

Nowości w leczeniu farmakologicznym nietrzymania moczu

dr n. med. Katarzyna Jankiewicz, dr n. med. Andrzej Wróbel, prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie

Farmakologiczne leczenie pęcherza nadreaktywnego (OAB) skupia się na zmniejszeniu kurczliwości mięśnia wypieracza pęcherza moczowego w trakcie jego napęnlania oraz na oddziaływaniu na nerwy czuciowe, informujące mózg o wypełnieniu się pęcherza. Lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii OAB są antagoniści receptorów muskarynowych. Redukują one uczucie parcia na moc, stabilizują nadaktywność mięśnia wypieracza oraz zwiększają objętość pęcherza moczowego. Ich zastosowanie kliniczne jest jednak ograniczone poprzez dobrze znane efekty uboczne - suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia, senność, upośledzenie funkcji poznawczych, a także nie zawsze satysfakcjonujący efekt kliniczny. Najczęściej stosowane leki z tej grupy - nieselektywni antagoniści receptorów muskarynowych - ze względu na krótki okres półtrwania dawkowane są kilka razy dziennie, ale dużą ich zaletę stanowi stosunkowo niska cena. Są to preparaty oxybutyniny (Driptane, Ditropan, Cystrin - tabletki po 5 mg), Tolterodyna (Detrusitol - tabletki po 1 i 2 mg) jest również nieselektywnym antagonistą receptorów muskarynowych, preparatem nowszym od oxybutyniny, lepiej tolerowanym, ale wydaje się, w oparciu o badania kliniczne, że niestety mniej skuteczna.

Dlatego też ciągle trwają poszukiwania leku idealnego w OAB, który przy maksymalnej skuteczności selektywnie wpływając na funkcje układu moczowego, pozbawiony będzie antycholinergicznymi działaniami ubocznymi. W pęcherzu moczowym zidentyfikowano receptory M1, M2 oraz M3. Mimo, że dominującym receptorem pod względem gęstości jest M2, to właśnie receptory M3 pośredniczą głównie w skurczu wypieracza. Ze względu na objawy atropinopodobne, które towarzyszą stosowaniu nieselektywnych antagonistów receptorów muskarynowych, poszukuje się leków wykazujących selektywność wobec pęcherza (selektywność narządową) oraz działających wybiórczo na receptory M2 i M3. Całkowita bowiem selektywność wobec receptorów M3 wydaje się niewskazana, ze względu na brak działania takich leków na przedpołączeniowe receptory M2. Do związków o wspomnianym profilu farmakologicznym należą darifenacyna, solifenacyna i fesoterodyna.

Darifenacyna jest selektywnym antagonistą receptorów M3. Posiada 11-krotnie wyższe

powinowactwo do receptorów M3 niż M2. Hamuje skurcze pęcherza z siłą porównywalną do atropiny, natomiast wykazuje 5-krotnie niższe powinowactwo do receptorów muskarynowych w śliniankach. Przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły korzystny wpływ darifenacyny na parametry urodynamiczne u pacjentów z OAB i nie wykazały charakterystycznych dla nieselektywnych leków antymuskarynowych działań niepożądanych. Badania porównawcze darifenacyny i oxybutyniny potwierdziły, że darifenacyna stosowana w dawce 15 mg wykazywała porównywalną



efektywność (zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu, częstości parć nagłych i mikcji) przy jednocześnie rzadszym występowaniu efektów ubocznych pod postacią uczucia suchości w ustach, zaburzeń widzenia czy zawrotów głowy. Wydaje się, że selektywność darifenacyny w stosunku do receptorów M3 pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia efektów ubocznych ze strony CUN, takich jak upośledzenie funkcji poznawczych, które wiążą się głównie z blokowaniem receptorów M1. Preparat darifenacyny - Emselex (tabletki po 7,5 i 15 mg) - od niedawna dostępny jest w polskich aptekach. Dawkowany jest raz dziennie, początkowo w dawce 7,5 mg, którą przy braku pełnej skuteczności można zwiększyć do 15 mg/dobę.

Solifenacyna (Vesicare - tabletki po 5 i 10mg), jest bardziej selektywna wobec receptorów M3 niż M2, wykazuje większą selektywność wobec pęcherza moczowego zarówno in vitro jak i in vivo. Okres półtrwania wynosi 52 godziny, w związku z czym jest przyjmowana raz dziennie. W badaniach klinicznych wykazano, że solifenacyna wykazuje bardzo dużą skuteczność (74% pacjentów oceniło ją jako satysfakcjonującą) w leczeniu ob-

jawów nadreaktywności wypieracza przy niewielkich objawach ubocznych (tylko 1.3% pacjentów oceniło objawy uboczne związane z przyjmowanym lekiem jako nie do zaakceptowania).

Kolejna obiecująca substancja - fesoterodyna - to pierwszy aktywny metabolit tolterodyny. Wyniki badań III fazy wykazały jej skuteczność i bezpieczeństwo w dawkach 4 i 8 mg oraz większą skuteczność w porównaniu z tolterodyną.

Nową opcję terapeutyczną w OAB, oprócz leczenia lekami doustnymi, stanowią neurotoksyny. Ostrzykiwanie pęcherza moczowego toksyną botulinową (BTX) obniża napięcie wypieracza pęcherza moczowego, wpływa też prawdopodobnie na zakończenia czuciowe zlokalizowane w pęcherzu, zmniejsza napięcie zwieracza zewnętrznego cewki i ułatwia opróżnianie pęcherza u pacjentów z dyssynergią między wypieraczem pęcherza a zwieraczem cewki moczowej. Potencjalnymi wskazaniami do leczenia toksyną botulinową są: dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy, neurogenna oraz nieneurogenna nadreaktywność wypieracza, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, przeszkoda podpęcherzowa oraz nadreaktywność wypieracza na tle idiopatycznym.

Ograniczenia w zastosowaniu obecnie wykorzystywanych leków stanowią impuls do poszukiwania nowych kierunków leczenia farmakologicznego tego schorzenia oraz do zgłębiania wiedzy dotyczącej podstaw fizjologicznych oraz dysfunkcji dolnych dróg moczowych. Szczególne zainteresowanie budzą możliwości oddziaływania na aferentne (czuciowe) mechanizmy regulujące odruch mikcji. Dlatego trwają badania i próby zsyntetyzowania oraz wykorzystania klinicznego w leczeniu OAB nowych substancji o zupełnie innych punktach uchwytu niż opisane powyżej.

W leczeniu farmakologicznym wysiłkowego NTM arsenał środków jest stosunkowo ograniczony. Zasadą jest tu zwiększenie ciśnienia zamykającego cewkę moczową. Dotychczas wykorzystywano do tego leki α -adrenergiczne, trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne oraz estrogeny. Nowym lekiem jest duloksetyna - nieselektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (preparat Yentreve - kapsułki po 20 i 40 mg) - niedostępny niestety w polskich aptekach. ■