

**XXXIX Kongres ICS,
San Francisco (USA), 29 IX – 3 X 2009**

Nowości w farmakologicznym leczeniu OAB

DR JACEK TOMASZEWSKI
II KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII
OPERACYJNEJ UM W LUBLINIE

Tegoroczny 39 Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Trzymania Mocz (International Continence Society; ICS), który odbył się w dniach 29 września - 3 października 2009 w San Francisco (USA), zgromadził w aulach Moscone Center West ponad 2000 specjalistów z zakresu urologii, ginekologii, uro-ginekologii, neurologii, chirurgii oraz fizjoterapii i pielęgniarstwa. W bogatym programie naukowym spotkania nie mogło zabraknąć problematyki dotyczącej najnowszych osiągnięć w diagnostyce i terapii zespołu pęcherza nadreaktywnego (overactive bladder - OAB), który to temat, również i pod względem zainteresowania uczestników kongresu, należał do wiodących.

Wiedza dotycząca patofizjologii OAB oraz unikalnych cech leków stosowanych w leczeniu tego schorzenia umożliwia klinicystom i praktykującym lekarzom indywidualizację leczenia oraz wybór optymalnego schematu terapeutycznego biorąc pod uwagę bezpieczeństwo, tolerancję leczenia oraz akceptację zastosowanego leczenia ze strony leczonych. Po raz kolejny zwrócono uwagę na fakt, iż efektywność leczenia nadreaktywności pęcherza moczowego zależy od precyzyjnej identyfikacji optymalnego punktu uchwytu dla zastosowanej terapii.

Skuteczna terapia OAB to, z klinicznego punktu widzenia, uzyskanie właściwej równowagi pomiędzy redukcją dokuczliwych objawów nadreaktywności, a stopniem nasilenia niepożądanych efektów terapii generowanymi przez leki. Klasyczne leki antycholinergiczne zmniejszają częstość epizodów nietrzymania moczu i całkowitą liczbę mikcji o 0,6 dziennie (np. z wyjściowej liczby 12 mikcji na dobę po leczeniu było ich 11,4) oraz zwiększają całkowitą pojemność pęcherza moczowego o ok. 54cm³, co z perspektywy lekarza jak i pacjenta jest dalekie od oczekiwań pod względem efektywności klinicznej terapii. Działania uboczne obser-

Publikacje dotyczące zastosowania antagonistów receptora muskarynowego prezentowane podczas 39 Kongresu ICS

Lek	Liczba pacjentek (n)	Czas trwania obserwacji (tyg.)	Efekt terapeutyczny
Fesoterodyna (4mg/8mg) podawana w dawce zmiennej vs placebo* lub vs. tolterodyna ER (4mg)**	n=892* n=1712**	12* 12**	* Zmniejszenie (zależne od dawki): • Częstości mikcji • Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia • Częstości parć nagłych • Percepcji nasilenia ciężkości odczucia parcia • Liczby epizodów nietrzymania moczu wymagających zmiany bielizny podczas dnia - Obiektywna poprawa jakości życia na tle percepcji uciążliwych objawów ze strony pęcherza moczowego związanych z OAB mierzonych skalą PPBC (Patients Perception of Bladder Condition) i UPS (Urgency Perception Scale) - Dobra tolerancja leczenia - Nie zaobserwowano poprawy w zakresie częstości nokturii zmniejszenia epizodów nocnych parć nagłych ** Po 12 tygodniach leczenia fesoterodyna okazała się skuteczniejsza w porównaniu z placebo we wszystkich ocenianych parametrach dotyczących OAB. Tolterodyna ER w mniejszym stopniu niż fesoterodyna zmniejszała odsetek epizodów nietrzymania moczu na tle parć. Średnia objętość mikcji była wyższa w grupie stosującej fesoterodynę *** Koszty leczenia OAB (stosunek ceny do uzyskanych efektów terapeutycznych) były najniższe w grupie pacjentów przyjmujących fesoterodynę (1685 Euro), następnie solifenacynę (1706 Euro) oraz tolterodynę (1790 Euro).
Fesoterodyna (8mg) vs tolterodyna (4 mg) vs solifenacyna ***	n= ?**	12***	
Solifenacyna (10 mg)* Solifenacyna (10 mg) **	n=10* n=10**	4* >8**	
Tolterodyna ER (4 mg)* Tolterodyna ER (4mg)**	n=130* n=43**	8 12	* Ośmiotygodniowa kuracja tolterodyną jest bezpiecznym i efektywnym klinicznie leczeniem dolegliwości na tle idopatycznego OAB u osób starszych (>75 r.ż) ** U pacjentów z neurogenną postacią OAB uzyskano poprawę we wszystkich ocenianych parametrach urodynamicznych potwierdzających rozpoznanie nadreaktywności (główny punkt oceny - wzrost pojemności cystometrycznej pęcherza). Potwierdzono korzystny efekt terapeutyczny dotyczący poprawy jakości życia, zmniejszenia częstości mikcji, epizodów parć i nietrzymania moczu z parć u pacjentów z neurogennym OAB.
Daryfenacyna * 7.5mg lub 15 vs placebo Daryfenacyna vs oksybutynina lub tolterodyna **	n=1059* n=437**	12* 12 **	

Źródło: materiały własne autora

wowane po zastosowaniu nieselektywnych (tolterodyna, oksybutynina, trospium, vamicamid, propiveryna) antagonistów receptora muskarynowego, takie jak: suchota w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia, senność, upośledzenie funkcji poznawczych są przyczyną zaprzestania terapii przez ponad połowę leczonych kobiet już po 6 miesiącach terapii, pomimo ich pozytywnych opinii co do jej efektywności (75% pacjentek). W jednym z przedstawionych na Kongresie ICS badań odsetek pacjentów z OAB stosujących leczenie antymuskarynowe zmalał po upływie roku do 20%, a po 2 latach obserwacji żadna z badanych osób nie leczyła się.

Pomimo postępu jaki dokonał się w zrozumieniu mechanizmów kontroli mikcji oraz poszerzeniu dostępnych dla pacjentów opcji leczenia farmakologicznego OAB z poziomu nauk podstawowych do zastosowań w praktyce klinicznej, w dalszym ciągu „złotym standardem” w leczeniu objawów nadreaktywności jest zastosowanie preparatów o działaniu antycholinergicznym. Leki te hamują aktywność układu przywspółczulnego na poziomie receptora muskarynowego, co zmniejsza lub znosi skurcze nadreaktywnego mięśnia wypieracza w fazie napełnienia i gromadzenia moczu. Wyniki najciekawszych publikacji dotyczących zastosowania nowoczesnych antagonistów receptora muskarynowego prezentowanych na tegorocznym Kongresie ICS zebrano w tabeli.

Nowym lekiem antycholinergicznym mogącym znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń na tle OAB jest imidafenacyna. U pacjentów po 50 roku życia ($n=121$), cierpiących na zaburzenia snu na tle nokturii, imidafenacyna podawana w dawce 0,2 mg, już po 4 tygodniach leczenia znacząco poprawiała jakość życia chorych z nadreaktywnością. Częstość mikcji w nocy uległa zmniejszeniu o 20%. Poprawiła się również ocena nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza mierzona kwestionariuszem OABSS (Overactive Bladder Symptom Score) oraz ocena jakości snu (Pittsburgh Sleep Quality Index) u pacjentów cierpiących na OAB.

Ciekawych danych dostarczyło badanie dotyczące korzystnego efektu dopęcherzowego podawania oksybutyniny na poprawę funkcji nadreaktywnego wypieracza. Działanie leku miałoby polegać nie tylko na łagodzeniu dolegliwości na tle OAB ale też zapobieganie niekorzystnym zmianom strukturalnym dotyczącym tkanki łącznej (kolagen, elastyna) oraz komórek mięśniowych gładkich tworzących ścianę pęcherza mo-

czowego. Po dopęcherzowym podaniu oksybutyniny u zwierząt doświadczalnych odnotowano zmniejszenie całkowitej masy pęcherza moczowego. Aktywność skurczowa mięśnia wypieracza została zahamowana w 53% przypadków. Całkowita masa komórek mięśniowych gładkich zwiększyła się o 42%. Zmniejszeniu całkowitego odsetka włókien elastynowych towarzyszyło zwiększenie zawartości kolagenu w ścianie pęcherza.

Dużo uwagi poświęcono terapeutycznym możliwościom zastosowania tamsulozyny (antagonisty receptora adrenergicznego AR-1), inhibitorów syntetazy tlenu azotu lub fosfodiesterazy-5 w leczeniu dolegliwości na tle OAB. Leczenie z użyciem 0,2 mg tamsulozyny (12 tygodni), w monoterapii oraz w połączeniu z tolterodyną (2 mg), poprawiało subiektywne odczucia pacjentów w znoszeniu uciążliwych dolegliwości na tle nadreaktywności, jak i urodynamiczne parametry funkcji pęcherza moczowego. Jednak nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy wynikami uzyskanymi z obu badanych grup. Zmniejszenie progu wrażliwości wypieracza pęcherza moczowego po skojarzonym podawaniu udenafilu (inhibitor fosfodiesterazy-5) z oksybutyniną wydaje się być kolejną ciekawą alternatywą dla monoterapii lekami antycholinergicznymi.

Kilka omawianych na kongresie doniesień potwierdza wysoką efektywność różnych dawek toksyny botulinowej (BTX-A) w leczeniu dolegliwości na tle OAB. BTX-A podawana w dawce 100 IU ($n=12$) oraz 150 IU ($n=15$) przez okres 24 tygodni istotnie poprawiała jakość życia chorych z nietrzymaniem moczu na tle zespołu pęcherza nadreaktywnego. W obu badanych grupach odnotowano zmniejszenie częstości mikcji oraz liczbę epizodów parć nagłych. W odczuciu pacjentów wyższa dawka toksyny botulinowej (150 IU) okazała się bardziej efektywna klinicznie w zmniejszeniu epizodów nietrzymania moczu na tle parć. W innym doniesieniu potwierdzono skuteczność leczenia OAB toksyną botulinową w dawce 250 IU BTX-A jest skuteczną formą leczenia chorych z idiopatyczną oraz neurogenną postacią pęcherza nadreaktywnego. Po 6 tygodniach od iniekcji BTX-A u 30% chorych z idiopatyczną oraz u 33,3% chorych z neurogenną postacią nadreaktywnego pęcherza wykazano całkowitą remisję dolegliwości na tle niekontrolowanych epizodów nietrzymania moczu. Ich liczba, jak również częstość mikcji, zarówno w dzień jak i w nocy oraz urodynamiczne

wykładniki OAB u pacjentów w obu badanych grupach uległy poprawie. Co prawda już po 6 miesiącach korzystny efekt terapeutyczny zmniejszył się, ale pacjenci w dalszym ciągu zgłaszali subiektywną poprawę co do stopnia nasilenia dolegliwości na tle nadreaktywności pęcherza moczowego. Zatrzymanie moczu odnotowano tylko u 1 chorego z idiopatyczną postacią nadwrażliwości wypieracza oraz u 4 chorych w grupie neurogennej.

Ciekawą opcją terapeutyczną dla pacjentów z OAB na tle łagodnego przerostu prostaty jest łączne podanie leków antycholinergicznym oraz blokerów receptora adrenergicznego. Tego typu leczenie nie zwiększa ryzyka zaburzeń mikcji oraz ostrego zatrzymania moczu w tej grupie chorych.

Ograniczenia stosowanych obecnie w leczeniu OAB schematów terapeutycznych stały się impulsem do poszukiwania nowych kierunków leczenia farmakologicznego tego schorzenia oraz do zgłębiania wiedzy dotyczącej podstaw fizjologicznych oraz dysfunkcji dolnych dróg moczowych.

Wśród nowości omawianych na kongresie na wzmiankę zasługuje eksperymentalne zastosowanie neurosteroidu - dehydroepiandrosteronu (DHEA) w leczeniu dysfunkcji pęcherza moczowego. Korzystny efekt takiej terapii miałby polegać na modulacji ośrodków kontrolujących funkcję pęcherza moczowego w OUN i być mediowany głównie przez receptory dopaminergiczne i glutaminergiczne.

Ważnych informacji dotyczących zmniejszenia gotowości skurczowej komórek mięśniowych wypieracza pęcherza moczowego dostarczyły badania nad zastosowaniem chlorku trospium (1 μ M, 3 μ M oraz 5 μ M) oraz melatoniny (100 μ M, 200 μ M oraz 300 μ M), stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Łączne zastosowanie melatoniny i trospium w najniższych stężeniach terapeutycznych pozwoliło uzyskać zbliżony efekt terapeutyczny jak podanie każdego z w/w leków w maksymalnych dawkach leczniczych.

Nie sposób omówić całokształtu poruszanej na 39 Kongresie ICS problematyki dotyczącej nowoczesnych możliwości leczenia chorych na OAB w tak krótkim opracowaniu. Wyrażam nadzieję, że to sprawozdanie chociaż po części zaznajomi czytelników z aktualnymi trendami w łagodzeniu objawów nadreaktywności.