

FARMAKOLOGICKÉ A PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY POUŽITÍ INHIBITORŮ ALFA-1 ADRENERGNIČNÍCH RECEPTORŮ A DLOUHODOBÉ SUBINHIBIČNÍ LÉČBY MOČOVÝMI ANTISEPTIKY U NEMOCNÝCH PO ODSTRANĚNÍ SUBVEZIKÁLNÍ OBSTRUKCE

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.¹, prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.²

¹Urocentrum, Praha

²Katedra farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové

Důvodem k přerušení konzervativní léčby anatomických uropatií je vznik nebo přítomnost komplikací. Mohou ohrozit nemocného bezprostředně (vznik a rozvoj urosepsy), nebo s větším časovým odstupem (renální selhání). Jinak je konzervativní terapie (farmakoterapie) léčebnou metodou první volby. Nejčastějším důvodem anatomické obstrukce je u muže benigní hyperplazie prostaty, u ženy zúžení močové trubice (častěji pak stenóza než striktura) a z ní vyplývající recidivující záněty dolních močových cest. Prosté odstranění základního onemocnění nevede vždy ihned k normalizaci funkce dolních močových cest a farmakoterapie je po různou dobu nezbytnou a plně indikovanou léčbou.

Klíčová slova: uropatie, farmakoterapie, operační léčba.

PHARMACOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ALPHA-1 ADRENERGIC RECEPTOR INHIBITORS USE AND LONG-TERM SUBINHIBITION THERAPY OF URINARY ANTISEPTICS IN PATIENTS FOLLOWING A RELIEF OF SUBVESICAL OBSTRUCTION

The onset or presence of complications is presently the reason to stop or prefer conservative treatment of anatomical uropathies. These conditions may threaten the patient immediately (the onset and progress of urosepsis) or within longer time interval (renal failure). In other cases is the conservative treatment (pharmacotherapy) a method of the first choice. The most frequent cause in male is a benign prostatic hyperplasia, in female a narrowing of urethra (stenosis more often than a stricture) and subsequent recurrent lower urinary tract infection. From many reasons, which authors present, the simple relief from primary disease does not lead to immediate normalisation of lower urinary tract function and pharmacotherapy is necessary and fully indicated for a different time period.

Key words: uropathy, pharmacotherapy, surgical treatment.

Úvod

Anatomické uropatie zahrnují skupinu onemocnění, které z morfoloických příčin vedou k poruchám vyprazdňování močového měchýře. I když je etiologie rozdílná platí, že změny, které navodí, jsou na funkční i buněčné úrovni uniformní a některé se rozvíjí i poté, co bylo onemocnění úspěšně a s ohledem na funkční postižení včas léčeno (renální insuficience na podkladě sekundárního vezikorenálního refluxu).

Nejčastější anatomickou obstrukcí u dospělého muže je vznik benigní hyperplazie prostaty (BHP), méně často pokročilá stadia adenokarcinomu prostaty (CaP) a striktury uretry. U chlapců jsou nejvýznamnější skupinou vrozené vývojové vady urogenitální, především chlopeč zadní uretry, nebo některá z forem hypospadií. U žen a dívek je příčina nezávislá na věku (ten hraje roli v různé době

klinických projevů) a to stenóza zevního ústí uretry na podkladě vývoje uretry a části pochvy z Wolffova ductu (1, 5, 9).

Symptomy dolních močových cest

Hlavní funkční i morfoloické změny probíhají v močovém měchýři. Jeho porucha vyvolává příznaky, které označujeme jako „symptomy dolních močových cest“ (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS). Podle Mezinárodní společnosti pro kontinenci (International Continence Society – ICS) se jedná o příznaky jímací a vyprazdňovací. Jímací symptomy vznikají na podkladě snížené schopnosti močového měchýře shromažďovat moč za současného nízkého intravezikálního tlaku (Pves) a zahrnují především polakisurie, nykturie, imperativní močení a přerušovaný proud mikce v důsledku vysoké aktivity alfa-1_A a alfa-1_B adrenergních

receptorů (3, 4). Vyprazdňovací symptomy odrážejí sníženou schopnost měchýře vyprázdnit shromažďovanou moč bez rezidua, fyziologickým mikčním proudem (adekvátní síla detruzoru a koordinace se svěrači) a ve fyziologickém časovém intervalu. Řadíme sem především retardaci startu mikce, dlouhou dobu mikce, nutnost domočování, nutnost vyššího intraabdominálního tlaku (případně užití Crédeho hmatu), nárůst postmikčního rezidua až retenci moči s obrazem paradoxní ischurie, ale i strangurie a dysurie. Přerušované močení patří mezi vyprazdňovací symptomy tehdy, je-li důvodem střední lalok prostaty (Merciérův lalok), který se při mikci přiklápí na vnitřní ústí uretry (8). Symptomy objektivizujeme odběrem anamnézy (postačující podle doporučení Evropské urologické společnosti), nebo pomocí standardizovaných dotazníků – v České republice je užívána modifikace dotazníku

Americké urologické společnosti – IPSS – International Prostatic Symptom Score, která zohledňuje i kvalitu života nemocného.

Změny dolních močových cest při subvezikální anatomické obstrukci

Při subvezikální obstrukci je snahou detruzoru zachovat komfortní a bezpečnou mikci. Zvyšuje proto intravezikální tlak, čímž postupně dochází k jeho hypertrofii. V močovém měchýři je díky specifickému průběhu tří vrstev vláken hladké svaloviny typický obraz močového měchýře tzv. trabekulární hypertrofie. V kompenzované fázi detruzor zesiluje, vyprazdňuje však měchýř bez rezidua, bez vzniku dynamických přestavbových změn svaloviny, bez infekce dolních močových cest, při nízkém Pves v době plnění a bez vzniku sekundárního vezikorenálního refluxu. Pacient je asymptomatický (7).

Při dosažení maximální funkční hypertrofie dochází k poklesu svalového výkonu a Pves není dostatečný. Odpor, který klade oblast hrdla močového měchýře především proti zadní stěně detruzoru, vede k tvorbě pseudodivertikulů. Jejich zeslabená stěna obvykle retinuje moč, která sedimentuje a je potenciálním zdrojem komplikací (cystolitiáza, infekce, hematurie, tumor). Narůstá postmikční reziduum. V této fázi se objevují mikční symptomy, avšak hroznivé komplikace nemocnému obvykle nehrozí. Hovoříme o fázi částečně kompenzované obstrukce.

Detruzor nadále zesiluje, ale tato hypertrofie není provázená adekvátním zvýšením jeho výkonu. Důvodem je nárůst postmikčního rezidua, které roztlačuje svalová vlákna a při hypertrofii podporuje vznik relativních zón ischemie v detruzoru. Ischemie má za následek poškození buněčné stěny a uvolnění kalciových (káliových, vodíkových) iontů, které aktivují enzymy odpovědné za tvorbu volných kyslíkových radikálů. Dalším (opomíjeným) zdrojem volných radikálů je reperfuze léze vzniklá při snížení intravezikálního tlaku po vymočení (9). Volné kyslíkové radikály ihned vstupují do reakce (především s nenasycenými mastnými kyselinami buněčných membrán) s okolními tkáněmi a vedou k jejich destrukci změnou polarizace. Vlastní detruzor podléhá kompletní přestavbě za vzniku divertikulů, napřimuje se průběh ureterů, vzniká sekundární reflux moči do horních močových cest (z počátku aktivní, později i pasivní) a objevuje se infekce. V této fázi – dekompenzace obstrukce dochází k významnému a ireverzibilnímu poškození detruzoru, je-li přítomen reflux vysokého stupně, pak také ledvinového parenchymu. Indukovaná intersticiální nefritida (refluxní nefropatie) pokračuje i po odstranění

obstrukce; důvodem je vysoká imunogenita intersticia ledvin (tvorba cytokinů). Infekce, hematurie, cystolitiáza jsou nejběžnější komplikace. Extrémním obrazem je retence moči či paradoxní ischurie (4, 6).

Pravděpodobně z důvodu kontinence dochází ihned při nárůstu subvezikální obstrukce k progresivní změně v počtu alfa-1_A-adrenergních receptorů v oblasti hrdla močového měchýře. Největší denzita kopíruje lissosfinkter. Důvod není zcela zřejmý. Je však pravděpodobné, že tlak, který detruzor musí vyvinout vede také k jeho nestabilitě (mj. stimulace alfa-1_D-adrenergních receptorů v detruzoru) a pokud by nebyla nestabilní vezice kladená dynamická překážka, docházelo by k inkontinenci. Tuto hypotézu potvrzuje i fakt, že odstranění subvezikální obstrukce vede bez medikace obvykle (většinou přechodně) ke zhoršení kontinence (2, 6, 11).

Racionální farmakoterapie u subvezikální obstrukce

Farmakoterapie by měla předcházet zamýšlenému operačnímu výkonu, neboť některé druhy obstrukcí nelze vyřešit neinvazivně (striktura uretry). Důvodem farmakologické léčby je prevence pooperačních komplikací, především inkontinence.

Farmakoterapie by měla zabezpečit (10):

1. sterilitu (kultivační negativitu) moči
2. fyziologickou koordinaci mikčního reflexu (kontrakce detruzoru, relaxace hrdla měchýře, případně stabilizace příčné pruhovaného svěrače)
3. normalizaci tlakových (urodynamických) parametrů dolních močových cest.

Základem racionální farmakoterapie je korelace léčebného efektu a ekonomické nákladnosti. Zvláště u diagnóz, jako je BHP, nebo CaP je obvykle otázkou další medikace postavená tak, že pacient, který je léčen operací nepotřebuje jinou terapii, neboť „byl přece operován“ a léčení je „nesmyslné“ a „nákladné“, proč „by měl mít karcinom léčbu na BHP...“ a stížnosti nemocného jsou vnímány jako kverulantsví.

Farmakoterapie však odráží komplexnost patofyziologie daného onemocnění s vědomím, že správná pooperační indikace farmakoterapie vede (10):

1. ke zkrácení doby rekonvalescence
2. minimalizuje medicínské nežádoucí účinky (objektivní)
3. maximalizuje pozitivní vnímání zlepšení pacientem (subjektivní).

Pacient s LUTS na podkladě anatomické subvezikální obstrukce by tedy měl mít dlou-

hodobou profylaktickou subinhibiční terapii chemoterapeutiky typu furantoinu či cotrimoxazolu, neboť je významně náchylný ke vzniku infekcí dolních močových cest a průběh tohoto onemocnění je vždy komplikovanější. Léčba „levnými“ chemoterapeutiky typu furantoinu splňuje podmínky bezpečnosti pro nemocného, kupodivu vysoké účinnosti i přes dobu, kterou jsou uvedena léčiva v urologii užívaná a minimální ekonomické náklady. V době nárůstu mikrobiálních rezistencí jde o léčiva se stále mimořádným potenciálem. Léčba u nemocného s kultivačně negativní močí v polovičních terapeutických dávkách je indikovaná po řadu týdnů (obvykle tři měsíce). Při močové infekci předchází této profylaktické terapii cílená léčba mikroba dle citlivosti. V této době je nutné přistoupit k farmakologické stabilizaci měchýře zvýšením jeho jímavosti, ale minimalizací rizika retence moči. Ekonomicky je nejvýhodnější podání inhibitoru alfa-1_A a alfa-1_D-adrenergního receptoru (testy k těmto subtypům zatím byly provedeny pouze u hydrochloridu tamsulosinu), neboť jedno léčivo ovlivňuje detruzor i hrdlo (4, 8, 10). Tuto léčbu lze bezpečně doplnit anticholinergními preparáty dle subjektivních stesků nemocného (ke snížení senzitivity se obvykle doporučuje hydrochlorid propiverinu). Opačný postup vede ke zvýšení rizika poruchy evakuace měchýře včetně retence moči (11).

Zvláštním případem je stav, kdy pacient přichází již ve fázi retence a je léčen zavedením močového katétru. Další urologický postup stojí za zamyšlení, neboť u nemocného s retencí nelze odůvodněně předpokládat, že by po odstranění katétru močil s maximálním průtokem (Q max) kolem 15 ml/s. Nižší průtoky (hlavně pod 10 ml/s) považujeme za obstrukční. Je také diskutována uroflowmetrie jako metoda vyšetření a objektivizace obstrukce i její správné provedení (náplň měchýře, prostředí, opakování vyšetření a stanovení středních nebo průměrných hodnot). Přesto, ať již se rozhodneme pro operační řešení nebo odstranění katétru a pokus o spontánní mikci, měl by obojímu předcházet dostatečně dlouhý interval výše popsané léčby a to alespoň po dobu 4–6 týdnů. Po operaci (odstranění katétru) by identická léčba měla pokračovat. Je prokázáno, že počty adrenergních receptorů v subtypu 1_A se v oblasti hladké svaloviny hrdla a prostaty normalizují za 6–8 měsíců od odstranění překážky (6, 8, 10). To je také doba, která by měla limitovat délku farmakoterapie inhibitory alfa-adrenergního receptoru. Po vysazení léčby chceme, aby byl pacient zdravý a vrátil se plně do svého života bez nutnosti další medikace.

Závěr

Medicína posledních deseti let je poznamenána snahou o jasné a rychlé „návody“ jak správně nemocné léčit. Důvodem je nejen objektivní nárůst pacientů, (návštěva nemocného v ordinaci patří u nás mezi nejčastější na světě), ale také minimalizace forézních rizik pro lékaře. Přes proklamovanou kvalitu života máme podvědomý pocit, že určitý stupeň bolesti a dyskomfortu „je přeci u nemoci normální“. Nedostatek času na nemocné, podcenění jejich vlastních stesků a názoru, vede k jejich odchodům k alternativním léčbám i léčitelům. Obrovský rozvoj v základním výzkumu lékařských oborů dnes vede k vytvoření subspecializací, jejichž detailní znalost je často nad síly ambulantního urologa. Přesto pouze a jedině snaha o kauzální (a snad logickou) léčbu může vést u benigních onemocnění k vyléčení nemocného a prodloužení jeho kvalitního života. Omezení farmakoterapie u nemocných po operačních výkonech má

svou železnou logiku. Jako taková je však nejčastěji chybná a nebere v úvahu jedinečnost živého organismu a mnohost způsobů, kterými reaguje na aplikaci farmak i operací.

Cíle racionální farmakologie musíme vedle účinku a ekonomické náročnosti doplnit o zásadní hodnotu – individualizaci terapie pro každého nemocného (10).

Literatura

1. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiological aspects. *Urology*, 2003; 62 (5 Suppl 2): 3–10.
2. Digesu GA, Hutchings A, Salvatore S, Selvaggi L, Milani R, Khullar V. Pressure flow study: A useful diagnostic test of female lower urinary tract symptoms. *Neurol. Urodyn.*, 2004; 23 (2): 104–108.
3. Ku J H, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Nocturia and complementary indices: determination and quantification of the cause of nocturia by frequency – volume charts in women with lower urinary tract symptoms. *Urol. Res.*, 2004; 16.
4. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha-1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2004; 171 (3): 1029–1035.
5. Rýdel L, Veselský Z, Kalousek I, Šimáková E. Endometrióza močového měchýře. *Česká urologie*, 2003; 4: 32–35.
6. Spigt MG, Van Schayck CP, Van Kerrebroeck PE, Van Mastrigt R, Knottnerus JA. Pathophysiological aspects of bladder dysfunction: a new hypothesis for the prevention of „prostatic“ symptoms. *Med Hypotheses*, 2004; 62 (3): 448–452.
7. Takeda M, Araki I, Kamiyama M, Takihana Y, Komuro M, Furuya Y. Diagnosis and treatment of voidings symptoms. *Urology*, 2003; 62 (5 Suppl 2): 11–19.
8. Weiss JP, Blavais JG, Tash Anger JA, Di Blasio CJ, Panagopoulos G, Gerbec J. Development and validation of a new treatment outcome score for men with LUTS. *Neurol urodyn*, 2004; 23 (2): 88–93.
9. Veselský Z. Benigní hyperplazie prostaty – symptomy, diagnostika a farmakologická léčba. *Současná klinická praxe*, 2003; 3.
10. Veselský Z. Diferenciální diagnostika symptomů dolních močových cest. *Medinews – Edukafarm*, 2003; 2 (3): 174–175.
11. Veselský Z, Macek P, Višňovský P, Matha V, Jurášková B, Förstl M. Vazba xenobiotik na adrenergní a cholinergní receptory – principy receptorových vazeb významných v urologii. *Urologie pro praxi*, 2004; 2: 15–17.