

Farmakoterapia nietrzymania moczu - co nowego?

Dr n. med. Bartosz Dybowski, dr n. med. Daniel Leszczyński, dr n. med. Paweł Szałecki
Katedra i Klinika Urologii AM w Warszawie



prof. Karl Thor

4 grudnia 2004 r. w hotelu Victoria odbyło się coroczne III Warszawskie Seminarium Neurourologii, organizowane przez Klinikę Urologii AM w Warszawie, a prowadzone przez prof. Andrzeja Borkowskiego oraz dr. Piotra Radziszewskiego. Tematem przewodnim sympozjum była farmakoterapia nietrzymania moczu, co wiąże się z rychłym wprowadzeniem na polski rynek dwóch nowych leków: solifenacyny (Vesicare) - selektywnego cholinolityku nowej generacji mającego zastosowanie w terapii nadreaktywności wypieracza, oraz duloksetyny (Yentreve) - pierwszego leku mającego zastosowanie w terapii wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM).

Seminarium, podobnie jak poprzednie spotkania, cieszyło się ogromnym zainteresowaniem urologów, ginekologów i neurologów. Wykładowcami byli wybitni specjaliści z dziedziny neurourologii, twórcy stosowanych powszechnie metod diagnostycznych i terapeutycznych, przewodniczący międzynarodowych gremiów.

Wśród zaproszonych gości znalazł się m.in. prof. Karl Thor (Durham, Północna Karolina, USA), twórca duloksetyny, który omawiał zagadnienia ośrodkowych mechanizmów zapewniających kontynencję. Przedstawił tok myślenia poparty wynikami badań na modelach zwierzęcych, który doprowadził do powstania i zastosowania

w terapii WNM duloksetyny, inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny. Leki z tej grupy stosowane były dotychczas wyłącznie w leczeniu depresji. O próbie zastosowania duloksetyny w leczeniu NTM zdecydowało szereg badań, w których udowodniono obecność dużej ilości serotoniny i noradrenaliny, a także receptorów dla tych substancji w jądrach Onufa, czyli położonych w krzyżowym odcinku rdzenia kręgowego zgrupowaniach neuronów ruchowych zwieracza prążkowanego cewki moczowej. W wyniku działania leku zwiększa się stężenie tych dwóch amin w szczelinach synaptycznych. Mają one działanie modulujące, to znaczy za pośrednictwem receptorów 5-HT₂ i $\alpha 1$ powodują wzmocnienie bodźców płynących z rdzenia przedłużonego i przez to zwiększają napięcie zwieracza zewnętrznego cewki w fazie napełniania pęcherza. Podczas opróżniania impulsacja ośrodkowa zanika, a wraz z nią efekt działania leku. Dzięki temu nie dochodzi do zwiększenia oporu cewkowego w czasie mikcji. Poza działaniem na zwieracz udowodniono również inne korzystne efekty, tj. hamowanie skurczów nadreaktywnego wypieracza oraz hamowanie patologicznej impulsacji aferentnej przewodzonej przez włókna C.

Jako dopełnienie wykładu prof. Thora przedstawiono wyniki badań klinicznych II i III fazy, które zostały omówione przez

prof. Andrzeja Borkowskiego. W badaniach wzięło udział łącznie prawie 2 tys. pacjentek, z których połowa przyjmowała duloksetynę, a połowa placebo. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice między badanymi grupami w częstotliwości występowania epizodów NTM. W grupie pacjentek przyjmujących lekarstwo liczba tych epizodów uległa zmniejszeniu średnio o 50%. Równie ważna jest zanotowana poprawa jakości życia. Również tu różnice między grupą kontrolną i leczoną były statystycznie wysoce znamienne. Należy jednak pamiętać o ośrodkowych działaniach niepożądanych - najczęściej występujące to: nudności, bóle głowy, suchość w ustach, uczucie zmęczenia. Działania niepożądane zwykle zmniejszały się lub ustępowały po pewnym czasie. Dzięki tym wynikom stosowanie duloksetyny w terapii WNM uzyskało najwyższy (1A) stopień rekomendacji podczas III Międzynarodowych Konsultacji i stanie się zapewne nowym standardem postępowania farmakologicznego w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu.

Podczas Seminarium zaprezentowano również dane epidemiologiczne i dotyczące sposobów postępowania medycznego z nietrzymaniem moczu u kobiet w Polsce, pochodzące z niezakończonych jeszcze wieloosrodkowego badania obserwacyjnego. Autorzy badania, prof. Tomasz Rechberger i dr Piotr Radziszewski, przedstawili wyniki uzyskane w czasie pierwszych 3 miesięcy (obserwacją objęto 293 kobiety, które zgłosiły się do jednego z 33 ośrodków, zarówno ginekologicznych, jak i urologicznych). Pełne wyniki zostaną przedstawione w połowie 2005 r., ale już wstępne wnioski obrazują skalę problemu w Polsce. Stwierdzono, że:

- 1) czas trwania dolegliwości jest bardzo długi (średnio ponad 5 lat), przy czym 40% pacjentek dotychczas nie leczyło się z tego powodu, a 86% oceniło nasilenie objawów jako co najmniej umiarkowane;
- 2) tylko 10% środków wchłaniających stanowią wkładki i pieluchy anatomiczne, zdecydowana większość kobiet stosuje podpaski;
- 3) tylko co czwarta pacjentka stosowała ćwiczenia Kegla lub trening pęcherza.

Prof. Anders Mattiasson z Lund (Szwecja) zaprezentował własną teorię NTM, według której wysiłkowe nietrzymanie moczu



prof. Andrzej Borkowski

► i nietrzymanie moczu z parę naglących nie są objawami dwóch różnych schorzeń, ale różnymi formami manifestacji jednego schorzenia kobiecych dolnych dróg moczowych. Jego zdaniem w naturalnym przebiegu zaburzeń najpierw pojawia się popuszczanie moczu podczas wysiłku, a w wyniku pogłębienia zaburzeń, dotyczących zwłaszcza cewki moczowej, zaczynają występować objawy dotychczas określane mianem nadreaktywności pęcherza. Zaburzenie czynności cewki moczowej i dna miednicy (zmniejszenie ciśnienia cewkowego) jest jednym z trzech podstawowych patomechanizmów parę naglących, obok przeszkody podpęcherzowej i chorób układu nerwowego. Pod pojęciem nietrzymanie moczu mieści się wiele patologii dotyczących struktury naczyń, mięśni, błon śluzowych, tkanki łącznej oraz zaburzeń czynności mięśni dolnych dróg moczowych podczas napełniania i opróżniania pęcherza. W rzeczywistości zaś nietrzymanie moczu jest konsekwencją tych patologii. Podsumowując swoją teorię prof. Mattiasson zgłosił postulat o konieczności modyfikacji terminologii i systemu klasyfikacji zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych w taki sposób, aby rozpoznanie choroby odzwierciedlało rodzaj zaburzenia, a nie jego objaw.

Prof. Mariusz Majewski, mówiąc o plastyczności układu nerwowego kontrolującego dolne drogi moczowe w celu zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie patologicznych odruchów mikcyjnych w pęcherzu nadreaktywnym lub śródmiąższowym zapaleniu pęcherza, przedstawił wyniki badań wykonanych wspólnie z Kliniką Urologii AM w Warszawie. Wynika z nich, że zmieniony wzór unerwienia pęcherza moczowego może być odpowiedzialny za lokalną nadreaktywność i/lub nadaktywność pęcherza moczowego,

zarówno w przypadku jego zapalenia śródmiąższowego jak i nietrzymania moczu z parcia. Pozwala to przypuszczać, że przyszłość farmakoterapii zaburzeń czynnościowych mikcji należy do substancji pobudzających i blokujących odpowiednie receptory neuropeptydowe i kanały jonowe.

Na potwierdzenie tej teorii prof. Karl Erick Andersson, badacz farmakologii dolnych dróg moczowych i przewodniczący komitetu ds. farmakoterapii nietrzymania moczu Międzynarodowych Konsultacji nt. Nietrzymania Moczu, wyróżnił trzy elementy łuku odruchowego, na które mogą oddziaływać leki: czucie pęcherzowe, ośrodkowy układ nerwowy i wypieracz. Pierwszym elementem odruchu mikcji jest pobudzenie włókien aferentnych wywołane przez rozciąganie ściany pęcherza. Podczas rozciągania dochodzi do uwolnienia z urotelium substancji oddziałujących na zakoń-

czenia nerwów aferentnych. Znany jest pobudzający wpływ ATP i hamujący wpływ tlenu azotu, jak również obecność na zakończeniach nerwowych receptorów wanioidowych i muskarynowych. K. E. Andersson zwrócił uwagę na rolę komórek śródmiąższowych, które prawdopodobnie pośredniczą w przekaźnictwie sygnałów między urotelium a nerwami i/lub pełnią funkcję mechanoreceptorów. Nowe leki mogą wpływać zarówno na receptory urotelium, komórek śródmiąższowych, jak i zakończeń nerwów dośrodkowych. Spośród neurotransmiterów ośrodkowych prof. Andersson podkreślił rolę opioidów i serotoniny. Znany lek przeciwbólowy, tramadol, będący antagonistą receptora opioidowego α , hamuje skurcze nadreaktywnego pęcherza w modelach zwierzęcych. Podobne działanie udowodniono dla selektywnych antagonistów receptorów serotonergicznyc 5-HT_{1A} i 5-HT₇. Podsumowując K. E. Andersson stwierdził, że pierwszą linią terapii pozostają cholinolityki, jednak badania nad lekami z innych grup trwają i przyszłość farmakoterapii nadreaktywności wypieracza może należeć do skojarzonego stosowania leków z różnych grup.

Dr Piotr Radziszewski przedstawiał dane, z których wynika, że problem pęcherza nadreaktywnego może dotyczyć nawet do 20 % każdego społeczeństwa.

Zaledwie znikomy odsetek pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym jest leczony (i wyleczony). Ta sytuacja spowodowana jest między innymi tym, że obecnie stosowane leki antycholinergiczne są źle tolerowane przez pacjentów. Charakteryzując profil kliniczny nowego leku blokującego receptory muskarynowe - bursztynianu solifenacyny (Vesicare), stwierdził, że solifenacyna, podobnie jak tolterodyna, jest w niewielkim stopniu bardziej selektywna wobec



dr Piotr Radziszewski



prof. Tomasz Rechberger

receptorów M3 niż M2, jednakże w przeciwieństwie do tolterodyny (a także oksybutyniny, propiweryny i trospium) wykazuje większą selektywność wobec pęcherza moczowego zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. W badaniach klinicznych wykazano, że solifenacyna wykazuje bardzo dużą skuteczność (74% pacjentów oceniło ją jako satysfakcjonującą) w leczeniu objawów nadreaktywności wypieracza przy niewielkich objawach ubocznych (tylko 1,3% pacjentów oceniło objawy uboczne związane z przyjmowanym lekiem jako nie do zaakceptowania). Po leczeniu solifenacyną zupełne ustąpienie nietrzymania moczu uzyskuje się u 52 % pacjentów (dla tolterodyny i oksybutyniny dane te wynoszą odpowiednio 16,8% i 23%). Dr Radziszewski podkreślił, że ponieważ pęcherz nadreaktywny można wyleczyć lub kontrolować konieczne jest stosowanie leków o najlepszym profilu tolerancja - skuteczność.

Prof. Jørgen Nordling z Kopenhagi, jeden z największych światowych znawców śródmiąższowego zapalenia pęcherza (ang. interstitial cystitis; IC), przedstawił problematykę rozpoznawania i leczenia tej choroby. Pierwszymi i przez wiele lat jedynymi wytycznymi przyjętymi przez międzynarodowe gremium były kryteria wypracowane w 1987r. podczas warsztatów National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Po dziesię-

ciu latach okazało się, że nie zostały one w pełni zaakceptowane przez większość lekarzy i zaistniała konieczność ich reewaluacji. W 2003 r. odbyły się 3 ważne posiedzenia na temat IC: w Kioto, Kopenhadze i w Aleksandrii (USA). Ich efektem była, zdaniem profesora, „całkowita frustracja” spowodowana przede wszystkim brakiem powszechnie akceptowanej definicji tego schorzenia. W Ameryce Północnej rozpoznaje się je w oparciu o objawy (ból, częstomocz, parcia), w Europie decydują zwykle zmiany obrazu makro- lub mikroskopowego śluzówki pęcherza.

Seminarium zamknęły obrady okrągłego stołu, w których - dzięki systemowi pytań interaktywnych - brali aktywny udział wszyscy uczestnicy. Podczas dyskusji padło wiele ciekawych wniosków. Najważniejsze z nich to:

1) niedoszacowanie częstości rozpoznawania nietrzymania moczu - bardzo ważne jest aktywne zadawanie pytań chorym obu płci;

- 2) brak przeciwwskazań do stosowania leków cholinolitycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, co więcej, część leków stosowanych w leczeniu tej choroby ma aktywność antycholinergiczną;
- 3) brak przeciwwskazań do stosowania leków cholinolitycznych u chorych z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego, nawet z niewielkim zaleganiem moczu po mikcji (w pracy prof. Abramsa stwierdzono iż stosowanie antycholinergików nie powoduje statystycznie znamiennych wzrostów częstości epizodów zatrzymania moczu i zwiększenia objętości zalegania moczu po mikcji, nie powoduje również spadku maksymalnego przepływu cewkowego);
- 4) zgodnie z zaleceniami ICI estrogeny nie są leczeniem celowanym wysiłkowego nietrzymania moczu, ale pamiętać należy, że wpływ estrogenów na błonę śluzową narządu rodowego oraz trójkątą pęcherza moczowego, jak również na metabolizm kolagenu, jest czynnikiem, który możemy rozważyć w przygotowaniu do zabiegu oraz postępowaniu około- i pooperacyjnym szczególnie u pacjentek z zaburzeniami trofiki pochwy;
- 5) odpowiedź na pytanie, dlaczego tylko znikoma część chorych z objawami pęcherza nadreaktywnego jest właściwie leczona, jest złożona i składa się na nią nierozpoznanie schorzenia przez dużą część praktykujących specjalistów, obawa przed włączeniem leków o działaniu antycholinergicznym ze względu na ich nasilone działania niepożądane oraz kwestie finansowe (sytuacja ta może ulec zmianie po wprowadzeniu solifenacyny);
- 6) nadal obowiązującym postępowaniem powinno być wykonywanie oceny urodynamicznej u chorych przed planowanym leczeniem operacyjnym - w chwili obecnej nie wiadomo, którą grupę pacjentów z WNM poddawać będziemy farmakoterapii (skuteczność zabiegów operacyjnych wysiłkowego nietrzymania moczu wynosi około 80%, natomiast w pracy prof. Cardozo stwierdzono, że 20% chorych oczekujących na leczenie zabiegowe i jednocześnie przyjmujących duloksetynę zrezygnowało z operacji) i wydaje się, że jest za wcześnie, aby można było jednoznacznie odpowiedzieć na to pytanie - dopiero wprowadzenie preparatu do szerokiej praktyki pozwoli wyodrębnić grupy chorych, wśród których farmakoterapia przyniesie największą poprawę.

Kolejne Seminarium odbędzie się tradycyjnie w pierwszą sobotę grudnia - 3 grudnia 2005 r.



prof. Anders Mattiasson