

© Borgis

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa leków antycholinergicznym w zespole pęcherza nadreaktywnego – przegląd systematyczny

***Tomasz Tatar, Dominik Olejniczak**Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: dr n. med. Wojciech Boratyński

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF ANTICHOLINERGIC DRUGS IN THE TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER – SYSTEMATIC REVIEW

Summary

Introduction. Overactive bladder (OAB) is a condition in which there are urinary frequency, urgency, urinary incontinence, difficulty in emptying the bladder. The term overactive is used in the neurogenic and not neurogenic voiding disorders. In OAB pharmacological treatment anticholinergic drugs (ACH) are used.

Aim. Evaluation of clinical efficacy and safety profile of anticholinergic drugs in patients with OAB.

Material and methods. Evaluation of clinical efficacy based on the results of primary studies and secondary evidence found in the context of a systematic review. The following literature databases were searched systematically: Medline, Embase, Cochrane Library and others.

Results. Finally 4 publications, corresponding to the three clinical trials and one meta-analysis met the inclusion criteria for the efficacy analysis. ACH were significantly more effective than PLC in reducing OAB symptoms: 63% vs 22%. There has been no significant differences in the frequency of micturition between ACH vs PLC, the mean change in incontinence episodes in 24 hours was also similar between groups. The initial and maximum bladder capacity after use of tolterodine significantly increased by an average of 36.8 ml and 82.3 ml ($p = 0.0402$ and $p < 0.0001$). Average number of catheterizations within 24 hours after ACH treatment was characterized by a declining trend from 4.7 in 12 week to 4.4 at 12 month of observation.

Conclusions. OAB pharmacological treatment improves patients quality of life and reduce exposure to serious complications of the urinary tract. ACH including solifenacin, tolterodine and oxybutynin have proven efficacy in the treatment of OAB with relatively favorable safety profile. OAB pharmacological treatment brings economic benefits associated with a decrease in professional activity limitations of patients.

Key words: overactive bladder, detrusor overactivity, anticholinergic drugs, efficacy, safety profile

WSTĘP

Nadreaktywność pęcherza (ICD-10: N32.8) – inne, określone zaburzenia pęcherza moczowego; OAB (ang. *overactive bladder*) to stan, w którym występują: częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu typu parcia naglącego. Określenie nadreaktywność jest stosowane w przypadku neurogennych i nieneurogennych zaburzeń mikcji (1, 2).

OAB jest wynikiem wad wrodzonych, schorzeń oraz urazów układu nerwowego powodujących uszkodzenie ośrodków regulujących czynność pęcherza i cewki moczowej lub przerwanie ciągłości szlaków nerwowych. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania. Do najczęstszych przyczyn można zaliczyć: wady dysraficzne (przepuklina oponowo-rdzeniowa, tłuszczaka okolicy

łędźwiowo-krzyżowej), zespół zakotwiczenia struny grzbietowej (ang. *tethered cord syndrom*), zapalenia, urazy, guzy rdzenia kręgowego oraz mózgu, mózgowo porażenie dziecięce, choroby demielinizacyjne, metaboliczne, chorobę Parkinsona, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, operacje w obrębie miednicy małej (2, 3).

Wyróżnia się trzy zasadnicze objawy OAB: nietrzymanie moczu, trudności w opróżnianiu pęcherza i zaburzenia czucia pęcherzowego. Natomiast zmienność nasilenia, współwystępowanie objawów w różnych konstelacjach oraz obecność objawów towarzyszących powoduje, że każdy pacjent z OAB jest inny i wymaga specjalistycznej diagnostyki. Pacjenci mogą obserwować następujące dolegliwości: stały wyciek moczu z cewki, popuszczanie niewielkich ilości moczu co kilkanaście minut, opróżnianie się pęcherza moczowego co kilka godzin bez kontroli woli, brak lub osłabienie uczucia parcia na mocz, brak możliwości oddawania moczu po wyjęciu cewnika z pęcherza, stosowanie tłoczni brzusznej (parcie, napinanie się) w celu opróżnienia pęcherza (2, 3).

EPIDEMIOLOGIA

Urazy kręgosłupa i uszkodzenia rdzenia kręgowego w Polsce występują na poziomie 800-960 przypadków rocznie. Częstość OAB w zależności od wysokości poziomu uszkodzenia rdzenia może wynosić od 30% (odc. łędźwiowym) do 90% (odc. szyjny). W przypadku choroby Parkinsona odsetek osób, u których występują objawy OAB, waha się w dość szerokich granicach z powodu podeszłego wieku pacjentów, którym mogą towarzyszyć te objawy np. z powodu współistniejącego łagodnego rozrostu stercza lub innej przeszkody podpęcherzowej czy innych schorzeń. Częstość objawów OAB w zależności od wieku oceniono od 27% do 63,9%, w tym częstomoczu od 16% do 33%, parć naglących od 33% do 54% i nykturii > 65%. Częstość zaburzeń dysfunkcji pęcherza zaobserwowano w 57%, nadaktywność wypieracza (stwierdzone w badaniu urodynamicznym spontaniczne lub sprowokowane mimowolne skurcze wypieracza, występujące podczas fazy napełniania) od 45% do 93%. Stwardnienie rozsiane stwierdza się w Polsce u około 60 tys. pacjentów, czyli u około 150 na 100 tys. mieszkańców. U około 80% z nich stwierdza się różne postacie dysfunkcji pęcherza (1, 3-5).

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują na łączną liczbę 329 954 (2011 rok) oraz 333 756 (2012 rok) pacjentów z chorobami neurologicznymi (w tym:

choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok mózgowy, inne nieurazowe krwotoki mózgowo, zawał mózgu, udar nieokreślony jako krwotoczny lub zawałowy, rozszczep kręgosłupa, wrodzone wady rozwojowe kręgosłupa i klatki piersiowej kostnej) z możliwym OAB (6).

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Wykorzystuje się między innymi leki antycholinergiczne (ACH). Leki te blokują receptory muskarynowe znajdujące się w pęcherzu i w ten sposób hamują powstawanie skurczów mięśnia wypieracza (4, 5). Dostępne i refundowane w Polsce preparaty to: oksybutynina, tolterodyna i solifenacyna (tab. 1). Dodatkowo do sprzedaży na terenie RP dopuszczone są inne ACH: daryfenacyna, fesoterodyna, chlorek trospium (7).

ACH nie powodują całkowitego wyleczenia nadreaktywności, stąd konieczność ich ciągłego lub okresowego stosowania. Leczenie pęcherza nadreaktywnego za pomocą ACH można rozpocząć bez wykonywania badania urodynamicznego, a jedynie po wykluczeniu infekcji dróg moczowych, zalegania moczu (> 100 ml) oraz zmian organicznych (np. guz pęcherza) w drogach moczowych. Dopiero gdy leczenie nie przynosi efektu należy skierować pacjenta na badanie urodynamiczne. Stosowanie ACH jest związane z występowaniem niepożądanych objawów atropinopodobnych, spowodowanych zablokowaniem receptorów muskarynowych w OUN, przewodzie pokarmowym oraz w układzie oddechowym. Te objawy to: suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Przeciwwskazaniem do stosowania ACH są: jaskra z wąskim kątem przesączania oraz wrodzona męczliwość mięśni (*myastenia gravis*) (4, 5, 8).

Dane NFZ wskazują, że u około 57-61% pacjentów stosuje się ACH krócej niż 1 mies., natomiast terapię trwającą 10 mies. stosuje się u około 7,8-14% pacjentów, w zależności od zastosowanego preparatu (ryc. 1) (6).

CEL

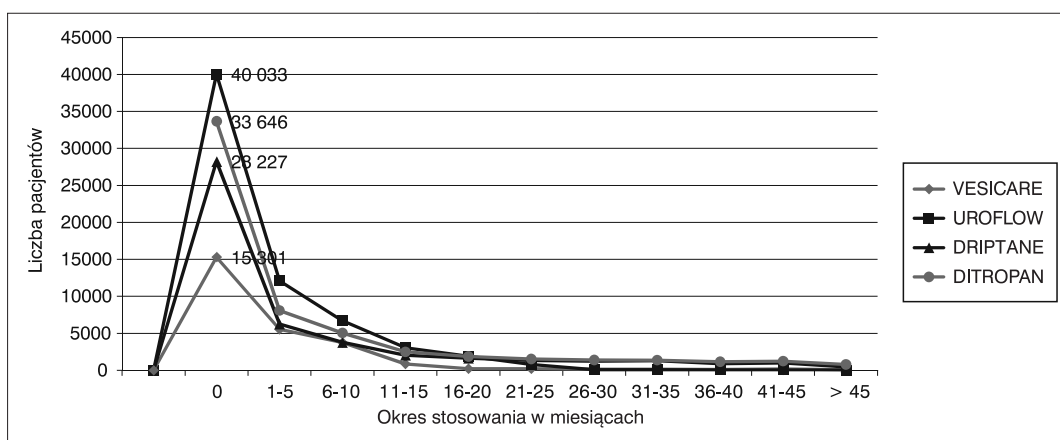
Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków antycholinergicznych u pacjentów z OAB.

MATERIAŁ I METODY

Wyszukiwanie badań klinicznych dokonano w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration (9).

Tabela 1. Leki antycholinergiczne stosowane w leczeniu zaburzeń dolnych dróg moczowych.

Grupa	Substancja czynna	Dawkowanie/ sposób podania	Uwagi
Leki antycholinergiczne	Oksybutynina (Ditropan, Driptane)	2,5-5 mg, 2-6 x dziennie doustnie	Lek o mieszanym mechanizmie działania (antycholinergicznym i blokującym kanał wapniowy). Preparaty o długim czasie działania wywołują mniej objawów niepożądanych
	Tolterodyna (Urimper, Uroflow)	1-2 mg, 2 x dziennie	Antagonista receptorów cholinergicznych. Preparaty krótko i długo działające mają podobną skuteczność
	Solifenacyna (Vesicare)	5-10 mg, 1 x dziennie	Antagonista receptorów cholinergicznych, lek charakteryzujący się długim czasem półtrwania i selektywnością wobec pęcherza moczowego



Ryc. 1. Liczba pacjentów (w okresie 2009-2012) według czasu przyjmowania leków antycholinergicznyc – na podstawie danych NFZ.

Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące:

- populacji: pacjenci bez względu na wiek z dysfunkcją pęcherza moczowego (OAB);
- interwencji: ACH w tym oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna;
- technologii alternatywnych (komparatorów): dowolne;
- metodyki: systematyczne, niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych; badania kliniczne z randomizacją/bez randomizacji; badania kliniczne z zaślepieniem/bez zaślepienia; badania kliniczne z grupą kontrolną/badania jednoramienne;
- punktów końcowych: skuteczność – ocena funkcji pęcherza (częstotliwości epizodów urologicznyc w ciągu 24 godzin, poważne epizody w ciągu 24 godzin, częstość epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin), parametry urodynamiczne (brak nadreaktywności wypieracza, stosunek zmiany objętości pęcherza i zmiany ciśnienia wypieracza, zmiana maksymalnej cystometrycznej objętości, zmiana maksymalnego ciśnienia wypieracza, liczba skurczów wypieracza, pojemność resztkowa), jakość życia; bezpieczeństwo – działania niepożądane (DN) ogółem, DN związane z leczeniem.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznyc pierwotnych/wtórnych (przeglądy, metaanalizy): Medline (przez PubMed), Embase, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznyc (ClinicalTrials.gov), Centre for Reviews and Dissemination. Ostatniego przeszukania baz dokonano w dniach 16-18 grudnia 2013 roku.

W przypadku badań bez grup kontrolnych przeprowadzenie analizy statystycznej za pomocą parametrów względnyc i bezwzględnych nie było możliwe. W badaniach z grupą kontrolną przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania

(bazują one na danych pierwotnych i z tego względu stanowią wiarygodne źródło informacji). We wszystkich przypadkach analizowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie.

WYNIKI

W wyniku systematycznyc przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 83 publikacje (po eliminacji powtórzeń w programie Reference Manager 11). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowyc. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 20 publikacji. Ostatecznie 4 publikacje, odpowiadające 3 próbom klinicznyc (Watanabe 2010, Reddy 2008, Horstmann 2006) i 1 metaanaliza (Madhuvrata 2012), spełniły kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznyc. Opis metodyki poszczególnyc badań przedstawia tabela 2.

Najważniejsze wyniki z włączonych do przeglądu badań przedstawiono poniżej.

Madhuvrata 2012

Skuteczność: w 8 RCT (Abrams 1996, Bycroft 2003, Di Stasi 2001-2 RCT, Ethans 2004, Stöhrer 1991, Stöhrer 1999, Van Kerrebroeck 1998) porównano ACH vs PLC. Wyleczenie lub poprawa – tylko w 1 RCT odnotowano poprawę/wyleczenie pacjenta (Stöhrer 1999); istotne statystycznie (IS) lepsze wyleczenie/poprawę odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących ACH (ACH 63% vs PLC 22%) w 2 tyg. badania [RR = 2,80 (95% CI: 1,64; 4,77)]. Ocena funkcji pęcherza – w badaniu Van Kerrebroeck 1998 nie odnotowano IS różnic w częstości mikcji między porównywanymi grupami [WMD = 0,00 (95% CI: 0,99; 0,99)], średnia zmiana epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24h [WMD = -0,50 (95% CI: -2,48; 1,48)] była również podobna pomiędzy grupami. Urodynamika – metaanaliza 3 RCT (Abrams 1996, Stöhrer 1999, Van Kerrebroeck 1998) wykazała IS wyższą maksymalną pojemność cystometryczną [WMD = 49,79 (95% CI: 15,38; 84,20)], większą średnią objętość w pierwszym

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.

	Madhuvrata 2012	Watanabe 2010	Reddy 2008	Horstmann 2006
Metodyka	Przegląd systematyczny 16 RCT z metaanalizą	Obserwacyjne, jednoramienne	Obserwacyjne, jednoramienne	Obserwacyjne
Populacja (n), średnia wieku	Neurogenna OAB (n = 960), 38,5 lat	Neurogenna OAB (n = 46), 50 lat	Neurogenna OAB (n = 30), < 18 lat	Neurogenna OAB (n = 21), 34 lata
Interwencja	ACH* vs PLC (8 RCT, n = 390) ACH* vs ACH* (5 RCT, n = 358) Różne dawki ACH (5 RCT, n = 384) Różne drogi podania ACH (3 RCT, n = 84)	Tolterodyna o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x dziennie	Tolterodyna: 0,2-2 mg; 0,5-4 mg, 2 x dziennie; 2-4 lub 6 mg, 1 x dziennie	Tolterodyna (4 mg, 1 x dziennie, n = 11) lub Tropium (15 mg, 3 x dziennie, n = 10) – dawki stand. Tolterodyna (4 mg 2 x dziennie, n = 11) lub Tropium (30 mg, 3 x dziennie, n = 10) – dawki stand x 2
Okres obserwacji	3,8 tyg.**	12 tyg.	12 tyg. (leczenie początkowe) 12 mies. (lecz. długoterminowe)	4 tyg. (dawka stand) 4 tyg. (dawki stand x 2)
Istotne klinicznie punkty końcowe	Kliniczne potwierdzone ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów OAB	Zmiana w max pojemności pęcherza po leczeniu	Długoterminowe działanie leku – pojemność cystometryczna pęcherza	Max pojemność cystometryczna pęcherza, max ciśnienie wypieracza, stosunek objętości pęcherza do ciśnienia wypieracza

*leki antycholinergiczne w tym: tolterodyna, darifenacyna, oksybutynina, chlorek trospium, propiweryna

**średnia ze wszystkich badań; wielkość dawki w zależności od wieku pacjentów; PLC – placebo

skurczu [WMD = 49,92 (95% CI: 20,06; 79,78)] oraz niższe ciśnienie wypieracza przy wysokim skurczu (Stöhrer 1999), [WMD = -38,30 (95% CI: -53,17; -23,43)] w grupie leków ACH vs PLC. Natomiast nie odnotowano IS różnic w zależności: stosunek zmiany objętości pęcherza i zmiany ciśnienia wypieracza [WMD = 9,46 (95% CI: -5,22; 24,13)] lub w odniesieniu do objętości pęcherza po mikcji [WMD = 26,75 (95% CI, -1,00; 54,49)]. W 4 RCT (Fader 1986, Gajewski 1986, Madersbacher 1995, Stöhrer 2007) porównano ACH z innym ACH o natychmiastowym uwalnianiu (immediate-release), tj. z oksybutyniną. Wyleczenie lub poprawa – w 1 RCT (Gajewski 1986) stwierdzono wyleczenie/poprawę stanu zdrowia w wyniku stosowania ACH, natomiast nie stwierdzono IS różnicy w obu grupach w 8 tyg. [R = 0,57 (95% CI: 0,28; 1,14)], (ACH 45% vs oksybutynina 80%). Ocena funkcji pęcherza – metaanaliza 2 RCT (Fader 1986, Stöhrer 2007) nie wykazała IS różnicy między grupami w częstotliwości oddawania moczu [RR = 0,40 (95% CI: 1,00; 0,20)] lub epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin [RR = 0,11 (95% CI: 0,59; 0,38)]. Urodynamika – metaanaliza 3 RCT (Gajewski 1986, Madersbacher 1995, Stöhrer 2007) nie wykazała IS różnic w maksymalnej pojemności cystometrycznej [WMD = -23,22 (95% CI: -69,00; 22,57)], maksymalnym ciśnieniu wypieracza [WMD = 2,97 (95% CI: -7,17; 13,11)] lub w odniesieniu do objętości pęcherza po mikcji [WMD = -15,07 (95% CI: -63,49; -33,36)] między oksybutyniną i innymi ACH.

Bezpieczeństwo: IS wyższa częstość epizodów suchości w jamie ustnej w grupie ACH vs PLC (32% vs 7%) [RR = 4,23 (95% CI: 1,85; 9,67)]. Brak IS różnic dla porównania ACH vs PLC w częstości występowania pozostałych działań niepożądanych (DN), w tym: za-

parcia, nudności, zaburzenia wzroku, zmęczenie, bóle głowy/zawroty głowy, zwiększona częstość akcji serca. Nieznaczące różnice w wycofywaniu pacjentów z badania z powodu DN między ACH vs PLC (8% vs 2%) [RR = 4,42 (95% CI: 0,53; 36,61)] – brak IS (10).

Watanabe 2010

Skuteczność: wyjściowa i maksymalna pojemność pęcherza po terapii tolterodyną IS wzrosła średnio o 36,8 ml i 82,3 ml (p = 0,0402 i p < 0,0001) – wzrost maksymalnej pojemności pęcherza o > 50 ml u 19 (49%) pacjentów. Spośród 32 pacjentów z DO, objawy OAB całkowicie ustąpiły u 3 (9%) pacjentów. W wyniku stosowania tolterodyny pojemność pęcherza przy pierwszym skurczu mimowolnym IS (p = 0,0009) wzrosła średnio o 63,6 ml (tab. 3).

Bezpieczeństwo: DN odnotowano u 4 pacjentów (9%): suchość w jamie ustnej (n = 3), zaparcia (n = 1). Ze względu na łagodną postać DN pacjenci mogli kontynuować leczenie (11).

Reddy 2008

Skuteczność: pojemność cystometryczna pęcherza wzrosła w 1. mies. leczenia u niemowląt i dzieci w wieku 6 mies.-4 lat oraz u dzieci w wieku 5-10 lat, z kolei nie wzrosła w grupie 11-16 lat. Poprawa utrzymywała się przez 12 mies. Wzrost ciśnienia do 1. skurczu wypieracza > 10cmH₂O był utrzymywany przez 12 mies. u wszystkich pacjentów. Pojemność pęcherza wzrosła w 1. i 12. mies. w porównaniu z 12 tyg. u wszystkich pacjentów średnio o 125,2 (SD 84,7) ml w 12 tyg.; 169,3 (SD 104,3) ml w 1. mies., i 169,6 (SD 103,5) ml w 12. mies. Punkt ciśnienia wycieku wypieracza był niezmienny, podobny

do wartości zapisanych w 12 tyg.; średni nacisk wyniósł: 41,8 (SD 18,7) cmH₂O w 12 tyg.; 54,1 (SD 36,3) cmH₂O w 1. mies. i 45,4 (SD 25,6) cmH₂O w 12. mies. Średnia liczba cewnikowań w ciągu 24 godz. charakteryzowała się tendencją spadkową u wszystkich badanych z 4,7 w 12 tyg. do 4,4 w 12. mies.

Bezpieczeństwo: tolterodyna była dobrze tolerowana. Siedem bezpośrednio związanych z leczeniem

DN to: zaparcia (n = 3), nietrzymanie stolca (n = 1), suchość w jamie ustnej (n = 1); łagodne bóle głowy (n = 1) i nieznaczny przyrost wagi (n=1) o umiarkowanym/łagodnym nasileniu. Najczęstsze DN niezwiązane bezpośrednio z leczeniem: infekcje (77%, 23/30), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (40%, 12/30), zaburzenia okolic klatki piersiowej i śródpiersia (30%, 9/30) (12).

Tabela 3. Wyniki badań urodynamicznych przed 12 tygodniem i w 12 tygodniu leczenia tolterodyną.

Cystometria	Przed leczeniem	12 tydzień	p
Pacjenci z OAB (n = 39)			
Pierwszy pomiar (ml)	141.3 ± 78.3	178.1 ± 110.2	0,0402
MCC (ml)	221.5 ± 121.5	303.7 ± 145.2	< 0,0001
„Bladder compliance” (ml/cmH ₂ O)	33.0 ± 30.7	41.8 ± 47.5	0.1353
Pacjenci z DO (n = 32)			
MCC (ml)	212.7 ± 111.7	285.1 ± 137.2	0.0011
FIC (ml)	179.0 ± 110.4	257.8 ± 141.1	0.0009
Amplituda DO (cmH ₂ O)	56.9 ± 35.9	38.4 ± 29.6	0.0025
Pdet w MCC (cmH ₂ O)	18.4 ± 22.1	23.5 ± 21.0	0.0642
Pacjenci z „low-compliance bladder” bez DO (n = 7)			
MCC	261.7 ± 163.6	388.9 ± 161.3	0.0313
„Bladder compliance” (ml/cmH ₂ O)	6.7 ± 4.7	14.6 ± 16.0	0.0156
Uroflowmetria* – pacjenci z DO (n = 21)			
Qave (ml/s)	7.0 ± 3.7	5.1 ± 2.7	0.0644
Qmax (ml/s)	15.3 ± 6.6	13.8 ± 6.0	0.3898
PVR (ml)	34.0 ± 47.5	41.6 ± 61.0	0.7726
% PVR	34.4 ± 51.9	1.1 ± 3.0	0.6875
Badanie przepływu ciśnienia* – pacjenci z DO (n = 21)			
Pdetmax (cmH ₂ O)	48.9 ± 23.4	49.4 ± 22.5	0.9099
PdetQmax (cmH ₂ O)	50.0 ± 28.8	40.6 ± 24.8	0.3749
PdetOP (cmH ₂ O)	42.6 ± 28.1	35.9 ± 22.1	0.2263
Nomogram Schäfer	1.5 ± 1.5	1.4 ± 1.4	0.7813
WFQmax	14.8 ± 10.2	10.1 ± 7.6	0.0419
BOOI	8.3 ± 25.8	8.0 ± 20.3	0.4713

*uroflowmetria – nieinwazyjne badanie prędkości przepływu moczu przez cewkę moczową, przeprowadzono u pacjentów z DO

Nomogram Schäfer – liniowy pasywny stosunek cewki Schäfera; DO – (ang. *detrusor overactivity*) nadaktywność wypieracza; BOOI – (ang. *bladder outlet obstruction index*) wskaźnik niedrożność wylotu pęcherza (obliczony jako $P_{detQmax} - 2Q_{max}$); FIC – pojemność pęcherza w pierwszym mimowolnym skurczu; MCC – maksymalna pojemność cystometryczna; P_{det} w MCC – ciśnienie wypieracza w MCC lub bezpośrednio przed rozpoczęciem nadreaktywności wypieracza; P_{detmax} – maksymalne ciśnienie wypieracza; P_{detOP} – ciśnienie otwarcia wypieracza; $P_{detQmax}$ – ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie; Qave – średnia prędkość przepływu; Qmax – maksymalne natężenie przepływu; WF_{Qmax} – wskaźnik Watts przy maksymalnym przepływie; PVR – (ang. *postvoid residual urine volume*) resztkowa objętość moczu; % PVR – procent pozostałości moczu; „Low-compliance bladder” – słaba zdolność pęcherza moczowego do rozciągania się w wyniku panującego prawidłowego śródpecherzowego ciśnienia wyrażona w ml/cmH₂O w przeliczeniu na zmianę objętości podzielona przez zmianę ciśnienia.

Horstmann 2006

Skuteczność: u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu nie odnotowano satysfakcjonującej poprawy podczas stosowania ACH w zalecanej przez producenta dawce. U 10 pacjentów leczonych trospium, średnia objętość pęcherza zwiększyła się z 177 do 314 ml ($p < 0,05$). Pojemność cystometryczną powiększono z 271 do 430 ml ($p < 0,005$). Maksymalne ciśnienie wypieracza spadło z 66 do 51 cmH₂O ($p < 0,05$). W przypadku 11 pacjentów leczonych tolterodyną badania wykazały nieco lepszą skuteczność leczenia. Średnia objętość pęcherza zwiększyła się z 225 do 350 ml ($p < 0,05$). Pojemność pęcherza powiększono z 308 do 480 ml ($p < 0,001$). Średnie maksymalne ciśnienie wypieracza spadło z 54 do 43 cmH₂O ($p < 0,05$) (tab. 5).

Bezpieczeństwo: pomimo znaczącej poprawy parametrów, 1 pacjent z tetraplegią stosujący trospium musiał przerwać przyjmowanie leku z powodu poważnych DN (m.in. zawroty głowy, tachykardia). Suchość w jamie ustnej stwierdzono u 2 pacjentów leczonych trospium i u 1 pacjenta leczonego tolterodyną. Dysopię odnotowano w 1 przypadku (tolterodyna), podobnie jak suchość skóry (trospium) (13).

DYSKUSJA

Zespół pęcherza nadreaktywnego cechują objawy takie jak: częstomocz, parcia naglące nietrzymanie moczu z parcia, trudności w opróżnianiu pęcherza i zaburzenia czucia pęcherzowego. Występowanie tego zespołu zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w znaczny sposób w zależności od jego nasilenia ogranicza aktywność życiową pacjentów. Oprócz problemów socjalnych, społecznych istotne są także aspekty ekonomiczne związane z ograniczeniem aktywności zawodowej tych pacjentów (1-3, 8).

Niniejsza analiza wykazała, że stosowanie leczenia farmakologicznego w przypadku stwierdzenia OAB m.in. u chorych w przebiegu urazów kręgosłupa oraz chorób neurologicznych pozwala poprawić nie tylko komfort codziennego życia tych pacjentów, lecz także zmniejsza ich narażenie na poważne powikłania ze strony układu moczowego.

Towarzystwa naukowe zajmujące się problematyką leczenia dysfunkcji dolnych dróg moczowych wskazują, że algorytmy postępowania u pacjentów z OAB uwzględniają dwa aspekty: zaburzenia gromadzenia moczu i opróżniania pęcherza. Zawierają metody leczenia farmakologicznego i rehabilitacyjnego. Celem bezpośrednim terapii jest poprawa zaburzonych funkcji

dolnych dróg moczowych, jak np. zwiększenie przerw między mikcjami, całkowite opróżnianie pęcherza czy redukcja nietrzymania moczu. Kolejnym założeniem jest zapobieganie wystąpieniu powikłań dotyczących układu moczowego (m.in. infekcje, refluks pęcherzowo-cewkowy, kamica nerkowa, moczowodowa, wodonercze, zapalenie odmiedniczkowe nerek i niewydolność nerek) oraz ogólnoustrojowych (5, 8, 14, 15).

Analiza własna wykazała, że podawanie ACH w przebiegu OAB istotnie zmniejsza nasilenie objawów OAB; redukuje poziom maksymalnego ciśnienia wypieracza, co ma korzystny wpływ dla funkcji nerek, powoduje wzrost wyjściowej, maksymalnej i cystometrycznej pojemności pęcherza oraz przyczynia się do zmniejszenia liczby cewnikowań w ciągu doby.

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych ACH należą do terapii pierwszego rzutu w OAB. Leczenia takiego nie należy jednak rozpoczynać, jeżeli objętość moczu zalegającego po mikcji przekracza 100 ml. W takiej sytuacji konieczne jest uzyskanie poprawy opróżniania pęcherza przed włączeniem leczenia antycholinergicznego. Preparaty z tej grupy mogą także zmniejszać istniejącą zdolność do opróżniania pęcherza. Zatem ocena efektów leczenia musi uwzględniać monitorowanie rozmiaru zalegania moczu po mikcji (5, 8, 15-17).

Jednocześnie w rekomendacjach klinicznych podkreślano, że nie ma leczenia farmakologicznego, które może doprowadzić do przywrócenia prawidłowych mechanizmów opróżniania pęcherza. Efektywnym leczeniem zaburzeń opróżniania pęcherza może być przerywane cewnikowanie. Metoda ta przynosi znamiennej poprawę w zakresie wszystkich zaburzonych parametrów funkcji pęcherza (15-17).

Podsumowując, należy pamiętać, że odpowiednio wcześniej wprowadzone leczenie zachowawcze neurogennych/nieneurogennych zaburzeń mikcji nie tylko zapobiega powstawaniu niekorzystnych zmian w górnych drogach moczowych, ale również przyczynia się do ustąpienia odplywów pęcherzowo-moczowodowych i zmniejszenia stopnia wodonercza oraz zmniejszenia nasilenia zakażeń układu moczowego. Dzięki temu u części pacjentów z OAB można uniknąć leczenia chirurgicznego, które nadal jest obciążone różnorodnymi powikłaniami.

WNIOSKI

Leczenie farmakologiczne OAB poprawia jakość życia pacjentów oraz zmniejsza ryzyko poważnych powikłań ze strony układu moczowego.

Tabela 5. Poprawa parametrów urodynamicznych. Tolterodyna/Trospium w dawce standardowej vs Tolterodyna/Trospium w dawce zwiększonej.

Punkty końcowe	Tolterodyna		Trospium	
	Pierwsza dawka 1 x 4 mg	Druga dawka 2 x 4 mg	Pierwsza dawka 3 x 15 mg	Druga dawka 3 x 30 mg
Max ciśnienie wypieracza (cmH ₂ O)	54	43	66	51
Objętość pęcherza (ml)	225	350	177	314
Pojemność cystometryczna pęcherza (ml)	308	480	271	430

Leki antycholinergiczne, w tym: solifenacyna, tolterodyna i oksybutynina, mają udowodnioną skuteczność w leczeniu OAB przy stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Zmniejszają nasilenie objawów choroby, redukują poziom maksymalnego ciśnienia wypieracza, co korzystnie wpływa na funkcję nerek, powodują wzrost wyjściowej, maksymalnej i cystometrycznej pojemności pęcherza; przyczyniają się do zmniejszenia liczby cewnikowań w ciągu doby.

Leczenie farmakologiczne OAB przynosi korzyści ekonomiczne związane ze zmniejszeniem ograniczenia aktywności zawodowej pacjentów. □

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A (red.): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012. 2. Borkowski A (red.): Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny. Wydaw. Lek. PZWL, Warszawa 2010. 3. Skobejko-Włodarska L: Nieneurogenne. Zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Klinika Urologii Dziecięcej, Warszawa 2008. 4. Zajda J: Pacjent z neurogenną dysfunkcją pęcherza. Praktyka ambulatoryjna. Przegląd Urologiczny 2012; 1(71): 15. 5. Schröder A, Abrams P, Andersson KE et al.: European Association of Urology (EAU), Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU). Guidelines on Incontinence. Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu. EAU, PTU 2010. 6. Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dn. 20.05.2013, znak NFZ/CF/2013/073/0152/W/12747/ALA, zawierające dane dotyczące liczby pacjentów z chorobami neurologicznymi z możliwym OAB oraz liczby pacjentów stosujących leki antycholinergiczne. NFZ, Warszawa 2013. 7. Ministerstwo Zdrowia (MZ):

Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. MZ, Warszawa 2013. 8. Radziszewski P, Baranowski W, Nowak-Markwitz E et al.: Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym. Ginekol Pol 2010; 81: 789-793. 9. Higgins JPT, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. 10. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z et al.: Drugs for Adult Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2012; 62: 816-830. 11. Watanabe M, Yamanishi T, Honda M et al.: Efficacy of extended-release tolterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low-compliance bladder. Int J Urol 2010; 17: 931-936. 12. Reddy P, Borgstein NG, Nijman R et al: Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. J Pediatr Urol 2008; 4: 428-433. 13. Horstmann M, Schaefer T, Aguilaret Y et al.: Neurogenic Bladder Treatment by Doubling the Recommended Antimuscarinic Dosage. Neurourology and Urodynamics 2006; 25: 441-445. 14. Pannek J, Blok B, Castro-Diaz D et al.: European Association of Urology (EAU). Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. EAU 2013. 15. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Clinical Practice Guideline. Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy. J Obstet Gynaecol Can 2012; 34(11): 1092-1101. 16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Consults on updated treatment advice for millions of women suffering from urinary incontinence. NICE 2013. 17. National Clinical Guideline Centre (NCGC). Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. Final guidance. NCGC 2012.

nadesłano: 09.04.2014
zaakceptowano do druku: 12.05.2014

Adres do korespondencji:
*Tomasz Tatara
Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego WUM
ul. Banacha 1a blok F, 02-097 Warszawa
tel.: +48 (22) 599-21-80
tel. kom.: +48 606-788-969
e-mail: ttatara@wum.edu.pl