

URGENTNÍ MIKCE A INKONTINENCE A MOŽNOSTI JEJICH FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY

MUDr. Martina Poršová¹, MUDr. Ivan Kolombo, FEBU², MUDr. Jaroslav Porš³,
MUDr. Radka Kobzanová¹, MUDr. Richard Pabišta¹

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice, Mladá Boleslav

²Centrum robotické chirurgie a urologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

³Urologická ambulance, Městská nemocnice, Turnov

Příznaky dolních močových cest (lower urinary tract symptoms – LUTS) dělíme na příznaky mikční (voiding symptoms; dříve obstrukční příznaky), jímací (storage symptoms; iritační příznaky) a příznaky postmikční (postvoiding symptoms). Závažnost LUTS i jejich vliv na kvalitu života hodnotíme pomocí škály nejrozličnějších dotazníků. Největší dopad na kvalitu života mají příznaky jímací – urgency, urgentní inkontinence a polakisurie, k jejich farmakologickému ovlivnění používáme anticholinergika.

Klíčová slova: příznaky dolních močových cest, mikční příznaky, jímací příznaky, hyperaktivní močový měchýř, intersticiální cystitida, dotazníky, vnímání potíží, bother skóre, anticholinergika.

URGENCY AND INKONTINENCE OF URINE AND POSSIBILITIES OF THEIR FARMACOLOGICAL TREATMENT

Lower urinary tract symptoms (LUTS) include voiding symptoms, storage and postvoiding symptoms. Seriousness of LUTS and their impact on the quality of life can be evaluated by using lots of different questionnaires. Storage symptoms – urgency and urgent incontinence and frequent voiding have most serious influence on the quality of life. Anticholinergics effecting muscarinic receptors can be used to their pharmacological treatment.

Key words: lower urinary tract symptoms, voiding symptoms, storage symptoms, overactive bladder, interstitial cystitis, perception of symptoms, bother score, anticholinergics.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(6): 302–306

Klasifikace příznaků dolních močových cest

Viz tabulka 1.

Onemocnění projevující se LUTS

LUTS se klinicky manifestuje řada onemocnění, která postihují dolní močové cesty a prostatu. Charakteristickým příznakem **hyperaktivního močového měchýře (overactive bladder-OAB)** je pocit neodkladného nucení na močení (urgence), který dále doprovází časté močení (frekventní mikce, polakisurie), močení v noci (nykturie) a u třetiny pacientů i urgentní inkontinence. Za termínem OAB se tedy skrývá soubor příznaků jímacích. Pokud je urgentní inkontinence součástí příznaků hyperaktivního močového měchýře, pak používáme termín mokřý hyperaktivní měchýř, termínem suchý hyperaktivní měchýř označujeme naopak stav, kdy urgentní inkon-

tinence v komplexu symptomů OAB chybí (6). Dalším onemocněním, které se může projevit LUTS, je **benigní hyperplazie prostaty (BPH)**. Definice BPH je patologickeoanatomická a ne vždy se toto onemocnění klinicky projevuje. Platí tedy, že ne všichni pacienti s histologicky prokázanou BPH musí mít současně vyjádřené klinické příznaky onemocnění dolních močových cest. Příznaky klinické formy BPH jsou mikční, jímací i postmikční (viz tabulka 1) (11).

Intersticiální cystitida (IC) je chronické nezá-
nětlivé onemocnění stěny močového měchýře, které je provázáno velmi bolestivými a nepříjemnými příznaky. Charakteristickými symptomy jsou: bolest, urgency a polakisurie (9). Bolest bývá v oblasti podbřišku, malé pánve, někdy vyzařuje do křížové oblasti, pochvy, třísel nebo do stehů (u mužů též do penisu, varlat, skrota a na perineum). Nucení na močení je stále a bývá velmi trvalé (14).

Chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS) je onemocnění s poměrně velkou prevalencí zvláště u mladších pacientů. Projevuje se necharakteristickými mikčními obtížemi a pánevní bolestí (13).

LUTS se vyskytují i u řady **dalších onemocnění**: u karcinomu prostaty a močového měchýře (urgency, polakisurie u CIS), u striktur močové trubice nebo stenózy hrdla močového měchýře (zpočátku mikční, později jímací symptomy), detruzorosfinkterické dyssynergie nebo u juxtavezikální ureterolitiázy (urgency, polakisurie) (11).

Hodnocení závažnosti příznaků, bother skóre

K hodnocení **závažnosti příznaků dolních močových cest** nám dnes slouží škála dotazníků. Důležité jsou pro nás ty, které hodnotí vliv **LUTS na kvalitu života pacienta (tzv. „bother“ skóre)**. Dva nemocní se zcela stejným symptomovým skóre mohou mít odlišnou **percepci** – tedy vnímání potíží a u každého z nich mohou mít tyto potíže zcela jiný dopad na společenský a profesní život, v závislosti na tom, jak jsou aktivní, jaké mají koníčky apod. Např. stejně častý výskyt urgencí vnímá pacient, který musí často cestovat dopravními prostředky na větší vzdálenosti nebo nemůže během práce kdykoliv odběhnout na toaletu mnohem negativněji než ten, který má toaletu během většiny dne v dosahu.

Tabulka 1. Příznaky dolních močových cest (LUTS) – rozdělení podle Mezinárodní společnosti pro močovou kontinenci (International Continence Society – ICS) (6)

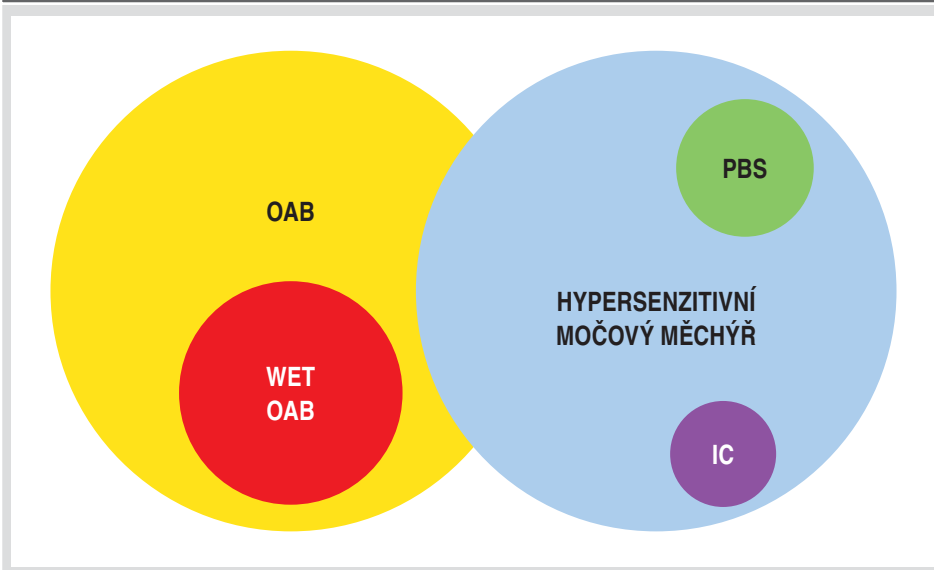
mikční příznaky	jímací příznaky
• opožděný začátek močení (retardace mikce) • slabý a pomalý mikční proud • namáhavé a obtížné močení, močení s pomocí břišního lisu • prodloužené močení • přerušované močení	• nutkavé močení (urgency) • časté močení ve dne (polakisurie) • časté močení v noci (nykturie) • urgentní inkontinence • bolesti v podbřišku
postmikční příznaky DMC	
• odkapávání moči po mikci (terminální dribbling) • pocit neúplného vyprázdnění měchýře	

Dotazníky hodnotící vliv určitého symptomu na kvalitu života by měly co nejlépe a nekomplexněji vystihovat jejich dopad jak na fyzický a duševní stav nemocných, tak na jejich sociální aktivitu (10). V každodenním životě obecně více omezují příznaky jímací než mikční.

Nejvíce obtěžující jsou pocity **neodkladného nucení na močení**. Urgence přicházejí náhle a lze je jen velmi obtížně vědomě potlačit. Významně ovlivňují kvalitu života, protože zasahují do běžné denní aktivity nemocného. Pacienti s těmito potížemi se obávají cestovat dopravními prostředky na větší vzdálenosti, obávají se cestovat do míst, která neznají a po příjezdu na nové místo se zajímají o rozmístění toalet („toilet mapping“), izolují se ze společenského života, omezují sportovní aktivity, svůj denní program podřizují „močovému měchýři“. Je-li přítomna i urgentní inkontinence, přidávají se obavy z úniku moči a vzniku nepříjemného zápachu, pacienti ztrácí pocit sebevědomí, připadají si méněcenní. S urgencemi se často pojí i polakisurie a nykturie. Důsledkem nykturií je únava a pokles výkonnosti (6).

Významný dopad mají jímací příznaky i na sexuální a interpersonální vztahy. Negativní vliv na sexuální život udávají až 2/3 pacientů (6). Omezení pociťují nemocní i při vykonávání své profese a ně-

Obrázek 1. PBS – painful bladder syndrom-bolestivý měchýř, IC– intersticiální cystitida, OAB – hyperaktivní močový měchýř (R. Fiala, Výroční konference ČUS, Hradec Králové 2008)



kdy mohou obtěžující urgencye a polakisurie způsobit až ztrátu zaměstnání.

Terapie

Velké množství provedených studií svědčí o tom, že symptomy dysfunkcí dolních močových cest mají významný vliv na kvalitu života (1). Cílem léčby je

zmírnění nebo úplné odstranění potíží nemocného, zlepšení měřitelných parametrů (snížení počtu epizod urgencí, prodloužení „warning time“, prodloužení intervalu mezi jednotlivými mikcemi, zvětšení kapacity močového měchýře, zesílení proudu moči apod.) a zlepšení kvality jeho života. Také v hodnocení efektivity léčby nám pomáhají dotazníky.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba objektivně zvětšuje kapacitu močového měchýře. Anticholinergika nebo léky s kombinovaným anticholinergním a spasmolytickým účinkem tlumí kontrakce detruzoru a zmírňují tak nepříjemné urgencye a polakisurie. Úspěšnost farmakologické léčby se pohybuje mezi 62–80 %. Nejužívanější skupinou jsou anticholinergika s efektem na muskarinové receptory (4).

Oxybutynin je používán již více než 30 let a donedávna byl považován za zlatý standard. Působí na muskarinové receptory M_1 , M_2 a M_3 a má přímé spasmolytické účinky na buňky detruzoru. Je velmi dobře absorbován z GIT, v játrech pak metabolizován z více než 90 % na aktivní N-desthyl-oxybutynin. Oxybutynin prostupuje hematoencefalickou bariérou, což má za následek nežádoucí centrální vedlejší účinky.

Při užití plné dávky je incidence vedlejších účinků značná a většina pacientů není schopna tuto dávku dlouhodobě tolerovat. Nově je nyní zaváděn ve formě 5, 10, 15 mg SR, tedy s prolongovaným účinkem po dobu 24 hodin. Existuje i transdermální forma, nicméně i zde je užití limitováno vedlejšími účinky (14 % pacientů udává lokální nesnášenlivost náplasti) (11).

Tolterodin je moderní antimuskarinikum, které má u pacientů s urgencemi a urgentní inkontinencí dlouhotrvající působení na močový měchýř a zároveň 8x menší afinitu k muskarinovým receptorům slinné žlázy než oxybutynin (8). Ve srovnávacích studiích s oxybutyninem byl prokázán statisticky významně nižší pocit sucha v ústech (7). Malou lipofilitou a špatnou prostupností přes hematoencefalickou bariéru je zajištěn i výrazně nižší nežádoucí efekt na kognitivní funkce (12). Tolterodin **snižuje počet epizod urgencí, urgentních inkontinencí i frekvenci mikce** u pacientů s oběma formami urgentní inkontinence (7). Nedávno byla v ČR registrována retardovaná forma (SR – slow release, 2 a 4 mg kapsle). Prodloužené uvolňování zajišťuje konstantní hladinu aktivní formy v séru po dobu 24 hodin. Při podávání 4 mg SR formy navečer je pak ještě dále možno snížit nežádoucí vedlejší účinky oproti podávání medikamentu ráno až 7x.

Trospium se od ostatních anticholinergik liší svou strukturou. Jedná se o kvartérní amoniiovou bázi. Její výhodou je malá liposolubilita a malá schopnost průniku do CNS. Je tak dosaženo výrazné redukce nežádoucích centrálních účinků (vliv na kognitivní funkce). Trospium podáváme nalačno alespoň hodinu před jídlem, jeho absorpci výrazně snižuje jídlo s obsahem tuku. Vylučuje se v 80 % ledvinami do moči v nezměněné podobě, čímž je zajištěn jeho lokální efekt na buňky detruzoru (5). Musíme však redukovat dávku u pacientů s renální insuficiencí. Hoffner hodnotil ve své multicentrické studii semiobjektivní údaje získané hodnocením mikčních deníků i objektivní urodynamické parametry. Po 52 týdnech léčby trospiem a oxybutyninem uvádí signifikantní nárůst cystometrické kapacity a **signifikanční pokles počtu urgencí, frekvencí a epizod urgentní inkontinence** v obou léčebných skupinách. Významné rozdíly uvádí při srovnání snášenlivosti obou látek – nežádoucí účinky udávalo celkem 47,9 % pacientů léčených trospiem oproti 57,9 % pacientů léčených oxybutyninem (zlatý standard). Sucho v ústech udávalo 33 % pacientů léčených trospiem vs. 50 % pacientů léčených oxybutyninem (3).

Solifenacin je terciární amin, velmi dobře se absorbuje z GIT. Je distribuován ve formě tablet po 5 mg a 10 mg s prodlouženým uvolňováním (podáváme jednou denně). Jde o moderní medikament, velmi dobře tolerovaný díky selektivnímu působení na M_3 a M_2 receptory v močovém měchýři s výrazně potlačeným efektem na slinné žlázy. V současnosti je u nás dostupná jen forma 5 mg. Studie STAR, která zahrnovala 1 355 pacientů, prokazuje po léčbě solifenacinem u 74 % pacientů minimálně 50% **snížení počtu epizod inkontinence**, přičemž téměř 59 % pacientů z celé skupiny

bylo plně kontinentních (7). Při hodnocení urgencye podle PBC škály bylo **dosaženo signifikantního snížení tzv. „skóre obtíží“ a počtu urgentních epizod (12).**

Darifenacin je terciární amonium se střední liposolubilitou a velmi dobrou vstřebatelností z GIT. In vitro má největší selektivitu k M3 receptorům, z čehož vyplývá nízký výskyt nežádoucích účinků (sucho v ústech, zácpa). Ve formě 7,5 a 15 mg tablet je užíván jednou denně. Ze srovnávacích studií s oxybutyninem vyplývá, že mezi oběma preparáty není rozdíl

v **efektivitě (redukce epizod urgencí a inkontinencí)**, ale v tolerabilitě a výskytu nežádoucích účinků (sucho v ústech, obstrukce, rozmazané vidění) (15).

Propiverin je terciární amin se smíšeným spasmolytickým a parasimpatolytickým účinkem. (neurotropní a muskulotropní efekt). Tento lék má poměrně vysokou efektivitu, subjektivní zlepšení symptomatologie je dosahováno u 77 % pacientů. Uvádí se 33% pokles frekvence močení, 65% pokles frekvence epizod denní inkontinence a 60% pokles nykturií. Z nežádoucích účinků je popisována ve

45 % většinou lehká hyposalivace, v 15 % poruchy akomodace a v 23 % zvýšená únava.



MUDr. Martina Poršová

Urologické oddělení,
Oblastní nemocnice
V. Klementa 147,
293 50 Mladá Boleslav
e-mail: martinaporsch@seznam.cz

Literatura

1. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manage Care* 2000; 6(Suppl 11): 580–590.
2. Halaška M, Dorschner W, Frank M. Treatment of urgency and incontinence in elderly patients with propiverine hydrochloride. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 428–430.
3. Hofner K, Halaska M, Primus G, et al. Tolerability and efficacy of trospium chloride in long term treatment (52 weeks) in patients with urge syndrome: a double-blind controlled, multicentre clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 487–488.
4. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuskarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 5–26.
5. Kim Y, Yoshimura N, Masuda H, et al. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int* 2006; 97(2): 400–403.
6. Krhut J. Hyperaktivní močový měchýř. Praha: Maxdorf, 2007.
7. Martan A, a kol. Inkontinence moči u žen. Praha: Jessenius Maxdorf, 2005.

8. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al. Tolterodine – a new bladder selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195–207.
9. Nosková P. Léčba bolesti u intersticiální cystitidy. *Urolog. pro Praxi*, 2008; 9(3): 112–115.
10. Patrick DL, Chiang YP. Measurement of health outcomes in treatment effectiveness evaluations: conceptual and methodical challenges. *Med Care* 2000; 38(Suppl 9): 114–125.
11. Verner P. Benigní hyperplázie prostaty. Praha: Maxdorf, 2005.
12. Vrtal R, Vidlák A, Študent V. Diagnostika a léčba hyperaktivního měchýře. *Urolog. pro Praxi* 2007; 8(5): 211–216.
13. Zámečník L, et al. Sexuální dysfunkce u pacientů s chronickou prostatitidou/syndromem chronické pánevní bolesti. *Urolog. pro Praxi* 2005; 1: 23–25.
14. Zámečník L, Hanuš T. Chronická bolest u intersticiální cystitidy. *Urologické Listy, Medica* 2007; 2.
15. Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor agonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005; 23: 248–252.