

Hyperaktivní měchýř ve stáří a možnosti léčby v primární péči

prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hyperaktivní měchýř (OAB) charakterizovaný epizodami urgencye, vysokou frekvencí močení, nykturií a u větší části pacientů i urgentní inkontinencí je v seniorské populaci častý a jeho prevalence narůstá s věkem. Postihuje 11–16 % dospělé populace, ale až 20–30 % seniorů nad 70 let. Lékem volby jsou antimuskarinika, která bloádou M3 a méně i M2 muskarinových receptorů ve stěně močového měchýře tlumí kontrakce detruzoru. I když u geriatrických pacientů je méně klinických studií, všechny prokazují konzistentně superioritu léčby oproti placebo, a to srovnatelně se středním věkem. Pro léčbu v primární péči je uvolněn trospium chlorid, jehož výhodou je, že nepřestupuje hematoencefalickou bariéru, a proto je riziko centrálních anticholinergních účinků minimální. Pro starší nemocné s OAB se složitějším polyfarmakoterapeutickým režimem je trospium chlorid vhodný pro malý potenciál lékových interakcí. Vědecké důkazy jsou dostatečné i pro behaviorální léčbu OAB – limitem může být její dostupnost a omezená schopnost spolupráce starších pacientů. Pokud léčba OAB zahájena praktickým lékařem není dostatečně efektivní, pacienta odesíláme ke specialistovi.

Klíčová slova: hyperaktivní měchýř, urgencye, urgentní inkontinence, senioři, farmakoterapie, antimuskarinika, primární péče.

Overactive bladder in old age and treatment options in primary care

Overactive bladder (OAB) is characterized by episodes of urgency, micturition frequency, nycturia and, in majority of patients by urge incontinence. It occurs frequently in older people and the prevalence increases with advancing age. 11–16 % of adult population is affected and up to 20–30 % of elderly persons above 70 years. The treatment of choice are antimuscarinic drugs which suppress detrusor contraction by mechanism of blocking M3 and M2 muscarinic receptors in the bladder. Although there are fewer studies in geriatric population all consistently prove antimuscarinics superiority over placebo. In primary care trospium chlorid was released for non-regulated primary care physician prescribing. The risk of potential central anticholinergic adverse events is very low because trospium chlorid does not cross blood-brain barrier. It is suitable also for older OAB patients with complex pharmacological regimen as it has a low risk of drug interactions. Scientific evidence is sufficient for behavioral therapy in OAB. However, its implementation may be limited due to availability or ability of the older patient to cooperate. In case the OAB treatment started by primary care physician is not sufficiently effective the patient should be referred to a specialist's treatment.

Key words: overactive bladder, urgency, urge incontinence, elderly, pharmacotherapy, antimuscarinic drugs, primary care.

Med. praxi 2012; 9(1): 20–24

Močová inkontinence (MI) je ve stáří častým klinickým symptomem, který významně zhoršuje kvalitu života postižených osob. Přestože je lékaři mnohdy bagatelizována a nesprávně považována za jeden z „problémů stáří“, může vést u postižených seniorů k závažným zdravotním komplikacím jako jsou dekubity, dermatitidy či infekce močových cest (1). Navíc je MI u starších nemocných spojena s nesoběstačností a vyšší celkovou mortalitou a rizikem pádů a úrazů (2). Komplexní management poruchy funkce dolních močových cest a zvládnutí MI je v současnosti považován za jeden z indikátorů kvality zdravotní péče.

Vzhledem k vysokému výskytu MI v seniorské populaci a dlouhé době od objevení se prvních potíží k diagnostickému vyšetření (až 3 roky v ČR) je doporučován cílený screening přítomné inkontinence, obvykle jedenkrát ročně. Praktický lékař by měl otázku možného úniku moči pacientovi cíleně položit a v případě přítomné inkontinence pak získat další informace

o charakteru a typu inkontinence. V populaci seniorů je výskyt močové inkontinence 15–30 % a stoupá s věkem. Zvláště ohroženými skupinami jsou pacienti s poruchou soběstačnosti, pacienti imobilní, pacienti s demencí a osoby v rezidenčních zařízeních, kde je inkontinence přítomna u 40–60 %.

Vyšetření staršího pacienta s inkontinencí moči v primární péči

Přes jednoduchost diagnózy MI (existující nechtěný únik moči) není u řady starších pacientů provedena podrobnější diagnostika typu a příčiny inkontinence. Týká se to především pacientů v domácí a rezidenční péči (podle našich šetření až 70 % klientů s inkontinencí nebylo dále vyšetřeno (www.incoforum.cz) (3), ale i pacientů, kteří nejsou odesláni k vyšetření specialistou – urologem, ev. urogynekologem.

Vzhledem ke značné různorodosti seniorské populace co do věku (od osob 65letých po více než 100leté), přítomných komorbi-

dit, celkové fyzické zdatnosti a soběstačnosti i očekávané délky přežití, je třeba individualizovat rozsah a invazivitu vyšetření. U zdatných pacientů bez závažnějších komorbidit postupujeme podle obecných doporučení odborných společností. U křehkých a/nebo nesoběstačných seniorů pečlivě zvážíme přínosnost vyšetření (4). U pacientů s kognitivní poruchou je nutné objektivizovat anamnestická data rozhovorem s pečovatelem, sebehodnotící dotazníky ani mikčnické deníky nelze pro nízkou validitu dat u těchto nemocných doporučit.

Vzhledem k rozšíření možností farmakologické léčby u hyperaktivního měchýře/urgentní inkontinence i na primární péči je v současnosti možné, aby praktický lékař provedl **základní diagnostiku**. Ta zahrnuje podrobnou anamnézu, základní klinické a laboratorní vyšetření včetně vyšetření moči a zhodnocení postmikčního rezidu, které lze doplnit jednoduchými stresovými testy a mikčnickým deníkem (1, 5).

kolog a zahrnují další instrumentální vyšetření morfolické (sonografie, magnetická rezonance a rtg vyšetření), endoskopické a funkční, tj. urodynamické (uroflowmetrické, cystometrické) ad. (1, 5).

Nejčastějším typem inkontinence u seniorů je u žen stresová a smíšená inkontinence, u mužů pak urgentní inkontinence. Se zvyšujícím se věkem roste prevalence urgentní inkontinence i u žen. Symptomy hyperaktivního měchýře (overactive bladder, OAB) jsou převažujícím typem mikčních poruch ve stáří a zahrnují imperativní/urgentní močení, vysokou frekvenci močení (≥ 8 mikcí během dne, nykturie ≥ 2 epizody) a u části pacientů též urgentní inkontinenci (4–6).

Léčba močové inkontinence

V léčbě se u stresové inkontinence uplatňují operativní řešení, v současnosti nejčastěji mini-invasivní techniky, např. tahuprosté pásky – TVT, v indikovaných případech též invazivní operační postupy. U spolupracujících pacientek má dobrý efekt též fyzioterapie zahrnující gymnastiku svalů pánevního dna a další behaviorální postupy (1, 5). Pro léčbu symptomů OAB jsou primárně indikovány antimuskarinika, která mohou být doplněna behaviorální léčbou. Behaviorální léčba („trénink močového měchýře“, ale i cvičení zaměřená na svaly pánevního dna) má dobrý efekt, dostupnost specializovaných fyzioterapeutů však je omezená a také míra spolupráce a motivace u starších pacientů může být limitujícím faktorem.

V posledních letech se významně rozšířilo spektrum farmak určených k léčbě OAB. Jde o léčiva s anticholinergním účinkem, které mají různou afinitu k jednotlivým subtypům muskarinových receptorů, ale mohou méně výrazně ovlivňovat i nikotinové receptory. Jsou označována jako antimuskarinika nebo močová spazmolytika. Léčiva této skupiny tlumí hyperaktivitu m. detruzor a tím snižují frekvenci mikcí i pocit urgentního nucení na moč (urgenci), snižují počet epizod urgentní inkontinence a zvyšují též celkovou kapacitu močového měchýře (7–9). Přehled parametrů sledovaných pro hodnocení účinnosti v klinických studiích je uveden v tabulce 1.

Antimuskarinika I. generace (oxybutynin, propiverin a trospium) nevykazují vazebnou specifitu k jednotlivým subtypům muskarinových receptorů a při srovnatelné účinnosti na OAB symptomy mohou mít více anticholinergních NÚ a pro kratší eliminační poločas je nutno podávat je vícekrát denně (tabulka 2).

Tabulka 2. Možné nežádoucí účinky antimuskarinik

Periferní anticholinergní NÚ
■ sucho v ústech (snížená produkce slin – zvýšené riziko zubního kazu, paradentózy nebo kandidózy v dutině ústní) ■ zácpa, poruchy motility GIT, zhoršení gastroezofageálního refluxu ■ neostré vidění ■ tachykardie, prodloužení QT intervalu ■ retence moči ■ zvýšení nitroočního tlaku (akutní glaukomový záchvat) ■ syndrom suchého oka
Centrální anticholinergní NÚ
■ poruchy paměti, zhoršení demence ■ excitace, agitovanost, delirium ■ poruchy spánkové architektury, nespavost, somnolence
Další NÚ
■ možné zhoršení symptomů ischemické choroby srdeční, městnavého srdečního selhání, srdečních arytmí, hypertenze, hyperthyreoidizmu

Druhá generace antimuskarinik (tolterodin, solifenacin, darifenacin, fesoterodin) vykazuje větší tkáňovou selektivitu vůči muskarinovým receptorům typu M3 eventuálně i M2 ve stěně močového měchýře a v buňkách urotelu, a proto je výskyt periferních anticholinergních NÚ nižší. Jde především o nižší výskyt pocitu sucha v ústech a nižší výskyt zácpy. Jednotlivá farmaka se však liší nejen svým receptorovým a metabolickým profilem, ale také schopností prostupovat přes hematoencefalickou (HE) bariéru a vstupovat do lékových interakcí. U pacientů s onemocněním CNS (např. cévní mozkové příhody, Parkinsonova choroba, demence) jsou doporučena antimuskarinika nepřestupující HE bariérou (trospium chlorid) či s minimem účinku na mozkové M1 subtypy muskarinových receptorů (darifenacin, solifenacin, fesoterodin). Z tohoto pohledu jsou nejrizikovější oxybutynin, propiverin a méně i tolterodin, u nichž byl popsán vyšší výskyt NÚ CNS (bolest hlavy, zmatenost, poruchy spánkové architektury). Vzhledem k častějšímu výskytu srdečních onemocnění u starších nemocných je u těchto pacientů vhodné volit antimuskarinika s nízkou afinitou k M2 receptorům, např. trospium nebo fesoterodin. To se týká zejména pacientů s prodlouženým intervalem QTc nad 450 ms se současnou hypokalemií, bradykardií nebo současným podáváním léků, které prodlužují QT interval (amiodaron, sotalol ad.).

U starších pacientů s polyfarmakoterapií je při nasazení antimuskarinik nutno zvažovat možné lékové interakce. Jde jednak o současné užívání dalších farmak s anticholinergním efektem (například tricyklická antidepresiva, antipsychotika, GIT spazmolytika, antihistaminika, ale i další léčiva, u nichž byl mírný anticholinergní potenciál prokázán, např. amantadin, thiazidová diuretika, cimetidin, ranitidin, prednisolon,

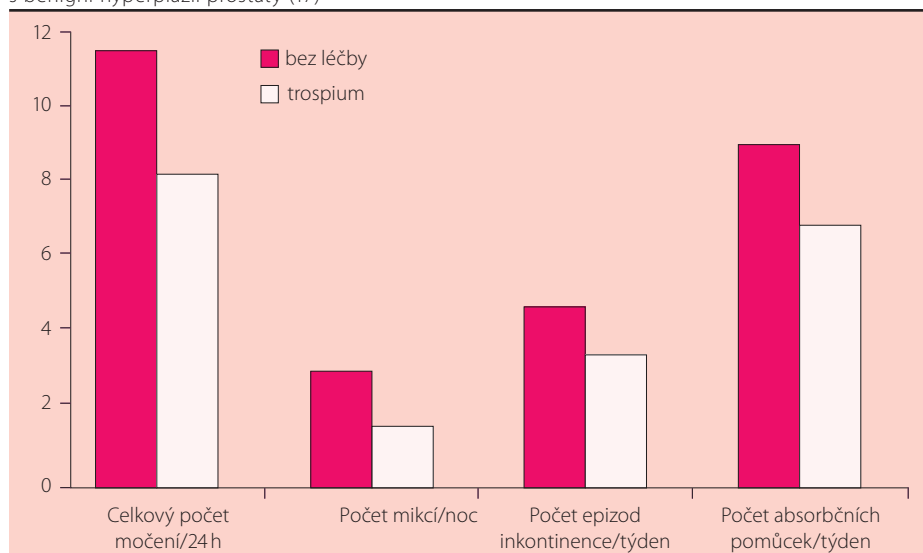
theophyllin, furosemid, digoxin). V kombinaci s těmito léky nasazení antimuskarinik zvyšuje celkovou léky indukovanou „anticholinergní zátěž“ s rizikem potenciace anticholinergního účinku centrálního i periferního.

Druhým významným faktorem ovlivňujícím interakční potenciál antimuskarinik je jejich metabolismus v játrech na cytochromu P450. Riziko interakcí se týká nemocných užívajících další léčiva metabolizovaná CYP450. Nejbezpečnějším antimuskarinikem, které není metabolizováno CYP450 a nemá tak významnější interakční potenciál je trospium. U tolterodinu, solifenacinu, darifenacinu i fesoterodinu, které jsou účinnými inhibitory cytochromu P450 3A4, jejich podání současně s jinými potentními inhibitory CYP3A3 (např. ketokonazol, fluconazol, itraconazol, rito-navir, makolidová antibiotika – clarithromycin, grapefruitový džus, verapamil, diltazem) ohrožuje pacienta zvýšením koncentrací těchto léků a vyšším rizikem NÚ. Opatrnosti je třeba i při současné léčbě účinnými inhibitory CYP2D6, např. paroxetinem, terbinafinem, chinidinem nebo cimetidinem. U fesoterodinu bylo popsáno selhání účinku při současném užití s fytofarmaky obsahujícími třezalku tečkovanou (4, 6, 8, 10, 11).

Pro primární péči je bez preskripčního omezení trospium chlorid (*Spasmed, Uroxal*), ostatní antimuskarinika jsou preskripčně omezena pro specialisty (URN, GYN, SEX, GER, PED).

Trospium chlorid má příznivý farmakologický profil a svými vlastnostmi se liší od ostatních antimuskarinik (jde o kvarterní amoniou sůl s minimální penetrací do CNS, není metabolizován jaterním cytochromovým systémem P450, je vylučován převážně v nezměněné podobě močí) (12–14). Tyto vlastnosti odpovídají za minimum centrálních anticholinergních NÚ a není riziko lékových interakcí na CYP 450. Současně vykazuje trospium chlorid dobrou účinnost

Graf 1. Efekt tropsium chloridu na symptomy dolních močových cest (počet močení/den, počet nočních močení, počet epizod inkontinence/týden a počet použitých absorpčních pomůcek) u mužů s benigní hyperplazií prostaty (17)



na symptomy OAB: snižuje počet mikcí, počet epizod urgencye i inkontinence, zvyšuje maximální kapacitu močového měchýře a zlepšuje kvalitu života. Doporučená dávka pro dospělé je 3x denně 15 mg. U seniorů nad 70 let se doporučuje redukce dávky na 2x 15–20 mg. Z periferních anticholinergních NÚ se nejčastěji objevuje sucho v ústech (v 8,7–12,9%) a zácpa (v 7,5–9,4%) (10–13).

Výskyt NÚ snižuje podání nové lékové formy tropsia ER (extended release) s prodlouženým uvolňováním (zatím pouze v klinických hodnoceních) (16). V recentní otevřené klinické studii zahrnujících 4382 mužů léčených pro benigní hyperplazii prostaty snížilo podání tropsium chloridu jako přídatné (add-on) medikace celkový počet denní i nočních močení, omezilo epizody inkontinence a vedlo i ke snížení užívaných absorpčních pomůcek (graf 1) (17). Nedošlo k významnému zvýšení rizika retence moči. Vzhledem k minimálnímu průchodu hematoencefalickou bariérou je tropsium chlorid vhodný i u seniorů s vyšším rizikem anticholinergních centrálních NÚ, tj. u pacientů po cévní mozkové příhodě, s Parkinsonovou chorobou, s cerebrovaskulárním postižením, diabetem a demencí (18). I když v dosud publikovaných studiích s tropsium chloridem nebyly popsány závažnější poruchy srdečního rytmu, doporučujeme u pacientů s klinicky významným onemocněním srdce konzultovat internistu (ischemie myokardu, chronické srdeční selhání, závažnější tachyarytmie, prodloužení QT).

V běžné klinické praxi hodnotíme efekt léčby po 8 týdnech léčby (i když statisticky významného zlepšení je v klinických studiích dosahováno již po 1–2 týdnech léčby). Pacienti jsou označeni za respondéry (úspěšná léčba), pokud dosáhnou 50 % a většího poklesu urgentních mikcí a nejméně jednoho dalšího symptomu (pokles epizod inkontinence, pokles celkového počtu mikcí, nykturie, zvýšení objemu mikce). V případě, že není dosaženo požadovaného účinku a/nebo se vyskytnou obtěžující NÚ, odesíláme pacienta ke specialistovi.

Součástí léčby inkontinence je též používání absorpčních pomůcek, které by ani u starších pacientů neměly být považovány za řešení inkontinence. Vhodně však mohou doplnit režimová, behaviorální a farmakologická opatření. Preskripce inkontinenčních pomůcek je v kompetenci praktických lékařů. Samostatně je využíváme pouze u léčby symptomatické, kde vyšetření nebo další léčba nejsou možné/účelné – tj. pacient při vyšetření není schopen spolupráce, není možné náročnější řešení.

*Práce byla podpořena grantem
IGA MZ ČR NS/10029-4.*

Literatura

1. Zmrhal J, Topinková E, Zmrhalová B. Inkontinence moči u žen v seniu: Limity diagnostiky a léčby. Česká geriatrická revue 2006; 4(4): 189–200.
2. Coll-Planas L, Denkinger MD, Nikolaus T. Relationship of urinary incontinence and late-life disability: implications for clinical work and research in geriatrics. Z Gerontol Geriatr. 2008; 41(4): 283–290.

3. Topinková E, Jurásková D, Kučera Z, Müllerová N. Jakou péči poskytujeme pacientům s inkontinencí v rezidenčních zařízeních a v domácí péči? II. Diagnostické, léčebné a ošetrovatelské postupy u inkontinenčních pacientů. Česká geriatrická revue 2009; 7(2): 82–89.
4. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T 2nd, Palmer MH, Wagg A. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. Neurourol Urodyn. 2010; 29(1): 165–178.
5. Martan A, a kol. Inkontinence moči u žen a její medikamentózní léčba. Jessenius Maxdorf, Praha 2006: 83.
6. Topinková E. Úskalí farmakologické léčby urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře ve stáří. Lékařské listy ZN, 2009; 18, příloha ze 2. 11. 2009: 21–24.
7. Martan A. Přehled současné farmakoterapie inkontinence moči u žen. Farmakoterapie 2007; 3: 501–506.
8. Staskin DR. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. Drugs Aging 2005; 22: 1013–1028.
9. Topinková E. Farmakologická léčba urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře u seniorů. Causa subita 2008; 11(1): 6–10.
10. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur J. Urology 2005; 48: 5–26.
11. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2008; 54: 543–562.
12. Biastre K, Burnakis T. Tropsium chloride treatment of overactive bladder. Ann Pharmacother. 2009; 43(2): 283–295.
13. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Staskin DR. Tropsium 60 mg once daily (QD) for overactive bladder syndrome: results from a placebo-controlled interventional study. Urology 2008; 71(3): 449–454.
14. Krhut J, Sliva J. Tropsium chlorid. Farmakoterapie 2006; 2(5): 509–513.
15. Staskin DR. Tropsium chloride: distinct among other anticholinergic agents available for the treatment of overactive bladder. Urol Clin. North Am. 2006; 33: 465–473.
16. Staskin DR, Sand PK, Zinner NR, Dmochowski RR. Tropsium Study Group: Once daily tropsium chloride is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder: results from a multicenter phase III trial. Urol. 2007; 178(3 Pt 1): 978–983; discussion 983–984.
17. Wiedemann A, Neumann G, Neumister C, Kusche W, Schwantes V. Efficacy and Tolerability of Add-On Tropsium Chloride in Patients with BPS and OAB. UroToday International Journal vol.2, April 2009, doi: 10.3834/uij.1944-5784.2009.04.02.
18. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. J Am Geriatr Soc. 2005; 53(12): 2195–2201.

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2012

prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN
Londýnská 15, 120 00 Praha 2
Topinkova.eva@vfn.cz

