

Leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB)

- czy istnieje lek idealny?

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

Dr n. med. Andrzej Wróbel

II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Efektywność leczenia OAB zależy od precyzyjnej identyfikacji potencjalnych celów dla interwencji farmakologicznej. Większość z obecnie stosowanych leków wydaje się działać obwodowo. Mogą być one sklasyfikowane, jako leki, których główne działanie polega na redukcji kurczliwości wypieracza pęcherza moczowego oraz oddziaływaniu na nerwy czuciowe. Szczególne zainteresowanie budzą także możliwości oddziaływania na aferentne mechanizmy regulujące odruch mikcji.

Wiele możliwości terapeutycznych

Leki antymuskarynowe pozostają aktualnie terapią pierwszego rzutu w terapii OAB. Racjonalną podstawą ich wykorzystania jest blokada receptorów muskarynowych wypieracza, która ma osłabiać wpływ impulsacji przyspółczulnej i tym samym zmniejszać zdolność pęcherza do skurczu. Obok powszechnie stosowanej tolterodyny (Ditropan, Uroflow) i nieco bardziej wybiórczej, jeżeli chodzi o mechanizm działania darifenacyny (Emselex), na rynku farmaceutycznym pojawiły się nowe selektywne leki cholinolityczne - solifenacyna (Vesicare) i fesoterodyna (Toviaz).

Szerokie zastosowanie w leczeniu OAB zyskuje toksyna botulinowa (BTX). Zmniejsza ona napięcie zwieracza zewnętrznego cewki moczowej i ułatwia opróżnianie pęcherza u pacjentów z dysynergią między wypieraczem pęcherza a zwieraczem cewki moczowej. Podana w odpowiednich dawkach hamuje uwalnianie nie tylko acetylocholino, ale także innych neurotransmiterów. Wpływa ona również na zakończenia czuciowe zlokalizowane w pęcherzu, co mogłoby tłumaczyć jej efektywność w przypadkach nadreaktywności na tle wzmożonej dośrodkowej impulsacji czuciowej. Zastosowanie BTX wywołuje supresję impulsacji aferentnej pęcherza na drodze denerwacji chemicznej i eliminuje objawy OAB. Toksyna ta łagodzi objawy zarówno w przypadku neurogennej, jak i idiopatycznej

postaci nadreaktywności wypieracza, a także redukuje ekspresję receptorów TRPV1 i P2X3 we włóknach C.

Kinaza Rho odgrywa kluczową rolę w mechanizmie skurczu mięśni gładkich, w tym wypieracza pęcherza moczowego. Wydaje się, że inhibitory ROCK mogą okazać się efektywną grupą leków w farmakoterapii OAB, która będzie wpływać na fazę gromadzenia moczu, natomiast nie będzie oddziaływać na proces mikcji w warunkach fizjologicznych. Potencjalną korzyścią tego faktu mogłoby być to, że inhibitory ROCK przeciwdziałałby nie tylko fazowym skurczom wypieracza, pośredniczonym przez receptory muskarynowe, lecz również indukowanym przez inne bodźce.

Mięsień wypieracz u człowieka zawiera przynajmniej dwa typy kanałów K⁺: kanały zależne od ATP (KATP) oraz zależne od wapnia (KCa). Otwarcie tych kanałów prowadzi do hiperpolaryzacji mięśni gładkich, co z kolei hamuje otwarcie kanałów Ca²⁺, zmniejszając w ten sposób napływ wapnia do komórki. Wydaje się zatem, że selektywna blokada kanałów K⁺ może być efektywnym sposobem leczenia OAB (gabapentyna).

Ciekawą opcją może być również stymulacja ośrodkowych receptorów dopaminowych typu D1 przy jednoczesnym blokowaniu receptorów D2, zastosowanie częściowych agonistów receptora opioidowego μ i antagonistów receptora (buprenorfina), które zmniejszają ciśnienie mikcji i zwiększają pojemność pęcherza, czy wykorzystanie hamującego działania agonistów receptorów GABAB w rdzeniu kręgowym, które może być użyteczne w kontroli zaburzeń mikcji powodowanych przez aktywację włókien C w nabłonku dróg moczowych.

Wykazano również, że zastosowanie nie-selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy (COX) - ketoprofenu czy indometacyny, powoduje wzrost proggu mikcji oraz objętości pęcherza moczowego.

Inhibitory COX osłabiają objawy nadreaktyw-

ności pęcherza poprzez blokowanie aktywności COX-2 i w konsekwencji hamowanie stymulacji włókien wrażliwych na kapsaicynę.

Z kolei leki wpływające na receptory P2 mają szansę stać się bardzo efektywną grupą farmaceutyków u chorych na neuropatie czy u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na wzmożoną u tych osób transmisję purynergiczną.

Wykazano, że agoniści receptora CB1 hamują nadreaktywność pęcherza indukowaną poprzez dopęcherzowe podanie NGF. Z kolei przeciwciała neutralizujące NGF redukują hiperaktywność pęcherza wywołaną stanem zapalnym.

Udowodniono także, że CRF obniża próg impulsacji aferentnej odruchu mikcyjnego oraz nasila aktywność pęcherza moczowego. Badania z wykorzystaniem selektywnych antagonistów receptora CRF (CRF1) dowiodły, że związki te redukują objawy nadreaktywności wypieracza pęcherza. Syntetyczne analogi wazopresyny (Minirin, Melt) są z powodzeniem stosowane w leczeniu poliurii i moczenia nocnego u dzieci. Wykazano jej skuteczności także u chorych z nokturią i częstomoczem. Obarczone są jednak ryzykiem zatrzymania wody w ustroju i hiponatremii, szczególnie u osób starszych.

Różni ludzie, różne potrzeby

Prowadzone badania nad identyfikacją celów dla nowych farmaceutyków skutecznych w terapii OAB ukazały kilka możliwości. Coraz lepsza znajomość patofizjologii OAB pozwala sądzić, że w przypadku niektórych pacjentów skutecznym może okazać się oddziaływanie na procesy zachodzące w mózgu czy rdzeniu kręgowym, a więc wpływ na receptory dopaminowe, serotoninowe, glutaminergiczne czy CRF. Fakt, że OAB jest wynikiem wielu procesów patologicznych może oznaczać konieczność indywidualnego dostosowania farmakoterapii dla danego pacjenta. Dlatego też w chwili obecnej nie ma jednego, idealnego leku, który mógłby być zastosowany u wszystkich pacjentów z OAB. ■