

Hyperaktivní močový měchýř. Kombinace léčby anticholinergiky a beta-3-mimetiky

MUDr. Lukáš Horčíčka

GONA spol. s r. o., Urogynekologická ambulance, Praha

Hyperaktivní měchýř je jednou z nejčastějších příčin chronických obtíží a poruch kvality života ve vyspělých zemích. V diferenciální diagnostice je upozorněno na závažná onkologická, neurologická i metabolická onemocnění, vykazující symptomatologii hyperaktivního měchýře. Podrobně je rozebrána léčba hyperaktivního močového měchýře (OAB) s přihlédnutím ke kombinaci léčivých látek.

Klíčová slova: hyperaktivní měchýř, urgentní inkontinence, anticholinergika, beta-3-mimetika, kombinace léčby.

Overactive bladder. Combination therapy with anticholinergic and beta-3 mimetic drugs

Overactive bladder is one of the most common causes of chronic complaints and impaired quality of life in developed countries. The differential diagnosis section points out serious oncological, neurological, and metabolic diseases exhibiting the symptoms of overactive bladder. The treatment of OAB including a combination of medicinal products is discussed in detail.

Key words: overactive bladder, urgent incontinence, anticholinergics, beta-3 mimetics, combination therapy.

Úvod

Dle Standardisation Subcommittee International Continence Society je hyperaktivní měchýř (Overactive bladder, OAB) definován jako „urgence, s nebo bez inkontinence, doprovázená obvykle polakisurií a nykturií“ (1). Jedná se o symptomový syndrom, budící podezření na přítomnost dysfunkce dolních močových cest. Historicky byly tyto potíže nazývány senzorickou urgentní inkontinencí.

Podle řady evropských i světových studií (2) jde o problém s vysokou prevalencí, zejména ve věku nad 40 let.

Naprostá většina (až 73 %) patientek má pocit, že se špatně se syndromem hyperaktivního močového měchýře vyrovnává, přesto pomoc u lékaře nehledá (3, 8). Hyperaktivní měchýř tak negativně ovlivňuje kvalitu života a je spojen se značnou stigmatizací patientek. Ve společnosti obecně panuje značná nevědomost týkající se diagnostiky, léčby či vyhlídek na zlepšení inkontinence

nebo dosažení „sociální kontinence“. I pouhé zmírnění potíží vede k výraznému zlepšení kvality života a současně ke snížení stále stoupajících zdravotních nákladů na léčbu inkontinence.

Typy hyperaktivního měchýře

Podle definice jde o symptomy frekvence a urgency s nykturií, tedy zkrácení doby od varovného signálu k nutnosti vyprázdnit měchýř, zpravidla v důsledku sníženého objemu močového měchýře. Tento stav může být doprovázen inkontinencí, pak jde o „vlhký“ hyperaktivní měchýř. V případech, kdy pacientka inkontinentní není, hovoříme o „suchém“ hyperaktivním měchýři.

Etiologie

Etiologie OAB je většinou neurogení (inadekvátní aktivace mikčního reflexu) či myogení (patologická reakce svalových buněk detruzoru). Sekundárně se může vyskytovat i u mužů

se subvezikální obstrukcí zejména na podkladě benigní hyperplazie prostaty (nebo i karcinomu prostaty či striktury uretry). Značnou roli v patofyziologii OAB zaujímá vedle detruzoru i urotel, jehož metabolický obrat je mnohem vyšší a koncentrace muskarinových receptorů v něm je 2x hustší než je tomu u svalových buněk detruzoru. Urotel uvolňuje řadu mediátorů, které ovlivňují tonus stěny močového měchýře.

Přehled diagnostiky hyperaktivního měchýře

Z diagnostických metod se uplatňují zejména:

- anamnéza a klinické vyšetření,
- mikční deníky, dotazníky, hodnocení kvality života,
- laboratorní diagnostika,
- zobrazovací metody, ultrazvuk,
- endoskopie,
- urodynamika, videourodynamika a další metody.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lukáš Horčíčka, horcic.luk@volny.cz
GONA spol. s r. o., Urogynekologická ambulance
Národní 25, 110 00 Praha 1

Cit. zkr: Urol. praxi. 2022;23(3):117-119

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2022

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2022

Popis, význam a validita těchto metod pro urogynekologickou diagnostiku byly popsány jinde (4, 5, 6).

Poznámky k diferenciální diagnostice

Hyperaktivní měchýř je symptomový syndrom a zahrnuje řadu poruch se shodnými příznaky frekvence, urgency, nykturie, případě inkontinence. V dalších odstavcích uvádím některá onemocnění, projevující se symptomy hyperaktivního měchýře.

Nejzávažnější jsou tumory měchýře, zejména lokalizované v blízkosti trigona. Ve skupině 600 vyšetřených žen pro hyperaktivní měchýř a inkontinenci byl prokázán takřka ve 2 % uroteliální karcinom a ve stejném procentu uroteliální dysplazie (7). Kromě biopsie patří k diagnostice zobrazovací techniky, především ultrazvuk a vylučovací urografie. Litiáza postihuje především horní močové cesty, ale menší konkrementy mohou sestoupit do měchýře a zde narůstat. Litiáza má symptomatologii obstrukce a bolesti dle toho, kde je kámen uložen. Uretrolitiáza nemusí vyvolávat bolest, ale může působit mikční obtíže. Cystolitiáza irituje stěnu měchýře a vede k symptomům frekvence, urgency a hematurie. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit i juxtavezikální ureterolitiázu.

Otázku močových infekcí není třeba rozvádět. Klinické příznaky jsou v praxi jasné. Diabetes mellitus je zpravidla doprovázen močovými symptomy. Glykosurie predisponuje k uroinfekcím, zejména v kombinaci s postmikčním reziduem v měchýři. Pokročilejší stadia diabetu komplikuje neuropatie periferních nervů i se ztrátou pocitu nucení, což může vést k retenci a paradoxní inkontinenci z přetékání (overflow inkontinence).

Závažná jsou některá neurologická onemocnění. Cévní mozkové příhody poškozují centra pro měchýř, pokud je zachována senzibilita měchýře, projeví se příznaky hyperaktivního měchýře. Často je postižena celková hybnost pacientky, což stav komplikuje. Roztroušená mozkomíšní skleróza se může projevit buď měchýřovými symptomy, v pozdějším stadiu i ztrátou kontroly sfinkterů. Urologické symptomy má také Parkinsonova choroba.

V diferenciální diagnostice se doporučuje zvážit i některé zdánlivě banální příčiny, jako například nadměrný přívod tekutin. Demence,

deprese a jiné poruchy duševního stavu pacientky rovněž potencují symptomy hyperaktivního měchýře. Také je potřeba brát v úvahu poruchy hybnosti, obrny nebo sníženou hybnost v důsledku traumat či kloubních onemocnění.

Léčba

Léčba symptomů OAB by měla být započata po důkladném vyšetření s použitím všech diagnostických metod (odběr anamnézy, fyzikální a sonografické vyšetření, laboratorní vyšetření moči vč. močové kultivace, mikční deník se záznamem příjmu a výdeje tekutin, urodynamika) (9). Cílem léčby je potlačení urgencí snížením nadměrné aktivity detruzoru a zvýšení funkční kapacity močového měchýře. Hlavní a nejúspěšnější léčebnou modalitou je farmakoterapie, založená na znalostech vegetativní inervace močového měchýře a jeho neurofyzilogie. Uplatňují se zejména anticholinergika, beta-3-mimetika, nověji jejich kombinace a desmopresin. Nelze zapomenout na významnou roli lokální estrogenové terapie u postmenopauzálních žen. V recentní i české literatuře je dostatek článků, zabývajících se léčbou jednotlivými léčivými látkami z obou základních druhů farmakologické léčby. Jak anticholinergními preparáty, tak ovlivněním beta-3-adrenergických receptorů pomocí jejich mimetika.

Kombinace léčivých látek

V poslední době stále více pozorujeme využití všech možných léčebných principů. Zejména kombinace léků – anticholinergik a beta-3-mimetik. Obvykle se podává solifenacin v kombinaci s beta-3-mimetikem – mirabegronem (10, 11, 12, 13, 14). Praktický význam nabyla tato kombinační terapie po zveřejnění schválení léčebného postupu FDA v roce 2018 (15). V roce 2014 byla publikována data studie Symphony – Abrams et al. (11), která ve fázi II srovnala monoterapii solifenacinem 2,5, 5 a 10 mg a kombinované léčby opět s rozdílnými dávkami solifenacinu a 25 a 50 mg mirabegronu u celkem 1 306 pacientů obou pohlaví (66 % žen). Studie ukázala zvýšení mikčního objemu, snížení urgencí v signifikantní hladině významnosti pro kombinace 5 a 10 mg solifenacinu a 25 a 50 mg mirabegronu. To vše bez zvýšení vedlejších účinků obou účinných látek.

Studie ve fázi III – nazvaná Beside, publikovaná v roce 2016 Drakem (12), provedená u 2 174 pacientů, dokázala signifikantní zlepšení ve všech parametrech u pacientů, kterým po 4týdenní monoterapii 5 mg solifenacinem bylo přidáno 50 mg mirabegronu oproti kontrolním skupinám na monoterapii 5 mg nebo 10 mg solifenacinu.

I další studie ve fázi III (Synergy II), publikovaná v roce 2018 (13), dokázala vyšší účinnost kombinace 5 mg solifenacinu a 50 mg mirabegronu oproti monoterapiím 5 mg solifenacinu či 50 mg mirabegronu při nezhoršení vedlejších účinků.

Studie Herschorna et al., publikovaná v r. 2017 (14), se zabývala zlepšením účinnosti kombinace 25 nebo 50 mg mirabegronu s 5 mg solifenacinu oproti monoterapii jednotlivými dávkami a s kontrolou placebem, provázenou dostatečnou snášenlivostí. Faktická léčba trvala 12 týdnů a do studie bylo zahrnuto 3 398 pacientek. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno 4 týdny od začátku léčby a bylo signifikantní pro skupinu kombinace léčby 50 mg mirabegronu a 5 mg solifenacinu ve smyslu snížení epizod inkontinence za 24 hodin a počtu mikcí za 24 hodin. Podobný efekt byl i ve skupině kombinace solifenacinu 5 mg s nižší (25 mg) dávkou. Pro české prostředí však tento údaj není relevantní, neboť preparát není v tomto dávkování na trhu registrován.

Systematický přehled o dané problematice přinesl Kelleher v roce 2018 v provedené metaanalýze, kde jsou porovnány jak jednotlivé monoterapie oběma účinnými látkami, tak jejich kombinace ve smyslu účinnosti i vedlejších účinků (16).

Kombinace je ale takto možná mezi ostatními léky – Trosipium bývá obvykle dalším lékem volby kombinace k jinému antimuskariniku (14).

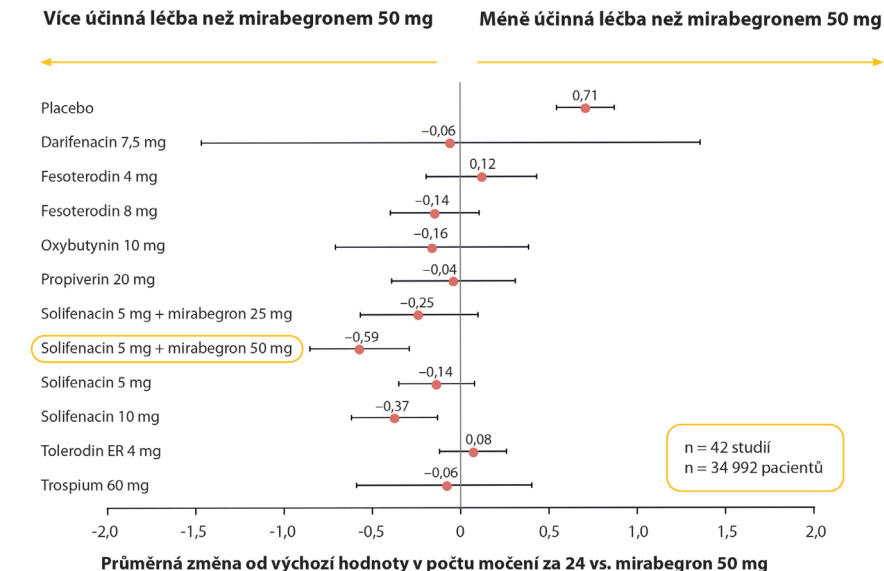
Vzhledem k provedeným studiím se tedy nelze divit již zmíněným EAU Guidelines, které dávají silné hodnocení v závěru: „Pokud je monoterapie anticholinergiky neúčinná, je ke zvážení zvýšení jejich dávky, či jejich změna a/nebo výměna za mirabegron (podávaný samostatně nebo v kombinaci s nimi)“ (9).

V kombinování léčebných farmakologických modalit bychom neměli opomenout desmopresin, který k léčbě anticholinergiky můžeme přidat v klasické dávce, při kontrole pitného režimu, ev. mineralogramu. O lokálních estrogenech byla už zmínka, ani ta ne-

musí být samostatnou modalitou a ani jejich dávkování neupravujeme.

Závěr

Syndrom hyperaktivního močového měchýře a jeho léčba patří vzhledem k celosvětově vysoké prevalenci na přední místo zájmu urogynekologů a urologů. Ke zlatému standardu medikamentózní léčby patří anticholinergika. Pro jejich nízkou uroselektivitu a škálu nežádoucích vedlejších účinků je nadále na poli farmakologickém pátráno a v posledních pár letech čím dále více využíváno účinků selektivního beta-3-adrenergního agonisty – mirabegronu. Zvláště účinná se jeví jejich vzájemná kombinace při nezvýšení vedlejších účinků jednotlivých účinných látek. Budoucnost určitě patří novým agonistům a antagonistům receptorů tachykininů, vaniloidů, kaliových a kalciových kanálů ne-



bo látek zasahujících do syntézy prostaglandinů. Velice slibné se jeví zkoumání růstových faktorů.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurology and Urodynamic*. 2002;21(2): 167-178.
- Milsom 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;87:760-766.
- Chapple CR, et al. Solifenacin – a new therapeutic option of OAB? Kongres České urologické společnosti, Praha; říjen 2005.
- Martan A, et al. Inkontinence moči a ultrazvukové vyšetření dolního močového ústrojí u žen. *PanMed*, Praha; 2001.
- Zmrhal J, et al. Místo a význam urodynamických metod v současnosti. *Moderní gynekologie a porodnictví*. 2003;12(1):56-70.

- Zmrhal J. Základy diagnostiky v urogynekologii. *Urol. listy*. 2004;2(1):5-13.
- Tomolová Z, Zmrhal J, Voženílek J. Nález závažných patologií urotelu u pacientek s OAB ve vlastním materiálu. *Praktická urogynekologie XIV*; celostátní konference Urogynekologické společnosti ČR, Mělník; prosinec 2005.
- Chmel R. Epidemiologické aspekty ženské močové inkontinence. *Čas. Lék. Čes*. 2005;2:95-97.
- Harding CK, et al. EAU Guidelines in Management of Non-Neurogenic Female LUTS, EAU, 2022.
- Sand PK. Latest Perspectives in Overactive Bladder Treatment; AUGS Symposium, 2018.
- Abrams P, et al. Combination Treatment with Mirabegron and Solifenacin in Patient with Overactive Bladder: Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (Symphony). *Eur Urol*. 2015;67(3):577-588.
- <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.030>.
- <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.005>.
- Herschorn S, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2017;120(4):562-575.
- www.medscape.com/viewarticle/896394.
- <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.020>.
- Nardulli R, et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;35S-41S.