

Jak leczyć farmakologicznie

**Dr med
Piotr Radziszewski**

Katedra i Klinika
Urologii AM
w Warszawie



**Prof. dr hab. med
Andrzej Borkowski**

Katedra i Klinika
Urologii AM
w Warszawie



Nietrzymanie moczu jest objawem, a nie chorobą.

W związku z tym brak jest jednej metody leczenia dla nietrzymania moczu. Wybór sposobu leczenia zależy od przyczyny nietrzymania moczu.

Nietrzymanie moczu spowodowane osłabieniem mięśni miednicy, niewydolnością zwieracza, pojawiające się w trakcie kaszlu, kichania, uprawiania sportu czy też innej formy wysiłku fizycznego nazywamy wysiłkowym nietrzymaniem moczu.

Kiedy popuszczenie moczu występuje w trakcie silnego, niepohamowanego parcia na mocz, gdy występuje częsta potrzeba oddania moczu, konieczność kilkukrotnego wstawania w nocy, wówczas mówimy o nietrzymaniu moczu spowodowanym

nadreaktywnością pęcherza moczowego. Przyczyną nadreaktywności może być choroba neurologiczna (stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, uraz rdzenia kręgowego, udar mózgu). Jest to wówczas nadreaktywność na tle neurogennym. Jednakże w większości przypadków przyczyna nadreaktywności nie jest znana.

Zdarza się też, że wysiłkowe nietrzymanie moczu współistnieje z nadreaktywnością pęcherza moczowego-jest to tzw. mieszany typ nietrzymania moczu

Inne, rzadsze przyczyny obejmują wady wrodzone (np. nieprawidłowe ujęście moczowodu poza mięśniami zwieracza), przetoki pęcherzowo-pochwowe (popromienne, po zabiegach operacyjnych), nietrzymanie moczu z prze-

pełnienia (występuje wówczas gdy upośledzone jest czucie wewnątrzpęcherzowe oraz gdy brak jest prawidłowego odruchu inicjacji mikcji). Pęcherz napęlnia się wtedy znacznie ponad normę, aż do granic swojej elastyczności. Wyciek moczu pojawia się, gdy mechanizmy zwieraczowe nie są w stanie dłużej skompensować naporu moczu w nadmiernie przepełnionym pęcherzu.

W tego typu przypadku zaleca się odpowiedni zabieg operacyjny (wady, przetoki) lub usunięcie przeszkody podpęcherzowej poprzez odpowiednią farmakoterapię czy też zabieg operacyjny.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu można leczyć zachowawczo tylko w najlżejszej postaci, stosując odpowiednio ćwiczenia mięśni krocza. W pozosta-

łych przypadkach wybiera się leczenie operacyjne, które może być uzupełnione ćwiczeniem mięśni krocza, elektrostymulacją lub biofeedbackiem.

W chwili obecnej trwają badania nad przydatnością kliniczną pierwszego doustnego leku mającego zastosowanie w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu. Lek ten, o nazwie **duloksetyna**, zwiększa napięcie zwieracza cewki moczowej zapobiegając w ten sposób wyciekowi moczu na zewnątrz. Rejestracja duloksetyny planowana jest na rok 2003.

W przypadku nadreaktywności pęcherza moczowego (idiopatyczną bądź neurogenną), leczeniem z wyboru jest odpowiednia farmakoterapia.

W celu rozpoznania nadreaktywno-

ści pęcherza moczowego, należy wykluczyć miejscowe czynniki, które mogą powodować podrażnienie pęcherza i występowanie parć naglących. Należą do nich: zaleganie moczu powyżej 100 ml, infekcja dróg moczowych, nowotwory układu moczowego. Konieczna jest też ocena wydolności nerek w zakresie podstawowym (mocznik, kreatynina) oraz badanie przez kışkę stolcową u mężczyzn i przez pochwę u kobiet. Jeżeli te badania potwierdzą nadreaktywność pęcherza i jednocześnie wykluczą inne patologie, można przystąpić do pierwszej próby leczenia pęcherza nadreaktywnego. Czasami trzeba skierować pacjenta na specjalistyczne badanie czynności dolnych dróg moczowych-badanie urodynamiczne. Konieczność ta występuje w przypadku zaburzeń mikcji z towarzyszącymi nawracającymi infekcjami dróg moczowych, zalegania po mikcji, trudności w oddawaniu moczu, podejrzenie schorzenia neurologicznego, odplywu pęcherzowo-moczowodowy, zaburzenia czynności nerek, wysiłkowe nietrzymanie moczu oporne na leczenie zachowawcze (zawsze badanie urodynamiczne przed zabiegiem operacyjnym) a także, gdy leczenie zachowawcze nadreaktywności pęcherza nie przynosi efektów.

Leki antycholinergiczne

W leczeniu nadreaktywności pęcherza stosuje się preparaty antycholinergiczne. Obecnie lekiem pierwszego rzutu w leczeniu nadreaktywności pęcherza moczowego jest **tolterodyna** (Detrusitol tab. a 1 i 2 mg), która należy do preparatów antycholinergicznycch nowej generacji, selektywnych wobec pęcherza moczowego, w odróżnieniu od stosowanych do tej pory leków antycholinergicznycch, które są niespecyficznymi antagonistami receptora muskarynowego. Z uwagi na wybiórcze działanie na pęcherz moczowy tol-

Do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego konieczne jest występowanie objawów takich jak parcia naglące z, lub bez nietrzymania moczu, częstomocz nocny powyżej 2 razy, częstomocz dzienny powyżej 8 razy.

terodyna wywołuje mniejsze działania uboczne, które są charakterystyczne dla innych leków antycholinergicznyc (suchość w ustach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Ponadto wykazuje też słabszą penetrację do ośrodkowego układu nerwowego (brak wpływu na czynność bioelektryczną mózgu) oraz nie zaburza w sposób istotny akomodacji oka. Działanie terapeutyczne tolterodyny polega na zmniejszaniu pobudzenia pęcherza moczowego, przez co zmniejszeniu ulega nasilenie objawów nadreaktywnego pęcherza. Zwiększa się pojemność czynnościowa pęcherza zmniejsza się amplituda skurczów niestabilnego wypieracza. Detrusitol jest dawkowany od 1-2mg 2 razy dziennie.

W końcowym stadium oceny przydatności klinicznej znajdują się też inne leki antycholinergiczne nowej generacji takie jak: **darifenacyna**, **solifenacyna** oraz **YM-905**. Ich rejestrację planuje się na najbliższe lata.

Klasyчным przedstawicielem nieselektywnych leków antycholinergicznyc jest **atropina**, jednakże ze względu na silnie wyrażone objawy uboczne ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (zaburzenia widzenia, suchość w ustach, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego) nie znajduje praktycznego zastosowania w terapii pęcherza nadreaktywnego.

Bardzo znanym przedstawicielem tej grupy leków jest **chlorowoderek oxybutyniny** (Driptane, Ditropan-tab a 5mg). Jednak ze względu na brak selektywnego działania wobec receptorów muskarynowyc stosowanie oxybutyniny jest obarczone znacznymi efektami ubocznymi takimi jak: suchość w ustach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia widzenia. Skuteczna maksymalna dawka dobowo oksybutyniny to 15mg.

Do syntetycznych preparatów o nieselektywnym działaniu antymuskarynowym należy też **bromek propanteliny** (Pro-Banthine dawkovanie 3x15-30mg) oraz jest **bromek emepronium** (Cetiprin, Uro-Riprin, dawkovanie: 3x200mg). Jest to preparat o tzw. mieszczonym mechanizmie działania, tj. oprócz działania antycholinergicznego zmniejsza on napięcie mięśni poprzez blokowanie kanałów wapniowych.

Chlorek trospium (Spasmolyt) nie wykazuje selektywności wobec receptory cholinergicznyc, ale ze względu na niską dostępność biologiczną poniżej 5%, wywołuje nieznaczne efekty uboczne (patrz wyżej) przy zachowanym działaniu terapeutycznym na nadreaktywny pęcherz moczowy.

Omawiając leki zwiotczające pęcherz moczowy należy wspomnieć o preparacie pod nazwą **Flavoxat** (Urispass, Spasuret). Jeszcze kilka lat temu był on lekiem bardzo popularnym w leczeniu nadreaktywnego pęcherza. Jednakże badania kliniczne wykazały, że ma on skuteczność porównywalną z placebo. Brak też jest przekonującego mechanizmu działania tego preparatu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne były stosowane w zaburzeniach oddawania moczu i moczeniu nocnym już od dawna. Ich główne działanie spowodowane jest silnymi właściwościami antycholinergicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym i częściowo na obwodzie. Do tej grupy należą **imipramina**

(Imipramina drg. a 10 i 25mg, dawkovanie 10-50mg/dobę w dawkach podzielonych lub jednorazowo na noc), **doxepina** (Doxepin kaps. a 10 i 25mg, dawkovanie 2x10mg, lub jednorazowo 25mg na noc).

Leki antycholinergiczne są przeciwwskazane w przypadku jaskry z wąskim kątem przesączania, męczliwości mięśni (miastenia) oraz w przypadku stosowania niektórych leków przeciwparkinsonowskich (nasilają ich działanie).

Neurotoksyny

Preparaty antycholinergiczne to nie jedyny sposób leczenia pęcherza nadreaktywnego.

Bardzo obiecującą grupę leków stanowią **neurotoksyny**. Zalicza się do nich **resiniferatoksynę** oraz **toksynę botulinową**.

Resiniferatoksyna (żywica z kaktusa marokańskiego z rodziny Euphorbia) jest

stosowana w marokańskiej medycynie naturalnej, w przypadku dolegliwości bólowyc o charakterze reumatoidalnym, od ponad 2000 lat.

W przypadku nadreaktywności pęcherza moczowego resiniferatoksyna działa na unerwienie czuciowe pęcherza, porażając je w sposób odwracalny. Dzięki temu nie są odczuwane parcia naglące, a pęcherz moczowy nie kurczy się w sposób niepohamowany w trakcie jego napełniania. Resiniferatoksynę stosuje się w postaci wlewk dopęcherzowych. Jednokrotne podanie wystarcza na około 3-8 miesięcy.

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z nadreaktywnością pęcherza moczowego, skuteczność resiniferatoksyny wynosiła 46%.

Toksyna botulinowa jest kolejną neurotoksyną, która znalazła swoje zastosowanie w urologii. Podana do mięśnia pęcherza moczowego w formie wstrzyknięcia wywołuje jego odnerwienie. Odnerwiony mięsień słabiej się kurczy, zmniejszeniu ulega też

intensywność przewodzonych bodźców czuciowych. Odnerwienie nie jest zjawiskiem nieodwracalnym. Po około 7 dniach od podania toksyny botulinowej dochodzi do procesu reinerwacji mięśnia. Dzięki temu być może dochodzi do odtworzenia prawidłowych połączeń neuronalnych. Efekt działania toksyny botulinowej w przypadku

pęcherza nadreaktywnego wynosi około 8 miesięcy.

Z przeglądu dostępnych preparatów wynika, że zespół objawów pęcherza nadreaktywnego można i trzeba leczyć. Wybór właściwej metody leczenia zależy od nasilenia objawów i współistniejących schorzeń (np. neurologicznyc, jaskry).

W przypadku niewrażliwości na leczenie antycholinergiczne należy rozważyć inne alternatywne metody leczenia.

Leczenie preparatami antycholinergicznymi powinno trwać minimum 3 miesiące. Gdy po tym okresie brak jest poprawy klinicznej należy pacjenta skierować na specjalistyczne badania, w tym badanie urodynamiczne.