

OAB - nowoczesna farmakoterapia

lek. med. Anna Bonder-Nowicka

Oddział urologii, Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki w Warszawie

Zespól pęcherza nadreaktywnego (OAB) to zaburzenie, które objawia się parciaми nagłymi i częstomoczem (niezależnie od występowania nietrzymania moczu) dziennym i/lub nocnym, przy wykluczeniu miejscowych czynników drażniących (takich jak: rak pęcherza moczowego zwłaszcza carcinoma in situ [rak przedinwazyjny], infekcja układu moczowego, ciało obce lub zaleganie moczu po mikcji). Częstość występowania OAB jest ogromna, może dotyczyć nawet 17% dorosłej populacji, a także stanowczo wzrasta wraz z wiekiem pacjentów, co w perspektywie starzejącego się społeczeństwa oznacza rokroczne zwiększanie się grupy osób wymagających trafnej diagnozy i skutecznej terapii. Najczęściej zgłaszanym objawem jest częstomocz (85%), następnie parcia naglące (54%) i naglące nietrzymanie moczu (36%).

Szybkie rozpoznanie i właściwe leczenie są szczególnie ważne ze względu na wpływ schorzenia na jakość życia. Częstomocz i parcia naglące prowadzą do społecznej izolacji i rozwijających się na tym gruncie zaburzeń depresyjnych. Oddawanie moczu w nocy zakłóca odpoczynek i dodatkowo pogarsza już zmniejszoną efektywność zawodową pacjentów.

Leczenie rozpoczyna się od jak najmniejszych interwencji, czyli najpierw modyfikacji stylu życia: ograniczenia kofeiny, diety, treningu pęcherza oraz ćwiczeń Kegla. Złotym standardem leczenia farmakologicznego są leki antymuskarynowe blokujące receptory M2 i M3, występujące głównie w pęcherzu. Nowością w leczeniu OAB jest niedawno wprowadzony na polski rynek agonista receptorów beta-adrenergicznych. Uzupełniająco do leczenia doustnego proponuje się pacjentom działające miejscowo preparaty hormonalne. Następną linią leczenia dla

pacjentów, którzy nie mogą stosować leków przeciwmuskarynowych z powodu nasilenia objawów niepożądanych lub zbyt małej skuteczności, jest toksyna botulinowa podawana we wkłuciach do ściany pęcherza. Na wprowadzenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Ministerstwo Zdrowia oczekuje metoda neuromodulacji, stosowana u pacjentów z OAB opornym na leczenie doustne i idiopatyczną hipotonią pęcherza moczowego. W fazie badań wciąż pozostają leki działające ośrodkowo.

Podstawą farmakoterapii od kilkadziesiątu już lat są leki antycholinergiczne, czyli blokujące receptory muskarynowe odpowiedzialne za skurcze wypieracza. Najważniejszą miarą ich skuteczności jest zmniejszenie częstości parć nagłych, będących przyczyną innych objawów charakterystycznych dla OAB, a tym samym wydłużenie odstępu czasu pomiędzy uczuciem parcia, a koniecznością udania się do toalety (tzw. warning time).

Dostępne w Polsce preparaty w tej grupie leków to: oksybutynina, tolterodyna, trospium, darifenacyna, solifenacyna.

Oksybutynina to lek o podwójnym mechanizmie działania - przeciwmuskaryno-

wym i blokującym kanał wapniowy. Należy do najstarszej generacji leków. Zmniejsza występowanie parć nagłych o 24%. Większość działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem odnosi się do jej nieselektywnego charakteru, czyli oddziaływania na receptory muskarynowe znajdujące się w innych narządach: suchość w ustach, zaparcia i inne objawy żołądkowo-jelitowe. Niestety, najczęściej z tej grupy leków, powoduje powikłania ośrodkowe: splątanie, zawroty głowy i zaburzenia pamięci krótkotrwałej, ponieważ w dużym stopniu przenika barierę krew-mózg.

Tolterodyna oraz jej pochodna - **fesoterodyna**, to pre-



paraty nowszej generacji, jednak wciąż nie są ukierunkowane na pęcherz, tj. blokują wszystkie klasy receptorów muskarynowych (M1-M5). Ten fakt przekłada się na ich stosunkowo niską skuteczność (38% redukcja parć naglących) przy dość dużej toksyczności (w tym zaburzenia poznawcze i zaburzenie rytmu serca).

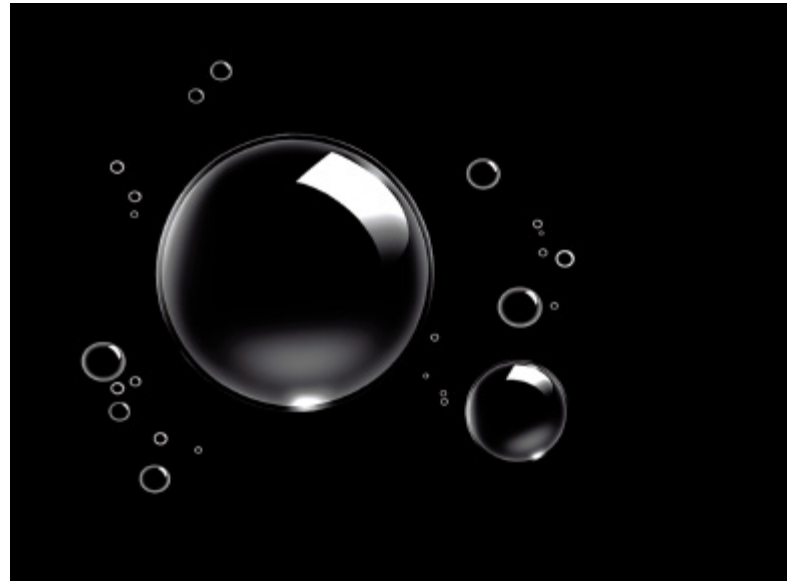
Tropium to czwartorzędowa amina o działaniu atropinowym na nerwy i mięśnie gładkie, jednak ze względu na małe przenikanie bariery krew-mózg generuje tylko nieznaczne niepożądane działanie ośrodkowe. Jego skuteczność w zmniejszaniu liczby parć naglących wynosi 32%.

Darifenacyna to lek z nowej generacji antycholinergików, ukierunkowanych na receptory M3. Ta wysoka selektywność przekłada się na działanie o sile porównywalnej do oksybutyniny, przy mniejszym nasileniu objawów ubocznych, takich jak suchość w ustach, zaburzenia widzenia czy zawroty głowy, z wyjątkiem objawów ze strony układu pokarmowego (zaparcia).

Solifenacyna to lek nowej generacji o najdłuższym czasie działania. Jest ukierunkowana głównie na receptory M3 i M2 jednak, co najważniejsze, oddziałuje głównie w pęcherzu moczowym - tym samym generuje mało objawów niepożądanych. Jej skuteczność sięga 60-70% redukcji parć naglących. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, przy wysokiej skuteczności i małej ilości działań niepożądanych jest najrzadziej odstawianym lekiem przeciwmuskarynowym.

Leki antycholinergiczne pierwszych generacji, czyli nie-selektywne oddziałujące na receptory w pęcherzu moczowym, ale również w sercu, jelitach, gruczołach ślinowych i łzowych oraz ośrodkowym układzie nerwowym, mają duży potencjał generowania objawów niepożądanych. Dlatego nowe generacje leków uroselektywnych stopniowo je wypierają, głównie ze względu na mniejsze nasilenie działań ubocznych przy porównywalnej skuteczności. Niekorzystne oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy przejawia się głównie poprzez splątanie, majaczenie i pogarszanie się funkcji poznawczych i pamięci krótkotrwałej. Szczególnie narażeni na ten niekorzystny efekt są pacjenci w starszym wieku, u których rosnące z wiekiem występowanie OAB pokrywa się z pogarszającymi się, z upływem lat, funkcjami neurologicznymi i występowaniem chorób neurodegeneracyjnych. Dlatego, w tej grupie pacjentów, szczególnie ważne jest ostrożne wdrażanie terapii od najmniejszych skutecznych dawek i stosowanie wyłącznie preparatów o korzystnym profilu bezpieczeństwa dla ośrodkowego układu nerwowego. Leki przeciwmuskarynowe są uważane za generalnie bezpieczne, jednak u pacjentów z uporczywym OAB mogą być stosowane w bardzo długich okresach czasu, dlatego ich bezpieczeństwo kardiologiczne powinno być szczególnie uważnie oceniane. Niestety, zwiększają one częstość akcji serca, co wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego i zgonu z dowolnej przyczyny

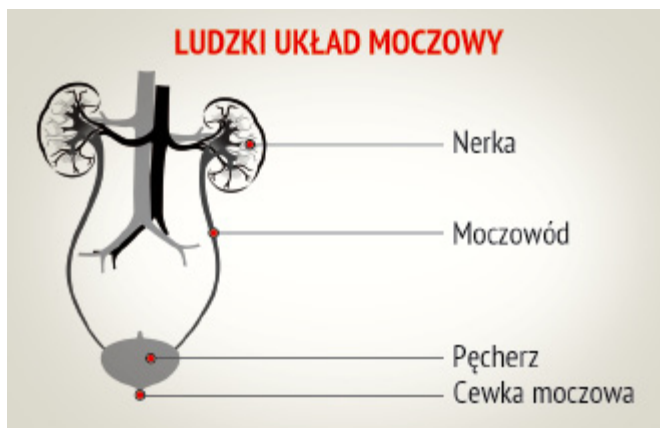
oraz wydłużają w EKG odstęp QT (który odzwierciedla czas trwania repolaryzacji komór), tym samym narażając pacjentów na występowanie wielokształtnego częstoskurczu komorowego (tzw. „torsade de pointes”). Obecnie stosowane leki nie wywierają tak dużego wpływu kardiotoxycznego jak wycofana z rynku terodilina jednak



wciąż wymagają okresowej kontroli kardiologicznej przed włączeniem i podczas stosowania. Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leków u pacjentów z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem QT, zaburzeniami elektrolitowymi, bradykardią oraz istotnymi zaburzeniami pracy serca, zwłaszcza jeśli już stosują leki wydłużające odcinek QT (takie jak: leki antyarytmiczne kl. IA lub III).

Mirabegron jest pierwszym z nowej grupy leków ukierunkowanej na pobudzenie receptora adrenergicznego beta w komórkach wypieracza. Poprzez to działanie aktywnie rozkurcza ścianę pęcherza, co zwiększa pojemność pęcherza i zmniejsza częstotliwość parć naglących w stopniu zależnym od zastosowanej dawki. Wykazuje on wysoką skuteczność nie tylko u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale również wśród tych, którzy zarzucili leczenie ze względu na niską skuteczność i objawy uboczne leków przeciwmuskarynowych. Profil bezpieczeństwa mirabegronu jest dość wysoki, objawy niepożądane podczas jego stosowania są umiarkowane i dotyczą układu pokarmowego i bólu głowy. Nadciśnienie tętnicze, tachykardia (przyśpieszone bicie serca) i zakażenia dróg moczowych występują rzadko.

OAB to schorzenie przewlekłe, a leczenie stosowane z jego powodu nie przynosi trwałych efektów, więc musi być kontynuowane przez długie lata. Istotną przeszkodą w realizacji tego zamierzenia jest brak skuteczności leków, koszty i występowanie działań niepożądanych - są powodem dla którego tylko 30% pacjentów kontynuuje leczenie przez ponad rok. Działanie niepożądane moż-



na zmniejszyć, stosując leki w dostosowanych dawkach, w częstotliwości dostosowanej do farmakokinetyki danego leku lub zmianę drogi podania leku. Leki te nie są takie same, więc nietolerancja jednego nie dyskwalifikuje pozostałych. Dodatkowo dostosowanie leczenia do pacjenta (stały schemat czy „lek na żądanie” zależnie od stopnia nasilenia dolegliwości) oraz stosowanie strategii łagodzących skutki uboczne (żucie gumy, sztuczne łyż i dieta bogata w błonnik) zwiększają komfort chorego i poprawiają jego jakość życia w stopniu dużo większym, niż wynikałoby to z badania samego tylko pęcherza.

Piśmiennictwo u autora

Operacje z użyciem taśm w Lubuskiem

W bieżącym numerze prezentujemy Państwu placówki z województwa lubuskiego, w których wykonywane są zabiegi podwieszenia cewki z użyciem materiału syntetycznego, czyli tzw. zabiegi z użyciem taśm syntetycznych.

Według zebranych danych, obecnie w regionie, tego typu operacje na nietrzymanie moczu przeprowadza się w 13 placówkach. Zabiegi stosowane w leczeniu NTM wykonywane są zarówno w oddziałach ginekologicznych, jak i urologicznych. W większości placówek przeprowadzane są na bieżąco.

Porównując obecne dane ze statystykami z 2009 roku, sytuacja uległa znaczącej poprawie. Kiedy po raz pierwszy prezentowaliśmy Państwu dane dotyczące operacyjnego leczenia NTM, w województwie lubuskim informacje odnośnie wykonywania zabiegów z użyciem taśm zdecydowało się udostępnić jedynie 6 placówek.

Obecnie na 34 publiczne oraz prywatne jednostki wy-

konujące działalność leczniczą w województwie (szpitale, ZOZ), które dysponują 16 oddziałami ginekologicznymi, ginekologiczno-położniczymi oraz ginekologii onkologicznej i 6 oddziałami urologicznymi (źródło: www.rpwdl.csioz.gov.pl), 13 placówek specjalizuje się w leczeniu nietrzymania moczu metodą operacyjną.

Z danych uzyskanych z Lubuskiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ wynika, że w 2013 roku zrefundowano łącznie 263 zabiegi leczące NTM z użyciem materiału syntetycznego, w tym w oddziałach ginekologiczno-położniczych - 259 zabiegów, oddziałach urologicznych - 4 zabiegi. Najwięcej zabiegów przeprowadzono w 105. Szpitalu Wojskowym z Przychodnią SPZOZ w Żarach z filią w Żaganianiu (115 zabiegów w ciągu roku). Poniżej prezentujemy listę szpitali, w których można wykonać zabiegi. Lista powstała w oparciu o dane uzyskane z wojewódzkiego oddziału NFZ oraz informacje zamieszczone na stronach placówek.

GORZÓW WIELKOPOLSKI

- Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o., ul. Dekerta 1, Gorzów Wielkopolski; oddział położniczo-ginekologiczny

MIĘDZYRZEC

- Szpital Międzyrzecki Spółka z o.o., ul. Konstytucji 3 Maja 35, Międzyrzec; oddział położniczo-ginekologiczny

NOWA SÓL

- Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli, ul. Chałubińskiego 7, Nowa Sól; oddział położniczo-ginekologiczny

SKWIERZYNA

- Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital im. dr nauk medycznych Radzimira Śmigiełskiego Sp. z o.o., ul. Szpitalna 5, Skwierzyna; oddział położniczo-ginekologiczny

SŁUBICE

- Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Szpital Powiatowy" w Słubicach, ul. Nadodrzańska 6, Słubice; oddział położniczo-ginekologiczny

SULĘCIN

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Sulęcín, ul. Witosa 4, Sulęcín; oddział położniczo-ginekologiczny

SULECHÓW

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Sulechowie, ul. Zwycięstwa 1, Sulechów; oddział położniczo-ginekologiczny
- Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "URO-LASER" Wojciech Zwierzyński i Michał Droz, ul. Zwycięstwa 1, Sulechów; urologia

ŚWIEBODZIN

- Nowy Szpital w Świebodzinie Sp. z o.o., ul. Młyńska 6, Świebodzin; oddział położniczo-ginekologiczny

WSCHOWA

- Nowy Szpital we Wschowie, Sp. z o.o., ul. ks. Andrzeja Kostki 33, Wschowa; oddział położniczo-ginekologiczny

ZIELONA GÓRA

- Szpital Wojewódzki SPZOZ w Zielonej Górze, ul. Zyty 26, Zielona Góra; oddział położniczo-ginekologiczny

ŻARY

- 105 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Żarach, filia w Żaganianiu, ul. Żelazna 1A, 68-100 Żagań; oddział położniczo-ginekologiczny
- Szpital Na Wyspie, Sp. z o.o., ul. Pszenna 2, Żary; oddział położniczo-ginekologiczny