

Farmakoterapie a její úskalí v léčbě urgentní inkontinence a hyperaktivního močového měchýře

MUDr. Miroslava Romžová, MUDr. Marie Hurtová, MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D., MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.
Urologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Farmakoterapie je metodou první volby v léčbě hyperaktivního močového měchýře a urgentní inkontinence. Léky účinkují pomocí vazby aktivní lékové látky na buněčné a nervové receptory. Touto vazbou ovlivní cílový orgán. Většina receptorů je zastoupená v různém velkém množství v rozdílných orgánech a orgánových systémech. Následkem toho podávaný lék ovlivňuje současně více orgánových systémů, což vede ke vzniku žádoucího i nežádoucího efektu.

Klíčová slova: urgentní inkontinence, hyperaktivní močový měchýř, farmakoterapie, nežádoucí účinky.

Pharmacotherapy and its pitfalls in the treatment of urgent incontinence and overactive bladder

Pharmacotherapy is the first line therapy in the treatment of the overactive bladder and the urgent incontinence. It effects thru the active substance or the metabolite on the cell or neuronal receptor. This receptor's bind induces target organ. Many organs have same types of the receptors. That is the reason, why one medicament operates on different organs. That leads to eligible and ineligible effect.

Key words: urgent incontinence, overactive bladder, pharmacotherapy, unwished side-effect.

Urol. praxi, 2011; 12(4): 229–233

Úvod

Močová inkontinence je závažným problémem dnešní urologie. Vede k postupné sociální, fyzické a psychologické devastaci jedince, který jí trpí. Způsobuje jeho izolaci ve společnosti a nižší sociální uplatnění. Časté noční vstávání, vyšší počet močení za den a v neposlední řadě úniky moče jej vyčerpávají i fyzicky. Stud pacienta často vede k bagatelizaci problému nebo jeho popření. Jen část pacientů proto vyhledá odbornou pomoc.

Únik moče může být způsoben vnější nebo vnitřní příčinou. Ovlivňují jej patologické, anatomické a fyziologické faktory močových cest. Mnohé příčiny lze spolehlivě odhalit a léčit. Příkladem je močová infekce, dysfunkční eliminační syndrom, atrofická vaginitida nebo chronická medikace pacienta.

Podle serveru UroToday.com můžeme močovou inkontinenci rozdělit následovně (1):

Extrauretrální

- Píštěl (vezikouretrální, ureterovaginální, ureterovaginální)
- Ektopický ureter

Uretrální

- Funkční poruchy
 - z důvodu tělesného postižení
 - z důvodu nedostatečné vyspělosti a uvědomování si

- Abnormality močového měchýře
 - hyperaktivita močového měchýře
 - netlumené kontrakce
 - pokles poddajnosti (compliance)
 - hypersenzitivita s inkontinencí

- Abnormality výtokové
 - stresová inkontinence
 - deficit vnitřního sfinkteru (ISD)
 - uretrální instabilita
 - postmikční dribling
 - uretrální divertikl
 - vaginální plnění moči

- Inkontinence z přetékání

Zjednodušené dělení přináší Mezinárodní společnost pro kontinenci (ICS):

- **stresová inkontinence** – únik moči při zvýšení intraabdominálního tlaku a současném poklesu tlaku v močové trubici; nejčastěji při provokačním manévru jako je kašel, kýčání nebo zvedání předmětů
- **urgentní inkontinence** a hyperaktivní močový měchýř – k úniku moči dochází v důsledky zvýšené aktivity močového měchýře, doprovázeného nejčastěji urgencemi a frekvencemi
- **smíšená inkontinence** – kombinace různých druhů inkontinence, nejčastěji však stresové a urgentní
- **trvalá inkontinence** – trvalý únik moče (píštěl, ektopie ureteru)

- **inkontinence z přetékání** – únik moči při přeplněném močovém měchýři, nejčastěji při retenci moči
- **jiná inkontinence** (např. při sexu aj.)

V první řadě je nutné odlišení dvou nejčastěji se vyskytujících typů inkontinence: stresovou a urgentní. Úniky moči nejvíce postihují ženy v reprodukčním věku, a to 3× častěji než muže. Poté postupně narůstá podíl mužské inkontinence a ve věku 80. let a více se vzájemný poměr vyrovnává. Ženy v reprodukčním věku trpí oběma typy inkontinence, u mužů převažuje inkontinence urgentní. Ve stáří podíl stresové inkontinence globálně stagnuje, urgentní je na vzestupu (2).

K rozlišení typu inkontinence slouží vyšetřovací postupy, které zahrnují nejprve důkladnou anamnézu pacienta. Zaměřujeme se na délku obtíží pacienta, jejich charakter a vyvolávající moment jejich vzniku. Fyzikální vyšetření zahrnuje urologické vyšetření muže i ženy, dále gynekologické vyšetření u ženy. Vyšetření moči provádíme chemicky vyšetřením sedimentu, poté i kultivací moči k vyloučení močové infekce. Nedílnou součástí anamnézy pacienta jsou dotazníky (IPSS u mužů, Gaudenzův dotazník, OAB V8, a jiné). Důležité informace má vedení mikční karty. Ultrazvuk močového rezidua a uroflowmetrie mohou ukázat na skryté mikční potíže. Urodynamicke

vyšetření se doplňuje v závěru, většinou při selhání primární léčby.

Onemocnění patří do rukou zkušeného odborníka, který odliší formu inkontinence a zahájí adekvátní léčbu. Špatná diagnostika vede ke špatné léčbě a nespokojenosti pacienta i lékaře.

Každý lék, i skvěle účinný, s sebou ale nese mnohé nežádoucí účinky, které výsledný efekt léčby snižují. Dostupná terapie hyperaktivního měchýře a urgentní inkontinence je v současnosti široká a jednotlivé preparáty mají za sebou již více generací přípravků. I když mnohé nežádoucí účinky prvních preparátů byly eliminovány, objevily se s novými molekulami další.

Léčba urgentní inkontinence a její úskalí

Urgentní inkontinence je součástí syndromu zvaného hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder, OAB). Zahrnuje frekvence, urgence, urgentní inkontinenci s nebo bez nykturií. Frekvence vyjadřuje počet močení za 24 hodin. Za častou mikci považujeme 8 a víc močení za 24 hodin. Urgenci se rozumí pocit naléhavosti vyhovět močovému měchýři vyprázdnit se a neschopnost močení oddálit.

Metodou první volby terapie OAB a urgentní inkontinence je farmakoterapie. Ta zahrnuje více druhů léků, které jsou různé účinné, mají rozlišné pole působení a také odlišné nežádoucí účinky. Nejčastěji užívanými preparáty jsou anticholinergika. Účinné jsou také některá antidepresiva a hormony. Celková úspěšnost medikamentózní terapie se pohybuje mezi 68 až 80 % (3). V léčbě OAB je vhodné ještě před zahájením vlastní farmakoterapie pacienta edukovat v úpravě jeho režimových zvyků, zejména v příjmu tekutin a stravy. U starších lidí je vhodná úprava domácího prostředí, aby jim nic nebránilo v cestě na toaletu. Přínosný v léčbě je i tzv. bladder training, nebo bladder drill. Postupným nacvičením správné mikce a dostatečných rozestupů mezi močením je možno dosáhnout zlepšení až u 25–57 % pacientů (5).

Po selhání medikamentózní terapie nastupují další postupy, zejména endoskopické a chirurgické.

Antimuskarinika (anticholinergika)

Jedná se o látky s parasymptolytickým účinkem. Působí jako kompetitivní antagonisté acetylcholinu na muskarinových receptorech. Jeho blokováním dochází k relaxaci hladkého svalstva močových cest. Výsledkem je následné zvýšení kapacity močového měchýře, snížení

pocitu nucení na močení (urgence) a snížení frekvence močení (3, 5, 6, 7, 8).

V organismu rozeznáváme 5 podtypů muskarinových (M) receptorů podle jejich distribuce v jednotlivých orgánech. M1 se nacházejí v centrálním nervovém systému (mozková kůra, hypokampus) a v slinných žlázách. M2 jsou distribuovány v kardiovaskulárním systému (myokard) a v močovém měchýři. M3 se nacházejí zejména v močovém měchýři, slinné žláze a gastrointestinálním systému. M4 jsou součástí bazálních ganglií a M5 ovlivňují zrak a akomodaci pro jejich umístění v očích, středním mozku a substantii nigra.

Užívání anticholinergik vede ke zmírnění příznaků OAB. Podle své selektivity a neselektivity k jednotlivým podtypům M receptorů pak s sebou nesou i nežádoucí účinky. Ovlivnění CNS je dáno přestupem molekuly anticholinergika hematoencefalickou bariérou. To závisí na velikosti molekuly daného léčiva, jeho liposolubilitě nebo přítomnosti P-glykoproteinu či typu aminu (kvartérní nebo terciální). Působí závratě, poruchy spánku, poruchy paměti a somnolenci. Působení na M1 a M3 receptory vede k ovlivnění slinné a slzné žlázy. Dochází ke snížené sekreci slin, což vede k pocitu sucha v ústech (xerostomii) a také ke snížené tvorbě slz (suché oko, zvýšené dráždění). Incidence této poruchy je přibližně 10 %. Jejich vliv na GIT prostřednictvím M3 receptorů vede ke zpomalení činnosti střev, zácpě, plynatosti a k bolestem břicha. Představuje 2 až 28 % incidenci u nemocných s touto léčbou. Působení prostřednictvím M2 receptorů vede k ovlivnění srdečního rytmu a srdečního výdeje. Může vést ke vzniku tachyarytmií nebo prodloužení QT intervalu. Afinita k M5 receptoru vzhledem k jejich přítomnosti v očních tkáních, ovlivňuje kontrakci musculus ciliaris. Účinek se může projevit ve špatné akomodaci oka a rozmazaném vidění. Také může dojít ke glaukomovému záchvatu.

Anticholinergika jsou metabolizována v játrech a jejich vylučování probíhá prostřednictvím ledvin. Je proto potřeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům s hepatopatiemi a renální insuficiencí. V jiném případě by mohlo dojít k akumulaci léčiva a intoxikaci pacienta. Ta vyvolává těžkou centrální poruchu, somnolenci až stupor, halucinace nebo excitaci. Vede k respirační insuficienci působením na dechové centrum v mozku a tachykardií. Může vést k poruše vyprazdňování močového měchýře nebo mydriáze.

Preparáty tohoto typu nejsou vhodné k podávání v těhotenství a období laktace, zejména

pro nedostatečné zkušenosti s jejich účinkem na plod a kojení.

■ **Trospium** (Spasmed, Spasmex, Uraplex) – jedná se o kvartérní amin, který neprochází hematoencefalickou bariérou. To snižuje jeho centrální nežádoucí účinky. Je však míň selektivní na jednotlivé podtypy M receptorů. Působí zejména na M1 a M3 receptorech, méně i na M2. Ve větší míře vede k pocitu suchosti v ústech nebo suchosti očí a kůže, dále vyvolává bolesti hlavy a vede k obstrukci.

■ **Tolterodin** (Detrusitol, Uroflow) – má nižší afinitu k receptorům M1. To vede ke snížení incidence pocitu sucha v ústech. Také neprostupuje hematoencefalickou bariérou pro svojí nízkou liposolubilitu. Proto má menší centrální nežádoucí účinky. Je dodáván i ve formě s prodlouženým uvolňováním, co zajistí snížení kolísání jeho hladiny.

■ **Solifenacin** (Vesicare, Asolfena) – je vysoce selektivní antagonist a působící na M3 receptorech. Jeho výhodou je působení jen na močové cesty bez vedlejšího efektu na jiné orgány s M receptory. Také má potlačenou afinitu k slinné žláze, takže téměř nevyvolává pocit sucha v ústech. Vzhledem ke svému dlouhému biologickému poločasu je vhodné jej podávat jen 1x denně.

■ **Fesoterodin** (Toviaz) – je nejnovějším preparátem. Patří k anticholinergikům vyšší generace se selektivním účinkem na M receptory močových cest. Pro částečnou přestupnost hematoencefalickou bariérou může vyvolávat poruchy spánku. Vzhledem k přítomnosti sóje v léčivu dodávaném na český trh není vhodný pro lidi s alergií na sóju nebo arašidy.

■ **Darifenacin** (Emselex) – je také selektivním antagonistem M3 receptorů. Má nízkou liposolubilitu a nebyli zde popsány žádné vedlejší účinky na CNS. Také xerostomie a obstrukce nemá vysoký výskyt. Není vhodný k užívání u lidí s glaukomem s úzkým úhlem, kde zvyšuje nitrooční tlak. Také u lidí s myastenii gravis není jeho podání vhodné. Může dojít ke zhoršení již tak porušeného nervového přenosu z důvodu blokády acetylcholinových receptorů autoprotilátkami. Má vyšší potenciál k interakcím s ostatními léky pacienta, zejména antikoagulanty a psychofarmaky.

Léky se smíšeným účinkem

■ **Oxybutinin** (Uroxal, Ditropan, Kentera) – je nejstarším preparátem užívaným v léčbě

hyperaktivního močového měchýře a patří ke zlatému standardu léčby, zejména v první linii. Preparát má kombinovaný přímý spazmolytický účinek na hladkou svalovinu močového měchýře s parasympatolytickým účinkem (blokádou muskarinových receptorů pro acetylcholin). Působí na M1, M2 a M3 receptory. Jeho působení vede ke snížení urgencí a počtu urgentních úniků moči. Také ovlivňuje počet vůlí ovládaných mikcí. Po svém vstřebání v GIT podléhá významnému first-pass metabolismu, přičemž všechny jeho metabolity jsou aktivní. Jeden z nich (N-desetyl-oxybutinin) má však mnohem vyšší afinitu ke slinné žláze, než k receptorům močového měchýře. To je příčinou častějšího pocitu sucha v ústech než u jiných preparátů. Pro svůj parasympatolytický účinek není vhodný pro pacienty s glaukomem s úzkým úhlem a také u lidí s myastenii gravis. Podobně jeho užití není vhodné ani u jedinců s prokázanou obstrukcí močových cest, kde vede k rozvoji retence moči. U pacientů s poruchou funkce jater a ledvin třeba dbát na zvýšenou opatrnost, lék je metabolizován játry a exkrece probíhá přes glomerulární filtraci. Anticholinergní účinek může zhoršovat příznaky refluxní ezofagitidy. U pacientů s ulcerózní kolitidou může vést ke vzniku paralytického ilea nebo ke zhoršení příznaků toxického megakolonu. Pro svoji hydrofilnost lehce prostupuje hematoencefalickou bariérou a působí centrálně, vede k závratím nebo somnolenci. V zahraničí je k dostání i v gelové nebo náplastové formě. Jde ale o formy méně účinné a s častými lokálními nežádoucími účinky (zarudnutí, svědění) (3, 4, 6, 8).

- **Propiverin** (Mictonorm) – kombinuje parasympatolytický účinek na acetylcholinových receptorech s lokálním anestetickým účinkem. Účinné jsou i metabolity propiverinu. Anticholinergní účinek spočívá v blokování svalové kontrakce neurotropním efektem. Pomocí blokování draslíkových kanálů a prostupu KCl působí muskulotropně. Celkový efekt léčby vede ke snížení intravezikálního tlaku, zvětšení kapacity močového měchýře a snížení urgencí a kontraktility detruzoru močového měchýře. Negativně působí na srdeční nedostatečnost, tachykardii a arytmiie srdce, které může zhoršovat. Opatrnost je nutná u hiátové hernie a refluxní ezofagitidy, také u jaterní a renální insuficience (3, 4, 6, 8).

Hormony

- **Desmopresin** (Minirin) – je syntetický analog 8-arginin vazopresinu. Vede ke zvýšení rezorpcie primární moči v oblasti distálního tubulu ledviny, což povede ke snížení tvorby moči a zadržení tekutiny v těle. Současně vede ke zvýšeným ztrátám sodíku. Antidiuretický účinek přetrvává 8 až 12 hodin. Není vhodný k podávání pacientům s kardiální nedostatečností a u lidí s psychogenní polydipsií. Také u lidí se sklonem k hyponatrémii. Další nežádoucí účinky jsou poměrně vzácné, vyskytují se bolesti hlavy, nevolnost, bolesti břicha, závratě a sucho v ústech (9).
- **Estrogeny** – ztráta estrogenů u žen v pozdějším věku vede postupně ke ztenčení sliznice močové trubice a trigona močového měchýře, ke ztrátě svalového tonu svěrače a vede ke zvýšení močových symptomů. Estrogeny tlumí kontraktilitu močového měchýře inhibicí vstupu extracelulárního kalcia do buněk detruzoru. Také dochází ke zvýšení senzorického prahu urotelu. To vše vede ke snížení četnosti iritačních symptomů, jako je urgence nebo frekvence. Nesnižují počet inkontinenčních epizod (10, 11).

Léky účinkující na membránových kanálech

- **Blokátory kalciových kanálů** jsou léky, kterých mechanismus účinku spočívá v reverzibilní blokádě pomalého kalciového kanálu. To vede k výrazné relaxaci hladké svaloviny cév, dále ke snížení kontraktility myokardu a v malé míře ovlivňuje tvorbu a vedení vzruchu na nervově-svalové ploténce. Poslední vzpomenuť účinek je důvodem jejich potenciálního využití v léčbě OAB. Zkoušena byla zejména látka nifedipin (Cardipin, Nifecard). V běžné praxi ale téměř nejsou využívány pro závažné nežádoucí účinky – pokles krevního tlaku v důsledku vazodilatace, závratě, tachykardie, palpitace.

Antidepresiva

- **Imipramine** je tricyklické antidepresivum, které neselektivně inhibuje zpětné vychytávání katecholaminů a serotoninu. Současně má také anticholinergní účinky, proto jej možno využít v léčbě OAB. Zvyšuje účinek jiných anticholinergik. Není vhodný k podávání lidem s jaterní a ledvinovou nedostatečností. Pacienti již léčení inhibitory MAO

(monoaminoxidázou) jsou při užití imipraminu vystaveni riziku vzniku hypertenze, tachykardie, srdeční arytmiie, cévní mozkové příhody nebo srdečnímu selhání.

Toxiny

- **Botulinum toxin** – je neurotoxin v přírodě produkován anaerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Jeho užití v medicíně je známo od konce minulého století. Účinkuje zejména u nemocí se zvýšenou svalovou kontrakcí. Toxin blokuje neuromuskulární přenos tím, že presynapticky blokuje uvolňování acetylcholinu. Výsledný efekt se projeví v paralýze svalstva močového měchýře. Dochází k objektivnímu snížení hyperaktivity detruzoru močového měchýře a k subjektivní redukci urgencí a epizod urgentní inkontinence. Jeho užití v urologii v České republice je prozatím off-label. Aplikace je prozatím umožněna jen prostřednictvím klinických studií. Podává se lokální aplikací přímo do močového měchýře, subslizničně nebo intramuskulárně. U lidí s obstrukcí močových cest může vést ke vzniku močové retence. Opakované podání může vést k trvalému poškození svalů v místě vpichu. Zvláštní opatrnost je potřeba věnovat pacientům s neuromotorickým poruchami, kteří mohou mít zvýšenou citlivost na tento lék. Může u nich dojít k vážným potížím s polykáním nebo dýcháním. Výsledný efekt terapie botulinem zdaleka převažuje nad incidencí nežádoucích účinků (9, 12).

Závěr

Urgentní inkontinenci při hyperaktivním močovém měchýři trpí kolem 16 % pacientů (3). Považuje se především za zdravotní problém vyššího věku. Ve skutečnosti je však diagnózou, která postihuje jak ženy, muže, tak i děti v každé věkové kategorii.

Zlatým standardem léčby urgentní močové inkontinence jsou antimuskarinové preparáty. Farmakoterapie zlepšuje kvalitu života pacientů s touto nemocí, na druhé straně sebou přináší mnohé nežádoucí účinky. Je proto s výhodou poznat účinek každého léku, a tím se jim vyvarovat nebo je alespoň minimalizovat.

Literatura

1. <http://www.urotoday.com/urinary-incontinence-ui-983/classification-2944.html>.

2. Herzog AR, Fultz NH. Prevalence and incidence of urinary incontinence in community dwelling populations. J Am Geriatr Soc, 1990; 38: 273.
3. Verner P. Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik při léčbě OAB. Urolog. Praxi, 2010; 11(5): 241–246.
4. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2005; 48: 5–26.
5. Romžová M, Hurtová M, Pacovský J, Brodák M. Inkontinence moče ve stáří. Urolog. Praxi, 2010; 11(3): 119–123.
6. Poršová M, Kolombo I, Porš J, Kobzanová R, Pabišta R. Urgentní mikce a inkontinence a možnosti jejich farmakologické léčby. Urol. Praxi, 2008; 9(6): 302–306.
7. Andersson KE. Antimuscarinic mechanism and the overactive detrusor: an update. Eur. Urol., 2011; 59: 377–386.
8. Topinková E. Úskalí farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního močového měchýře. Lékařské listy, 2009; 18: 21–25.
9. Drlík P. Nykturie – současné možnosti terapie. Urol. Praxi, 2010; 11(4): 176–179.
10. Saks EK, Lily AA. Pharmacologic management of overactive bladder. The female patient, 2010; 11(35): 24–29.
11. Krhut J. Současný pohled na diagnostiku inkontinence moči a léčbu. Postgraduální med. 2008; 3: 32–39.
12. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical Botulinum Toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. Eur. Urol., 2010; 58: 919–926.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2011
Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2011

MUDr. Miroslava Romžová

Urologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
romzova@fnhk.cz

