

Nowe metody diagnostyczne zespołu bolesnego pęcherza (ZBP)

DR HAB. N. MED. PIOTR RADZISZEWSKI

KATEDRA I KLINIKA UROLOGII OGÓLNEJ, ONKOLOGICZNEJ I CZYNNOŚCIOWEJ WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

Nowe metody diagnostyczne

Obecnie nie istnieje jeden skuteczny marker/parametr o dużej czułości i swoistości, pozwalający na rozpoznanie ZBP. Cały czas taki wskaźnik jest poszukiwany. Wydawało się, że warunki te będzie spełniał test wrażliwości na potas, jednakże nie jest on ani czuły, ani swoisty, a jego wykonanie u pacjentów z pełnoobjawowym śródmiąższowym zapaleniem pęcherza (IC) jest związane ze znacznym nasileniem dolegliwości bólowych. Kolejnymi testami, które być może pozwolą na rozpoznawanie ZBP, są próby oznaczania w moczu poziomów czynników, które wiążą się z molekularną patogenezą ZBP: czynnika antyproliferacyjnego (APF; hamującego proliferację komórek urotelium *in vitro*), wiążącego heparynę czynnika wzrostu nabłonków (HB-EGF) oraz czynnika wzrostu nabłonków (EGF; choć wydaje się on być najmniej specyficzny). Najnowsze dane wskazują, że potencjalnymi markerami IC mogą być oznaczane w tkankach pęcherza, koncentracje insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (IGF-I), 3 proteiny wiążącej insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP3), a także kadheryny E, wimentyny, α 2-integriny, α 1-katenin oraz cykliny D1.

Ocenia się, że średni okres jaki upływa od wystąpienia objawów ZBP/IC do rozpoznania (o ile możemy mówić o pewnym rozpoznaniu tego schorzenia) i wdrożenia leczenia, to 3-10 lat. W tym czasie dochodzi najprawdopodobniej do rozwoju zmian w pęcherzu na drodze „samonapędzającego się błędnego koła”, pojawiają się zmiany wtórne w pęcherzu, ma on zmniejszoną pojemność i podatność. Odwrócenie tych zmian jest bardzo trudne, ale możliwe.

Efektom braku określenia czynnika etiologicznego wywołującego IC, jest stosowanie wielu różnych metod leczenia. Żadna z form terapii nie jest skuteczna u wszystkich, a nawet u istotnej większo-

ści pacjentów. Skuteczność wielu z nich wiązać można z naturalnie występującymi w tym schorzeniu remisjami. Poprawę po zastosowaniu placebo stwierdzono u 35% pacjentów.

W terapii IC zarysowują się dwie wyraźne grupy: leczenie zabiegowe oraz farmakologiczne, które także czasami wymaga zabiegu, jakim jest cewnikowanie pęcherza moczowego.

Odpowiednio do zaprezentowanych teorii, mających wyjaśnić etiologię schorzenia, stosowane są różne leki. Podkreślić należy, iż nieomal do każdej metody leczenia można zacytować autorów podających ich dużą skuteczność, jak i tych, przedstawiających brak efektów terapeutycznych.

Farmakoterapia doustna

Leki doustne stosowane w leczeniu ZBP można podzielić na kilka kategorii, w zależności od proponowanego mechanizmu działania. W zasadzie nie ma preparatu, który nie byłby stosowany w próbach leczenia ZBP. Niestety, większość doniesień to opracowania kazuistyczne, a randomizowane badania kliniczne z placebo należą do rzadkości. Kilka leków doustnych weszło na stałe do kanonu leczenia ZBP. Zostaną one omówione poniżej.

Zgodnie z koncepcją, iż wyjściową przyczyną ZBP jest uszkodzenie warstwy glikozoaminoglikanów na powierzchni nabłonka pęcherza, w użyciu są leki mające po podaniu doustnym lub dopęcherzowym odbudowywać ich strukturę. Do odbudowy ochronnej warstwy glikokaliksłu służy popularny w USA i Europie pentozopolisiarzan sodowy. Lek jest podawany doustnie syntetycznym polisacharydem (nazwa handlowa Elmiron). Najczęściej jest stosowany w dawce 100mg 3x dziennie. Wydalany częściowo z moczem, odkłada się na ścianie pęcherza odtwarzając polisacharydowy „film” na jego wewnętrznej powierzchni. Cytowane w literaturze dane kliniczne wskazują, że siarzan sodowy pentozy jest obecnie najpopularniejszym

doustnym lekiem stosowanym w farmakoterapii IC. Brak jest przekonujących dowodów tłumaczących mechanizm działania tego leku. Nigdy nie udowodniono, że jest on odkładany na ścianie pęcherza po podaniu doustnym.

W leczeniu doustnym stosowane są także sterydy, hormony oraz leki przeciwhistaminowe. Środki te, po początkowym okresie stosowania straciły na popularności i zostały zarzucone ze względu na niską skuteczność.

Równie często co pentozopolisiarzan sodowy, stosowane są trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Mechanizm działania tych leków jest wielotorowy: hamują wychwyt zwrotny noradrenaliny zwiększając stymulację adrenergiczną, działanie antycholinergiczne przebiega ośrodkowo i obwodowo, blokują receptory histaminowe, działają sedatywnie. W obrębie mięśniówki pęcherza pobudzają receptory beta-adrenergiczne zmniejszając jej kurczliwość.

Stwierdzono złagodzenie objawów ZBP u pacjentek leczonych amitryptyliną z powodu zespołu depresyjnego.

Obiecujące efekty w łagodzeniu przewlekłych objawów bólowych związanych z ZBP uzyskano po zastosowaniu gabapentyny, która działa na receptory GABA-ergiczne zlokalizowane w mózgu i rdzeniu kręgowym. Jest to środek stosowany w leczeniu padaczki. Ze względu na swe właściwości, znalazł on zastosowanie jako lek wspomagający w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych, na tle zmian neuropatycznych (np. neuropatia cukrzycowa, nerwobóle w przebiegu półpaśca). Lek stosowany jest w dawce 300 mg 3x dziennie zwiększanej do 400 mg 3x dziennie.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o zastosowaniu w leczeniu ZBP, ale raczej w jego zaawansowanej postaci (z obserwowanym włóknieniem ściany pęcherza) leków cytostatycznych (cyklosporyna). Jednak brak jest randomizowanych badań klinicznych potwierdzających ich skuteczność. Wydaje się, że leki doustne mają swoje za-

stosowanie we wczesnej fazie ZBP, gdy nie doszło jeszcze do zmian wtórnych w obrębie ściany pęcherza. Dlatego tak ważne jest skrócenie okresu, od wystąpienia objawów do rozpoznania i rozpoczęcia leczenia.

Farmakoterapia dopęcherzowa

Farmakoterapia dopęcherzowa ma głównie za zadanie odtwarzanie uszkodzonej warstwy urotelium i zapobieganie jego wzmożonej przepuszczalności dla drażniących czynników zewnętrznych. Środki stosowane dopęcherzowo mają hamować wydzielanie mediatorów stanu zapalnego i hamować rozwój zapalenia neurogennego pęcherza moczowego. Najstarszą metodą dopęcherzowej terapii IC są wlewy roztworu azotanu srebra (stosowane już w 1855r.) w ilości ok. 50 ml roztworu o stężeniu 1:5000 przez 3 minuty. Metodę tę należy uznać za historyczną, ponieważ długotrwałe stosowanie wlewk z azotanu srebra doprowadza do zwłóknienia ściany pęcherza moczowego. Jednym z pierwszych skutecznych leków stosowanych w leczeniu ZBP jest heparyna. Należy ona do grupy glikozoaminoglikanów, a odkła-

dając się na powierzchni ściany pęcherza odtwarza warstwę ochronną. Dodatkowo wykazuje działanie przeciwzapalne, hamuje proliferację fibroblastów oraz angiogenezę. Działa antagonistycznie do histaminy, bradykininy, prostaglandyny E oraz hamuje układ dopełniacza. Heparyna jest stosowana w postaci wlewu dopęcherzowego w dawce 100 ml roztworu o stężeniu 2 tys. jednostek/ml.

Kolejny preparat to DMSO. Jest to związek wykazujący właściwości przeciwzapalne oraz znieczulające miejscowo. Penetruje błony komórkowe, ułatwia wchłanianie leków, rozpuszcza włókna kolagenowe, pobudza uwalnianie histaminy z komórek tucznych (po chwilowym wzroście stężenia histaminy w tkance następuje wyczerpanie jej „zapasów”). Opisywane jest istotne złagodzenie objawów IC po zastosowaniu 50% roztworu samego DMSO w dawce 50 ml co 2 tygodnie.

Jedną z najskuteczniejszych metod odtwarzania uszkodzonego nabłonka urotelialnego, jest stosowanie wlewk z kwasu hialuronowego. Kwas hialuronowy, wiążąc się z warstwą glikozoaminoglikanów na powierzchni nabłonka urotelialnego, powoduje zmniejszenie jego wzmożonej przepuszczalności dla drażniących czynników

zewnętrznych. Ponadto udowodniono, że stosowane dopęcherzowo związki o strukturze glikozoaminoglikanów hamują wydzielanie mediatorów stanu zapalnego, a co za tym idzie rozwój zapalenia neurogennego pęcherza moczowego. Rolą kwasu hialuronowego jest regulacja ilości wody w tkance łącznej (stawów i skóry) oraz pośredniczenie w odżywianiu pozbawionej naczyń powierzchni stawowych.

Kwas hialuronowy, będący jedynym nie siarczanowanym glikozoaminoglikanem, ma zdecydowanie lepsze właściwości adsorpcyjne do nabłonka urotelialnego niż np. heparyna. W trakcie 8 tygodniowej terapii uzyskuje się zmniejszenie dolegliwości bólowych o 25%-90%, a parę nagłych o 21%, co przekłada się bezpośrednio na polepszenie jakości życia pacjentek z ZBP odpowiednio o 22% (jakość życia zależna od schorzenia) i 13% (jakość życia zależna od objawów). Metaanaliza badań klinicznych z kwasem hialuronowym wykazała 30-73% skuteczności leczenia objawów IC, zapalenia krwotocznego pęcherza oraz nawrotowych infekcji dróg moczowych w obserwacjach krótkoterminowych.

Piśmiennictwo u Autora

cystistat®

Sodium hyaluronate

... przywraca radość życia.

Cierpisz na zespół bolesnego pęcherza?

Cystistat® odbudowuje warstwę ochronną nabłonka pęcherza.

Warstwa glikozaminoglikanów na wewnętrznej powierzchni ściany pęcherza pełni rolę bariery ochronnej przed mikroorganizmami, substancjami rakotwórczymi, mikrokryształami i innymi czynnikami obecnymi w moczu. Jest określana jako naturalny mechanizm obronny, chroniący nabłonek pęcherza.

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włostka 1, 00-777 Warszawa
tel. (22) 822 93 06
www.symphar.com
www.cystistat.pl

141-131-3008-24

SymPhar
Polećcie to koleżankom