léčbě OAB. Pro malý počet kontrolovaných klinických studií není používání cox-inhibitorů doporučováno.

Analoga vasopresinu

Desmopresin (Minirin®) je syntetický analogon vasopresinu se zvýrazněným antidiuretickým efektem, ale prakticky bez vasopresorického účinku (13). V dnešní době je široce používán při léčbě primární noční enurézy a je také účinný u dospělých s nykturií (polyurického původu). Zda bude plnohodnotnou alternativou při léčbě OAB ovšem potřebuje další prozkoumání.

Baclofen

Baclofen patří mezi centrální myorelaxancia a inhibuje monosynaptické i polysynaptické přenosy na úrovni míchy i když přesný mechanismus jeho účinku není znám. Publikované zkušenosti s použitím Baclofenu® při léčbě OAB jsou omezené. Může mít efekt při léčbě hyperaktivity detruzoru (4) a intratékální aplikace u spastických pacientů s dysfunkcí močového měchýře zvětšuje kapacitu močového měchýře (14).

Látky ovlivňující mebránové kanály – blokátory kalciových kanálů (terodilin, nifedipin) a aktivátory kaliových kanálů (pinacidil, kromokanil)

Aktivita detruzoru je ovlivněna přísunem extracelulárního kalcia a koncentrací intracelulárních Ca⁺⁺ iontů. Zablokování přísunu Ca⁺⁺ iontů oslabuje kontrakci detruzoru. Nicméně klinických studií, zkoumajících efekt blokátorů kalciových kanálů na hyperaktivitu detrusoru je velmi málo. Dostupné informace

nenasvědčují tomu, že by léčba OAB blokátory kalciových kanálů byla efektivní.

Otevření K^+ kanálů a následný přísun iontů K^+ způsobuje hyperpolarizaci a tím i snížení napětí hladkých svalů (včetně detruzoru). Otevření K^+ kanálů (zablokování nechtěných kontrakcí detruzoru bez ovlivnění normální mikce) teoreticky může být možností léčby OAB, v současnosti ale neexistují důkazy potvrzující účinnost aktivátorů kaliových kanálů. Nicméně se zdají být v této indikaci slibnou lékovou skupinou a je třeba vyčkat na výsledky probíhajících studií.

Kapsaicin a resiniferatoxin (vaniloidy)

Tyto látky působí na vaniloidových receptorech uvolnění neurotransmiterů z C-nervových aferentních vláken a tím i jejich dlouhodobou blokádu (blokáda bolestivé reakce). Intravezikální aplikace těchto

to látek má efekt na zvětšení kapacity močového měchýře a snížení urgencí. Účinky těchto preparátů jsou ověřovány klinickými studiemi.

Závěr

V současné době patří ke zlatému standardu léčby OAB anticholinergika. I když byla prokázána dobrá účinnost neselektivních anticholinergik, jejich použití je omezeno výskytem nežádoucích účinků, což často vede k jejich vysazení, nebo k poddávkování. Hlavní výhodou anticholinergik se selektivním účinkem na receptory M2 a M3 je potlačení těchto nežádoucích účinků, kterého je dosaženo při srovnatelné účinnosti, ale za cenu větších finančních nákladů. Měly by proto být používány jako léky 2. linie. Jako slibné se ukazuje použití retardovaných lékových forem a vývoj jiných cest aplikace účinné látky při zachování účinnosti anticholinergik. U dal-

ších známých skupin léků je jejich použití v současné době omezené a není obecně doporučováno. V budoucnosti se léčba pravděpodobně bude soustředit na nové mechanismy ovlivňující kontraktilitu močového měchýře (agonisty β_3 -adrenergního receptoru, aktivátory K^+ kanálů, 5-HT modulátory a botulotoxin), které jsou v současné době ve fázi výzkumu. Průběžné výsledky klinických studií s těmito látkami jsou optimistické. Hlavním cílem farmakoterapie hyperaktivity detruzoru bude cílenější a efektivnější léčba s minimálním výskytem vedlejších účinků.

Převzato z Klin Farmakol Farm 2007;21(1): 12–14.

MUDr. Aleš Vidlář

Urologická klinika, FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc
e-mail: alevi@centrum.cz

Literatura

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol and Urodyn* 2002; 21 (5): 1670–1678.
2. Anderson K. Pharmacological treatment of urinary incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Sein A. 2nd Consultation on Incontinence, Paris 2001.
3. Anderson KE, Bengtsson B, Paulsen O Desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP). Pharmacology and clinical use. *Drugs of today* 1988; 24: 509.
4. Anderson KE. Alpha-adrenoreceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoreceptor antagonists. *World J Urol* 2002; 19 (6): 390.
5. Appell R, Sand P, Dmochowski R et al. Prospective randomised controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: result of OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76 (2): 358–363.
6. Artibani W. Overactive bladder: new perspectives. *Eur Urol* 2002; Suppl. 4 (1): 1–30.
7. Berghmans L, Hendriks H, De Bie R et al. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU Int* 2000; 85 (2): 254–263.
8. Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 163.
9. Castleden CM, George CF, Renwick AG et al. Imipramine – a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. *J Urol* 1981; 125: 218–221.
10. Cole A, Fried F. Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol* 1972; 107: 44–48.
11. Collas D, Mallone – Lee J. The pharmacokinetic properties of rectal oxybutynin a possible alternative to intravesical administration. *Neurourol Urodyn* 1997; 16 (4): 346–347.
12. Diokno A, Appell R, Sand P et al. Prospective, randomised, double – blind study of the efficacy and tolerability of the extended – release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder. Results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (4): 687–695.
13. Milson I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.
14. Tailor MC, Bates CP. A double blind crossover trial of Baclofen – a new treatment for unstable bladder syndrome. *Br J Urol* 1979; 51: 504.
15. 3rd International Consultation on Incontinence, Monaco 2005, June 25–26.