

Możliwości leczenia chorych z nasilonymi objawami pęcherza nadreaktywnego opornych na leki antymuskarynowe

prof. dr hab. med. Zbigniew Wolski

Przyczyny pojawienia się zespołu pęcherza nadreaktywnego

Parcia naglące z nietrzymaniem moczu lub bez oraz częstomocz dzienny i nocny są objawami nadreaktywnego pęcherza. Cierpi z tego powodu od 10 do 20% kobiet i mężczyzn, a powszechność tego zjawiska wzrasta wraz z wiekiem. Przyczyny pojawienia się tego zespołu objawów są różnorodne, ale często w ogóle nie można ich znaleźć. Pęcherz nadreaktywny występuje jako następstwo chorób układu nerwowego - stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona, uszkodzeń urazowych, wad układu nerwowego, przeszkody podpęcherzowej, np. łagodny rozrost gruczołu krokowego, napromienienia narządów miednicy mniejszej. Z kolei idiopatycznym pęcherzem nadreaktywnym nazywamy taki zespół objawów, w którym nie można wyodrębnić wyraźnej przyczyny. Jednakże warunkiem rozpoznania u każdego chorego pęcherza nadreaktywnego jest występowanie parć naglących, spowodowanych nadmierną reakcją skurczową mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, zmniejszeniem pojemności pęcherza, co prowadzi do skrócenia odstępów między kolejnymi mikcjami, zmniejszenia objętości porcji oddawanego moczu w dzień i w nocy. W przypadkach nasilonych objawów powoduje to brak możliwości zdążenia do toalety i popuszczenie moczu, co daje w efekcie nietrzymanie moczu.

Nasilone objawy pęcherza nadreaktywnego zwłaszcza z nietrzymaniem moczu są bardzo dokuczliwe, powodują bowiem obniżenie jakości życia z powodu wykluczenia socjalnego, zawodowego, upadków, a nawet uszkodzeń urazowych, zwiększając również koszty opieki zdrowotnej. Jeśli znamy przyczynę pojawienia się zespołu objawów pęcherza nadreaktywnego, to leczenie rozpoczyna się od leczenia choroby pierwotnej. Jednakże zwykle nie jest to wystarczające do opanowania, zwłaszcza nasilonych objawów pęcherza nadreaktywnego. Wówczas należy dołączyć również leczenie wpływające na zmniejszenie lub zniesienie tych objawów.

Sposoby postępowania leczniczego u chorych z pęcherzem nadreaktywnym dobrze ilustruje przedstawiona na rycinie nr 1. Piramida, którą w folderze propaguje Stowarzyszenie UroConti. Łatwo zauważyć stopniowanie leczenia zależne od nasilenia objawów i skuteczności leczenia. U podstawy postępowania, zwłaszcza u chorych z mało nasilonymi objawami, jest zmiana stylu życia przez rezygnację z używek: kawy, alkoholu, papierosów, zmniejszenie wagi ciała przy nadwadze, ćwiczenie mięśni dna miednicy, trening pęcherza. Jednakże u części pacjentów takie postępowanie jest niewystarczające i wówczas wymagają oni leczenia farmakologicznego.

Leczenie farmakologiczne - leki antycholinergiczne

Zasadniczym zwrotem w leczeniu pęcherza nadreaktywnego było wprowadzenie w 1975 roku oksybutyniny - pierwszego leku działającego również na receptory muskarynowe. W następnych latach efektywność leczenia zwiększyły klasyczne, a ostatnio selektywne leki blokujące receptory muskarynowe w pęcherzu, zwane lekami antymuskarynowymi lub an-



tycholinergicznymi. Leki te są nadal podstawą leczenia farmakologicznego. Można je zaliczyć do dwóch grup. Pierwszą grupę stanowią nieselektywne leki antymuskarynowe - tolterodyna, fesoterodyna i trospium. Drugą grupę stanowią leki selektywne - solifenacyna i darifenacyna. Receptory muskarynowe/cholinergiczne są rozmieszczone w różnych narządach naszego organizmu - układzie pokarmowym, naczyniowym i moczowym. Leki działające przede wszystkim na receptory znajdujące się w układzie moczowym, czyli uroselektywne, są obarczone mniejszymi objawami ubocznymi, możliwe do dłuższego stosowania w odpowiednich dawkach, a przez to skuteczniejsze w znoszeniu objawów pęcherza nadreaktywnego. Niestety, od 43 do 83% chorych, w dość krótkim czasie, przerywa leczenie lekami antymuskarynowymi, częściej nieselektywnymi lub oksybutyniną z powodu nasilonych niekorzystnych objawów pod postacią zaparć, suchości ust, zaburzeń widzenia, zaburzenia rytmu serca, funkcji poznawczych, zalegania moczu lub braku skuteczności. Ograniczeniem stosowania leków antymuskarynowych są pewne postacię jaskry, zaburzenia pamięci, znaczne zaleganie moczu u chorych mężczyzn z przerostem łagodnym gruczołu krokowego.

Na podstawie badań klinicznych pacjentów z objawami pęcherza nadreaktywnego, u których stosowano leki antymuskarynowe stwierdzono, iż przerwanie leczenia było spowodowane brakiem efektu leczniczego u ok. 40% z nich, u 22% objawami ubocznymi, a u 18% kosztami. Jednakże,

w codziennej praktyce klinicznej takie przyczyny zaniechania leczenia występują z mniejszą częstością. Kobiety wykazują lepszą tolerancją leków antymuskarynowych niż mężczyźni. Taką sytuację w trakcie leczenia farmakologicznego nazywamy opornością na leki antymuskarynowe.

Terapia z użyciem agonistów receptorów beta-3-andronergicznych

Postępowanie lecznicze u takich chorych może być wielorakie. Przede wszystkim można zmienić lek nieselektywny na selektywny, np. na częściowo refundowaną przez NFZ solifenacynę. Po drugie można wprowadzić lek w innej formie, np. długo działającą oksybutyninę w plastrach. Jeśli to nie przynosi spodziewanego efektu, następnym etapem może być zastosowanie leku z innej grupy – mirabegronu, leku o działaniu nie antymuskarynowym. Lek ten wprowadzony do lekospisu przed dwoma laty jest lekiem mającym inny punkt uchwytu w pęcherzu ponieważ jest agonistą beta receptorów w pęcherzu, a przez to nie występują objawy uboczne obserwowane przy lekach antymuskarynowych. Skuteczność w znoszeniu objawów pęcherza nadreaktywnego jest podobna lub nawet większa. Umożliwiło to u części chorych przedłużenie leczenia farmakologicznego i odłożenie lub nawet zaniechanie leczenia zabiegowego. Inną formą leczenia farmakologicznego, mającą na celu wyeliminowanie lub zmniejszenie objawów ubocznych leków antymuskarynowych, jest zmniejszenie ich dawki, przy jednoczesnym wprowadzeniu do leczenia mirabegronu. Takie skojarzenie dwóch leków prowadzi do zwiększenia efektu leczniczego. Mirabegron może być bezpiecznie stosowany również u chorych, u których leki antymuskarynowe są przeciwwskazane, np. z zaparciami na tle uchyłków jelit. Ostrożnie należy stosować mirabegron u chorych z zaburzeniami pamięci. Mirabegron jest więc obecnie lekiem II rzutu z wyboru u pacjentów z objawami pęcherza nadreaktywnego.

Tak więc u chorych z nietolerancją leków antymuskarynowych lub/i opornością możliwe są następujące warianty farmakoterapii:

1. zamiana nieselektywnego leku antymuskarynowego na selektywny o przedłużonym czasie działania lub na inną formę leku, np. plaster,
2. zamiana leku antymuskarynowego na mirabegron,
3. leczenie skojarzone - zmniejszenie dawki leku antymuskarynowego i dołączenie mirabegronu.

Innym problemem w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego w jego nasilonych postaciach jest konieczność wykonania inwazyjnego badania urodynamicznego przed zastosowaniem refundowanych leków antymuskarynowych. Nadal obowiązuje, pomimo skierowania do Ministerstwa Zdrowia odpowiednich pism, zarządzenie resortu o obowiązku wykonania badania urodynamicznego przed wypisaniem przez lekarza refundowanego leku antymuskarynowego.

Opinie Zespołu Ekspertów, opinie Towarzystw Naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Urologicznego, jed-

noznacznie stwierdzają, iż takie inwazyjne badanie nie jest konieczne, ponieważ rozpoznanie pęcherza nadreaktywnego stawia się na podstawie objawów, a do tego wystarczający jest całkowicie, dobrze wypełniony dzienniczek mikcji. Wstępne rozpoznanie również ułatwia pacjentom i lekarzom specjalna ankieta.

Dzienniczek mikcji może więc stanowić podstawę do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego, a tym samym wypisania recepty na leki antymuskarynowe, które są obecnie standardem leczenia farmakologicznego. Zasady prowadzenia dzienniczka mikcji przedstawione zostały w nr 3(2015) Kwartalnika NTM.

Leczenie inwazyjne: wstrzyknięcie toksyny botulinowej

Brak ustępowania objawów pęcherza nadreaktywnego po leczeniu farmakologicznym jest dopiero wskazaniem do zastosowania leczenia inwazyjnego, jakim są wstrzyknięcia toksyny botulinowej w ścianę pęcherza podczas cystoskopii. Refundacja Narodowego Funduszu Zdrowia tej procedury zabiegowej dotyczy jednak tylko chorych z neurogenną dysfunkcją pęcherza.



Neuromodulacja nerwów krzyżowych

U wybranych chorych z długotrwałymi nasilonymi objawami pęcherza nadreaktywanego, u których nie uzyskuje się poprawy w trakcie leczenia farmakologicznego i następnie toksyną botulinową, istnieje możliwość, ale nadal nie w naszym kraju, zastosowania neuromodulacji nerwów krzyżowym za pośrednictwem elektrod implantowanych w otwory kości krzyżowej przy pomocy specjalnego urządzenia Intrestim II. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, we wrześniu 2014 r., pozytywnie oceniła tą metodę leczenia nasilonych objawów nadreaktywności pęcherza moczowego, która jest stosowana od dawna w ramach refundacji w wielu krajach europejskich.

Zabiegi chirurgiczne jako ostateczność

W końcowych przypadkach u chorych z bardzo nasilonymi objawami i bardzo małą pojemnością pęcherza moczowego, nie reagujących na wyżej wymienione metody leczenia, możliwe jest dopiero leczenie operacyjne polegające na częściowym lub całkowitym usunięciu pęcherza moczowego.