Leczenie spersonalizowane pacjenta z objawami z dolnych dróg moczowych

dr hab. Anna Kołodziej
Adiunkt Kliniki Urologii i Onkologii Urologicznej UM we Wrocławiu

Dolne drogi moczowe u człowieka - pęcherz moczowy wraz z cewką - spełniają dwie przeciwstawne funkcje: gromadzą i wydalają mocz, a więc objawy zaburzeń tych funkcji ilustrują objawy związane z napełnianiem lub opróżnianiem pęcherza.
Objawy z dolnych dróg moczowych, powszechnie określane w nomenklaturze medycznej skrótem LUTS (ang. lower urinary tract symptoms), to istotny problem kliniczny, mający znaczący wpływ na jakość życia pacjenta, a także powodujący znaczne obciążenia ekonomiczne w publicznej ochronie zdrowia. Z dużych badań populacyjnych, obejmujących często tysiące pacjentów (np. badanie EpiLUTS przeprowadzone na ponad 14 tys. mężczyzn) wynika, że około 70 proc. populacji męskiej powyżej 40. roku życia zgłasza dolegliwości z dolnych dróg moczowych. Występowanie LUTS jest silnie związane z wiekiem, stąd też koszty i obciążenia ekonomiczne w krajach rozwiniętych z tego powodu stale rosną wraz z pojawiającymi się w populacji tych krajów zmianami demograficznymi. Objawy z dolnych dróg moczowych są często związane z dużą liczbą poddających się modyfikacji czynnikami ryzyka jak np. otyłość, miażdżyca, co sugeruje potencjalne cele w profilaktyce zapobiegania występowania LUTS - modyfikacje stylu życia i diety.

Ta sama choroba, różne dolegliwości

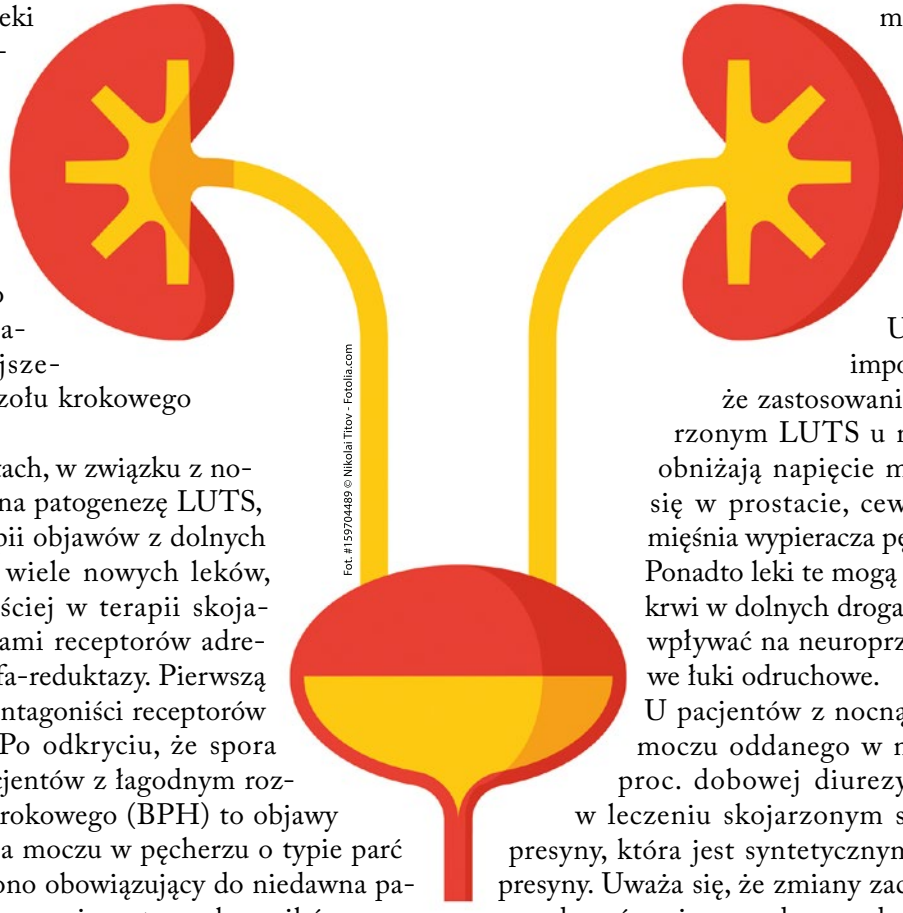
Symptomy z dolnych dróg moczowych z fazy napełniania pęcherza to występowanie naglącego parcia na mocz, czyli uczucia trudnej do zahamowania chęci oddania moczu, wzmożonego czucia pęcherza, nocnego wstawania celem oddania moczu (nokturia), nietrzymanie moczu z parcia, mieszane nietrzymanie moczu. Odczucia związane z wydalaniem moczu to objawy z fazy opróżniania pęcherza, czyli trudności z rozpoczynaniem mikcji, przerywany strumień moczu, kroplowe oddawanie moczu i objawy pomikcyjne, czyli uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza lub pomikcyjne kroplowe oddawanie moczu.
W szerokim, nowym ujęciu termin LUTS może dotyczyć zarówno mężczyzn, jak i kobiety. U kobiet dolegliwości z dolnych dróg moczowych to różnego typu objawy nietrzymania moczu - nietrzymanie z parcia czy mieszane nietrzymanie moczu to objawy z fazy napełniania, a objawy związane z fazą opróżniania to trudności z rozpoczynaniem mikcji, słaby strumień moczu, zaleganie moczu z powodu przeszkody podpęcherzowej spowodowanej różnego stopnia wypadaniem narządów miednicy (pochwy, macicy).
U mężczyzn tradycyjnie dolegliwości z dolnych dróg moczowych przez lata wiązano z przeszkodą, jaką powoduje powiększający się z wiekiem z powodu łagodnego rozrostu gruczoł krokowy. Z czasem okazało się, że objawy te nie tylko mają związek ze zmianami, jakie mają miejsce w gruczole krokowym (prostacie), ale związane są również ze zmianami zachodzącymi w pęcherzu moczowym oraz tkankach otaczających pęcherz i cewkę moczową. Zmiany te mogą rozwijać się pod wpływem przeszkody typu gruczolak, ale też z powodu takich czynników jak zmiany strukturalne naczyń z powodu rozwijających się stanów zapalnych, zmian metabolicznych w przebiegu miażdżycy czy cukrzycy. Co więcej, okazało się, że za wiele symptomów z dolnych dróg moczowych odpowiadają również zupełnie nieurologiczne schorzenia, jak nokturia spowodowana nocną poliurią czy choroby układu krążenia lub hormonalne.
Z badań epidemiologicznych wynika, że większość starszych pacjentów zgłasza przynajmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, jednakże często mają one umiarkowane nasilenie i są mało kłopotliwe. U części pacjentów dolegliwości te dość szybko postępują, jednak u jednej trzeciej pozostają stabilne i nie wykazują progresji nawet przez dłuższy czas. Spora część pacjentów z objawami z dolnych dróg moczowych, po dokładnym zbadaniu celem wykluczenia innych poważnych schorzeń układu moczowego, może więc zostać poddana jedynie bacznej obserwacji. U tej części pacjentów znaczną poprawę może przynieść tzw. leczenie behawioralne, czyli modyfikacja stylu życia i diety. Należy zaproponować ograniczenie przyjmowania płynów o określonych godzinach (wieczornych, przed wyjściem z domu), spożywania kofeiny i alkoholu, trening pęcherza czy trening mięśni dna miednicy. Konieczna jest też edukacja pacjenta w zakresie diagnostyki i symptomatologii raka pęcherza i gruczołu krokowego.

Farmakoterapia LUTS u mężczyzn

U pacjentów ze średnio i mocno nasilonymi objawami z dolnych dróg moczowych stosuje się leczenie farma-

kologiczne. Od ponad trzech dekad powszechnie stosowane są w monoterapii inhibitory receptorów alfa (alfa- blokery). Aktualnie zalecane są jedynie te o selektywnym działaniu na receptory alfa, tzw. uroselektywne: tamsulosyna, alfuzosyna i sylodosyna. Dla uniknięcia większości działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności leczenia istotna jest forma podania leku. Przykładowo, w dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach tamsulosyna w formie doustnego systemu kontrolowanego wchłaniania (OCAS) cechowała się lepszą tolerancją niż jej komparatory o tylko zmodyfikowanym uwalnianiu.

Od trzech dekad w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-blokerami powszechnie stosowane są też inhibitory 5-alfa reduktazy - finasteryd i dutasteryd. Leki te, blokując zamianę testosteronu na czynny androgen w prostacie - dihydrotestosteron, powodują apoptozę komórek epitelium, co ostatecznie przekłada się na zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o ok. 18-28 proc.



Fot. #159704489 © Nikolai Titov - Fotolia.com

W ostatnich 10 latach, w związku z nowym spojrzeniem na patogenezę LUTS, wdrożono do terapii objawów z dolnych dróg moczowych wiele nowych leków, stosując je najczęściej w terapii skojarzonej z inhibitorami receptorów adrenergicznych i 5-alfa-reduktazy. Pierwszą grupą leków byli antagoniści receptorów muskarynowych. Po odkryciu, że spora część LUTS u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) to objawy z fazy gromadzenia moczu w pęcherzu o typie parć naglących, zmieniono obowiązujący do niedawna paradygmat o niestosowaniu antymuskaryników u pacjentów z BPH. Stosowanie leków antymuskarynowych u pacjentów z objawami nadreaktywnego pęcherza i BPH zmniejsza liczbę parć naglących, liczbę mikcji, poprawia wyniki otrzymane na podstawie kwestionariuszy oceniających jakość życia. Brakuje jednak dużych metaanaliz potwierdzających bezpieczeństwo użycia tych leków u mężczyzn w starszym wieku, a ostatnio pojawiły się doniesienia o znacznego stopnia zaburzeniach kognitywnych u starszych pacjentów w wyniku stosowania popularnego leku antymuskarynowego -oksybutyniny. Ponieważ swobodnie penetruje ona do ośrodkowego układu nerwowego i działa na wszystkie rodzaje receptorów muskarynowych, uważa się, że nie powinna być stosowana u osób starszych. Stąd też w terapii skojarzonej u pacjentów z LUTS powinno się rozważyć stosowanie nowych, selektywnych antagonistów receptorów antymuskarynowych, takich jak solifenacyna, której bezpieczeństwo stosowania w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną w formie OCAS zostało dowiedzione w randomizowanych, prospektywnych badaniach.

Znaczną skutecznością w zmniejszaniu objawów OAB wykazuje się też lek z grupy beta-3-mimetyków - mirabegron. W związku z niewielką liczbą objawów ubocznych, jakie prezentuje, coraz częściej uważa się, że będzie to lek pierwszego wyboru w terapii skojarzonej objawów z dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH.

Coraz większym zainteresowaniem w terapii skojarzonej w LUTS cieszą się leki z grupy fosfodiesterazy 5 (PDE5-I) Używane w leczeniu impotencji, znalazły także zastosowanie w leczeniu skojarzonym LUTS u mężczyzn. PDE5-I obniżają napięcie mięśni znajdujących się w prostacie, cewce moczowej oraz mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Ponadto leki te mogą zwiększać przepływ krwi w dolnych drogach moczowych oraz wpływać na neuroprzekaźniki i rdzeniowe łuki odruchowe.

U pacjentów z nocną poliurią, gdy ilość moczu oddanego w nocy przekracza 30 proc. dobowej diurezy, należy rozważyć w leczeniu skojarzonym stosowanie desmopresyny, która jest syntetycznym analogiem wazopresyny. Uważa się, że zmiany zachodzące z wiekiem w podwzgórzu i przysadce są odpowiedzialne za często występującą u starszych pacjentów wzmożoną nocną diurezę, a więc konieczność wstawania w nocy do toalety. Obserwowany u wielu pacjentów brak skuteczności leków stosowanych w terapii LUTS w ograniczaniu nokturii jest spowodowana właśnie nocną poliurią na tle niewydolności osi podwzgórze-przysadka.

Współczesna farmakoterapia objawów z dolnych dróg moczowych u mężczyzn z powodu łagodnego przerostu gruczołu krokowego coraz częściej opiera się na leczeniu skojarzonym. Celem uniknięcia niepotrzebnej polipragmazji i poprawienia skuteczności leczenia wskazana jest stratyfikacja pacjentów i zastosowanie leczenia sper-

sonalizowanego. Należy leczyć konkretnego pacjenta, a nie chorobę. Wymaga to zidentyfikowania mechanizmu powodującego objawy, zastosowania racjonalnej terapii oraz podjęcia razem z pacjentem świadomej decyzji, które objawy są dla niego najbardziej uciążliwe i wymagają leczenia. Należy też pamiętać o zasadzie „primum non nocere" [po pierwsze nie szkodzić - red.], czyli unikać leczenia objawów LUTS, które nie są uciążliwe dla pacjenta, minimalizować objawy uboczne i komplikacje oraz mieć na uwadze utrzymanie funkcji seksualnych (jeżeli jest to możliwe).

Fot. #106796755 © NPio Si - Fotolia.com

Kryteria spersonalizowanego leczenia LUTS/BPH to indywidualne, uwzględniające czynniki ryzyka progresji postępowanie zależne od:

- rodzaju objawów - objawy z fazy napełniania (nokturia, parcia), opróżniania lub mieszane;
- rodzaju objawów współistniejących - zaburzeń erekcji, nocnej poliurii;
- czynników ryzyka progresji - wieku, nasilenia objawów, maksymalnego przepływu przez cewkę (uroflowmetria - Qmax), PSA, wielkość stercza.

Farmakoterapia LUTS u kobiet

Nietrzymanie moczu u kobiet zostało ogłoszone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za jeden z ważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku i ma status choroby społecznej. Cierpi na nią dwa razy więcej kobiet niż mężczyzn, bowiem predysponuje do tego nie tylko budowa anatomiczna układu moczowego, ale również porody naturalne, menopauza, otyłość, czynniki genetyczne. Z nietrzymaniem moczu zmaga się co 3.-4. kobieta na świecie, w tym ok. 60 proc. kobiet po menopauzie. Uważa się, że blisko 90 proc. osób przebywających w domach pomocy społecznej i domach późnej starości wykazuje objawy nietrzymania moczu, a szczególnie nietrzymania o mieszanym charakterze.

Mieszany rodzaj nietrzymania moczu, czyli nietrzymanie moczu z parcia skojarzone z bezwiednym gubieniem moczu podczas wysiłku, jest najczęściej występującym rodzajem nietrzymania moczu. W przypadku dolegliwości o niewielkim nasileniu, podobnie jak u mężczyzn z LUTS, leczeniem z wyboru jest leczenie behawioralne - zmiana stylu życia, dieta, trening pęcherza, a przede wszystkim ćwiczenia dna miednicy mające zasadnicze znaczenie w profilaktyce i terapii wszystkich rodzajów nietrzymania moczu. Istnieją metaanalizy oparte na dobrze wykonanych badaniach klinicznych, dowodzące, że regularne ćwiczenia, rehabilitacja mięśni dna miednicy przyczynia się do zapobiegania, jak i leczenia wszystkich rodzajów objawów nietrzymania moczu.

Farmakoterapia LUTS u kobiet dotyczy głównie pacjentek z objawami OAB oraz z nietrzymaniem moczu o mieszanym charakterze. Obecnie nie dysponujemy lekiem, który miałby zastosowanie u pacjentek wyłącznie z wysiłkowym nietrzymaniem moczu.

Najczęściej stosowanymi lekami pierwszego rzutu u pacjentek z objawami nadreaktywnego pęcherza są wspominane już leki antymuskarynowe i mirabegron. Ze względu na objawy uboczne leków antymuskarynowych i częste w związku z tym przerywanie terapii u pacjentek, coraz częściej rozważa się, czy mirabegron nie powinien być lekiem pierwszego rzutu.

Przy nieskuteczności ww. leków proponowane są terapie skojarzone - lek antymuskarynowy solifenacyna z mirabegronem. Należy również pamiętać o nocnej poliurii i ewentualnie zastosować desmopresynę. Leczenie drugiego rzutu to leczenie toksyną botulinową stosowaną w postaci iniekcji dopęcherzowych bądź neuromodulacja krzyżowa lub piszczelowa nierefundowana obecnie przez NFZ w Polsce.

Terapia LUTS u kobiet ma na celu eliminację lub zmniejszenie objawów naglącego nietrzymania moczu, redukcję parć naglących, częstomoczu, nietrzymania moczu, nokturiii. W celu uzyskania wielokierunkowych korzyści, należy zastosować u pacjentki zindywidualizowane leczenie, uwzględniając w nim odpowiednią dawkę, choroby współistniejące, koszty leczenia i rzeczywistą poprawę jakości życia. Należy też pamiętać, aby osiągnąć z pacjentką porozumienie w zakresie jej oczekiwań i efektów leczenia.