

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERAKTIVNÍHO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A URGENTNÍ INKONTINENCE

Aleš Vidlář, Radovan Vrtal, Vladimír Študent

Urologická klinika, FN a LF UP Olomouc

Hyperaktivní močový měchýř (OAB) je stresující chronický stav charakterizovaný urgencí, s/nebo urgentní inkontinencí, 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 vyčerpávajících 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.

Klin Farmakol Farm 2007; 21: 12–14

Úvod

Inkontinence moči je definovaná Mezinárodní společností pro inkontinenci (ICS – International Continence Society) jako jakýkoliv nedobrovolný únik moči (1). Je známo více typů inkontinence moči, ale mezi hlavní 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 nebo bez UI, obvykle provázená častým močením a nykturií (1). Tyto symptomy mohou mít vážný dopad na kvalitu života pacientů a vyskytují se hlavně u starší populace, kdy u populace nad 40 let (mužů i žen) je prevalence 17 % (2). Hyperaktivní močový měchýř je nejen vážným medicínským, ale i socioekonomickým problémem. Hlavním cílem tohoto 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 už je stanovena diagnóza OAB, pak k hlavním cílům léčby patří snížení vysilujících symptomů a zlepšení celkové kvality života. Důležitý je komplexní přístup k problematice OAB – kombinace farmakoterapie s úpravou životního stylu, včetně životosprávy, odstranění nebo zamezení příjmu látek „dráždivých“

svalovinu močového měchýře (káva, alkohol, kořeněná jídla, nikotin), 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 (S2–S4) a periferní autonomní a somatické nervy. Porucha na kterékoliv úrovni se projeví narušením funkce dolních močových cest. Dolní močové cesty mají dvě funkce: jímací a vylučovací, kde hlavní roli hraje detruzor, svalovina hrdla močového měchýře a 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 (6).

Standardně používané léky

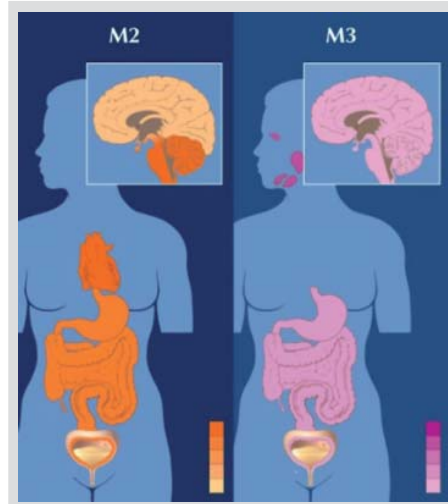
Při léčbě OAB mezi nejvíce používané léky patří anticholinergika a tricycklická antidepresiva.

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, působí inhibiči funkce detruzoru, tlumí vnímání náplně měchýře a zlepšují jímací příznaky (urgence, frekvence, nykturie a inkontinence) a kapacitu měchýře, ale neovlivňují normální mikční fázi cyklu. Lepší účinnost oproti placebo o 44–74 % byla potvrzena v randomizovaných kontrolovaných studiích (3, 4). Mezi nevýhody patří výskyt nežádoucích účinků (sucho v ústech, poruchy akomodace, zácpa) způsobené působením na muskarinové receptory

Obrázek 1. Subtypy



Tabulka 1. Přehled látek používaných při léčbě OAB včetně stupně současné úrovně důkazu jejich účinnosti i typu doporučení (6)

Účinná látka	úroveň důkazu	doporučení
Antimuskarinika		
Tolterodin	1	A
Trospium	1	A
Solifenacin	A	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 *intratekálně, ** intravezikálně, *** do stěny m. měchýře, ****nykturie
doporučení: A (vysoké) – D (nedoporučené)
úroveň důkazu: 1 (vysoké) – 4 (nízké)
látky označené kurzívou v současné době nejsou v ČR registrované

Tabulka 2. Standardně používaná anticholinergika a jejich základní charakteristiky

generikum	oxybutinin	propiverin	trospium	tolterodin	solifenacin
specialita	Ditropan®	Mictonetten®	Spasmex®	Detrusitol SR®	Vesicare®
	Uroxal®	Mictonorm®	Spasmed®		
	Uraplex®				
jednotlivá dávka	5 mg	5–15 mg	5–15 mg	2–4 mg	5–10 mg
dávkování	2–4 × 1	2–3 × 1–3	3 × 1	1 × 1	1 × 1
max. hladina	1/2–1 hod	2–3 hod	4–6 hod	2–6 hod	3–6 hod
vyučování	moč 60 %	moč 50 %	moč 60 %	moč 80 %	moč 80 %
stolice	stolice	stolice	stolice	stolice	

mimo urogenitální trakt (oxybutinin, propiverin, trospium). Výskyt těchto nežádoucích účinků je nižší u selektivních antagonistů muskarinových receptorů (tolterodin, solifenacin, darifenacin) (4, 5). V tomto ohledu se jako slibné také ukazuje použití retardovaných forem (extended release – ER) a jiné cesty aplikace účinné látky (transdermálně, intravezikálně) při zachování jejich účinnosti (5, 7, 8, 9). Tento předpoklad se bohužel nepotvrdil u transdermální formy oxybutininu (výrazné nežádoucí účinky). V tabulce 2 je uveden přehled používaných anticholinergik a jejich základní charakteristiky.

Mezi kontraindikace použití anticholinergik patří:

- myastenia gravis
- neléčený glaukom s uzavřeným (úzkým) úhlem
- toxické megakolon, těžká ulcerózní kolitida
- močová retence
- známá přecitlivělost 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 presynaptické membrány
- centrální a periferní anticholinergní efekt
- centrálně vyvolaný účinek inhibicí noradrenalinu a serotoninu.

Tricyklická antidepresiva (imipramin, amitriptylin, dosulepin) zlepšují jímání funkce močového měchýře, jejich účinek je výsledkem kombinace relaxačního efektu na detruzor a posílení činnosti vnitřního sfinkteru uretry (10, 11). 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 není prokázána jeho jasná účinnost při léčbě OAB. 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 hyperplázií prostaty (BPH) (12), 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

Beta-adrenergní receptory zprostředkovávají ve svalovině močového měchýře relaxaci detruzoru

během jímací fáze mikčního cyklu. Bohužel zatím také nebyl prokázán u dostupných látek jasný účinek, 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 existuje předpoklad, že její inhibice může mít efekt i při léčbě OAB. Existuje ale velice málo kontrolovaných klinických studií, a proto používání cox-inhibitorů není doporučováno.

Analoga vasopresinu

Desmopresin (Minirin®) je syntetický analog 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 myorelaxans a inhibuje monosynaptické i polysynaptické přenosy na úrovni míchy, i když jeho přesný mechanismus účinku není znám. Publikované zkušenosti s použitím Baclofenu® při léčbě OAB jsou omezené. Může mít efekt při léčbě hyperaktivity detruzoru (13) a intratekální 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 existuje velmi málo. Dostupné informace nenavštěvují 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 atraktivní 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 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 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 ukazují použití retardovaných lékových forem a vývoj jiných cest aplikace účinné látky při zachování účinnosti anticholinergik. U dalších 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.

MUDr. Aleš Vidlár

Urologická klinika, FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: ales@vidlar.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. 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.
3. Anderson K. Pharmacological treatment of urinary incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Sein A. 2nd Consultation on Incontinence, Paris 2001.
4. 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.
5. Artibani W. Overactive bladder: new perspectives. *Eur Urol* 2002; Suppl. 4(1):1–30.
6. 3rd International Consultation on Incontinence, Monaco 2005, June 25–26.
7. 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: results of OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(2): 358–363.
8. Collas D, Mallone – Lee J. The pharmacokinetic properties of rectal oxybutynin a possible alternative to intravesical administration. *Neurourol Urodyn* 1997; 16(4): 346–347.
9. 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.
10. Cole A, Fried F. Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol* 1972; 107: 44–48.
11. 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.
12. Anderson KE. Alpha-adrenoreceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoreceptor antagonists. *World J Urol* 2002; 19(6):390.
13. Anderson KE, Bengtsson B, Paulsen O. Desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP). Pharmacology and clinical use. *Drugs of today* 1988; 24: 509.
14. Taylor MC, Bates CP. A double blind crossover trial of baclofen – a new treatment for unstable bladder syndrome. *Br J Urol* 1979; 51: 504.
15. 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.