

Ντουλοξετίνη: Μια νέα πρωτοποριακή λύση στο πρόβλημα της ακράτειας των ούρων από προσπάθεια – ο ρόλος της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης

Κολοβός Δ. Βασίλειος

Β' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
Τμήμα Ουρογυναικολογίας και Αποκατάστασης Διαταραχών του Πνευλικού Εδάφους

Αλληλογραφία: Κολοβός Βασίλειος, Σινώπης 34, Γουδί Τ.Κ.: 11527, Αθήνα
Τηλ. 210-7782683, 210-7286227
Κιν.: 6972527845

Περίληψη

Στις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές που διατίθενται για την ακράτεια των ούρων από προσπάθεια υπάρχουν ακόμη ακάλυπτες ανάγκες. Ένα από τα κύρια ζητούμενα είναι η εύρεση ασφαλών και αποτελεσματικών λύσεων για τη θεραπεία της ακράτειας των ούρων από προσπάθεια, καθώς δεν διατίθενται ακόμη σε παγκόσμιο επίπεδο φαρμακευτικές θεραπείες που να είναι ευρέως εγκεκριμένες. Δεν έχει αποδειχθεί με RCT η αποτελεσματικότητα αρκετών φαρμακευτικών αγωγών που έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός ενδείξεων, ενώ η πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών είναι συνηθής. Η ντουλοξετίνη αποτελεί τον πρώτο φαρμακευτικό παράγοντα για την ακράτεια ούρων από προσπάθεια. Η θέση δράσης του βρίσκεται στο ΚΝΣ και όχι περιφερικά, μειώνοντας τον κίνδυνο κατακράτησης ούρων. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά καθώς διαπιστώνεται βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που πάσχουν από ακράτεια ούρων προσπάθειας μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ναυτίας είναι πολύ μικρό. Πιστεύεται λοιπόν ότι η ντουλοξετίνη θα αποτελέσει μια ασφαλή και αποτελεσματική λύση για τις γυναίκες που πάσχουν από ακράτεια ούρων προσπάθειας.

Λέξεις κλειδιά: ντουλοξετίνη, ακράτεια ούρων προσπάθειας, φαρμακευτική θεραπεία

Εισαγωγή

Στην τρέχουσα θεραπεία της ΑΟΠ (ακράτεια ούρων από προσπάθεια) περιλαμβάνεται: α) η συντηρητική θεραπεία (παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους), β) φαρμακευτική θεραπεία και γ) χειρουργικές παρεμβάσεις. Στις φαρμακευτικές επιλογές για την ΑΟΠ περιλαμβάνονται:

1. αγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων (midodrine, φαινυλοπροπανολαμίνη).
2. αγωνιστές των β2-αδρενεργικών υποδοχέων (κλενβουτερόλη).
3. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιμπραμίνη).
4. θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης.
5. ντουλοξετίνη: ισορροπημένος και ισχυρός διπλός

αναστολέας της επαναπρόσληψης 5-HT και NE. Η εφεδρίνη και η φανυλοπροπανολαμίνη είναι αγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων, δεν έχουν εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς της ουρήθρας, και μπορεί να αυξήσουν της αρτηριακή πίεση. Επίσης μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές του ύπνου, καφαλαλγία, τρόμο, αίσθημα παλμών, αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο. Τέλος, δεν υπάρχει μακροχρόνια πείρα για τη χρήση των δύο αυτών φαρμάκων. Η ιμιπραμίνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της 5-HT, της NE, έχει αντιχολινεργική δράση στην κύστη και περιφερική δράση στο σφιγκτήρα της ουρήθρας. Έχει κάποια κεντρική ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της 5-HT και NE, αλλά δεν είναι απόλυτα ισορροπημένη. Επίσης ενέχει σημαντικούς κινδύνους για ηλικιωμένους ασθενείς. Τα οιστρογόνα έχουν τροφική δράση για το επιθήλιο της ουρήθρας και για το κολλαγόνο του ουρηθρικού και περιουρηθρικού συνδετικού ιστού. Επίσης αυξάνουν την υποεπιθηλιακή αγγειοβρίθεια. Αυξάνουν τη συγκέντρωση των α-αδρενεργικών υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες της ουρήθρας και αυξάνουν την ευαισθησία των λείων μυϊκών ινών στην α-αδρενεργική διέγερση.

Φάση αποθήκευσης (Πλήρωσης της ουροδόχου κύστεως)

Ενεργοποιείται ο συμπαθητικός πυρήνας στην οσφυϊκή μοίρα του Ν.Μ. Απελευθερώνεται NE μέσω των συμπαθητικών ινών του υπογάστριου νεύρου, η οποία ενεργοποιεί:

A) τους β3 αδρενεργικούς υποδοχείς => χαλάρωση του εξωστήρα λείου μυός.

B) τους α1Α αδρενεργικούς υποδοχείς => σύσπαση ουρηθρικού λείου μυός.

Επίσης απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη από το αιδοϊκό νεύρο, η οποία διεγείρει τους νικοτινικούς υποδοχείς στο γραμμωτό ραβδοσφιγκτήρα με αποτέλεσμα τη σύσπασή του. Η ακετυλοχολίνη απελευθερώνεται επίσης από άμεσες νευρικές ίνες της ιεράς μοίρας του Ν.Μ. και διεγείρει τους νικοτινικούς υποδοχείς του πυελικού εδάφους με αποτέλεσμα τη σύσπασή τους και την ενίσχυση του μηχανισμού ελέγχου της ούρησης στο κατώτερο ουροποιητικό.

Φάση ούρησης (Κένωση της ουροδόχου κύστεως)

Ενεργοποιείται ο παρασυμπαθητικός πυρήνας

στην ιερά μοίρα του Ν.Μ. Απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη μέσω των παρασυμπαθητικών ινών του πυελικού νεύρου. Η ακετυλοχολίνη ενεργοποιεί τους μουσκαρινικούς υποδοχείς (M3) του εξωστήρα λείου μυός με αποτέλεσμα τη σύσπαση της ουροδόχου κύστεως. Επίσης η αναστολή της δράσης του αιδοϊκού νεύρου συνεπάγεται τη χαλάρωση του ραβδοσφιγκτήρα.

Ο νευροδιαβιβαστής σεροτονίνη

Η κεντρική σεροτονινεργική ενεργοποίηση:

1. αναστέλλει τους προσαγωγούς αισθητικούς μηχανισμούς της ουροδόχου κύστεως.
2. αναστέλλει τις παρασυμπαθητικές διεγερτικές απαγωγούς οδούς της ουροδόχου κύστεως.
3. αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος στην ουροδόχο κύστη.
4. ενισχύει τις σωματικές κινητικές ώσεις στον ουρηθρικό σφιγκτήρα => έλεγχος της ούρησης.

Οι νευροδιαβιβαστές νοραδρεναλίνη – γλουταμινικό

Η επίδραση της NE στο κατώτερο ουροποιητικό δεν είναι ακόμη εντελώς σαφής. Το γλουταμινικό δρα ως ο υποχρεωτικός διακόπτης "on" για την έναρξη της σύσπασης του ραβδοσφιγκτήρα. Η διακοπή της εισόδου του γλουταμινικού στις συνάψεις έχει ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση του σφιγκτήρα. Η 5-HT και η NE απλά μεγεθύνουν τη διεγερτική δράση του γλουταμινικού στους κινητικούς νευρώνες του ραβδοσφιγκτήρα.

Μηχανισμός δράσης της ντουλοξετίνης

Η ντουλοξετίνη είναι ένας ισχυρός και ισορροπημένος διπλός αναστολέας της νευρωνικής επαναπρόσληψης 5-HT και NE στον εγκέφαλο και Ν.Μ. με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αυτών των νευροδιαβιβαστών στον πυρήνα του Ουφ. Έτσι, μπορούν να δράσουν για μεγαλύτερο διάστημα στους μετασυναπτικούς νευρώνες και συνεπώς ενισχύεται η σύσπαση του ραβδοσφιγκτήρα.

Φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης

Η ντουλοξετίνη απορροφάται καλά χορηγούμενη από το στόμα. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 12 ώρες κατά μέσον όρο. Η επίδραση του καπνίσματος, της ηλικίας και της φυλής δεν είναι κλινικά σημαντική. Ρύθμιση της δόσης απαιτείται στις ασθενείς με μέ-

τρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Κλινική ασφάλεια και αντοχή της ντουλοξετίνης

Είναι φάρμακο ασφαλές και καλά ανεκτό. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία. Συνήθως είναι ήπια έως μέτρια και σπάνια επιδεινώνεται. Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία, ξηροστομία, κόπωση, ίλιγγος, αύπνια, κλπ. Δεν προκαλεί μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα, την Α.Π., το ΗΚΓ, τα ηπατικά ένζυμα ή άλλες εργαστηριακές τιμές. Δεν σχετίζεται με οξεία κατακράτηση ούρων. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε συγχορήγηση με θεοφυλλίνη ή φαμοτιδίνη. Απαιτείται προσοχή σε συγχορήγηση με τολτεροδίνη, παροξετίνη, λοραζεπάμη, αιθανόλη. Δεν πρέπει να συγχορηγείται με φλουβοξαμίνη και ΜΑΟΙ. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Δοσολογία της ντουλοξετίνης

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 40 mg δύο φορές ημερησίως. Μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να επαναξιολογηθούν για να εκτιμηθεί περαιτέρω το όφελος και η ανεκτικότητα της θεραπείας. Εάν μία γυναίκα εμφανίσει ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 20 mg δύο φορές ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης για διάστημα άνω των 3 μηνών δεν έχει μελετηθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης

Μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΑΟΠ που έλαβαν ντουλοξετίνη επιτεύχθηκε μείωση της συχνότητας επεισοδίων ακράτειας κατά 52% κατά μέσο όρο, ποσοστό στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο από ό,τι με placebo.

Οι γυναίκες αξιολόγησαν οι ίδιες την κατάστασή τους ως "καλύτερη" όταν η μείωση της συχνότητας επεισοδίων ακράτειας (IEF) ήταν τουλάχιστον 43.4% και η βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας I-QOL (ποιότητα ζωής στην ακράτεια) τουλάχιστον 6.4 βαθμούς.

Duloxetine: a new and innovative solution for urinary stress incontinence; the role of serotonin and noradrenaline

V. D. Kolovos

2nd Obstetrics and Gynaecology Clinic of Hospital Areteio
Department of Urogynaecology and Disorders Rehabilitation of Pelvic Level

Correspondence: V. D. Kolovos, 34 Sinopis str.,
115 27 Goudi, Athens
Tel.: 210-7782683, 210-7286227
Mob.: 6972527845

Summary

In the current therapies for urinary stress incontinence there are still needs to be met.

One of the main issues is to find safe and effective solutions for the management of the stress incontinence, as we still don't have worldwide drugs widely accepted.

Drug therapies used outside the indications have not been proven effective and unwanted effects are usually found.

Duloxetine is the first drug used for urinary stress incontinence.

It acts on the CNS and not on the periphery, and so it reduces the danger of the urine retention.

The first results of using duloxetine for more than 12 weeks have been encouraging as there has been an impressive improvement in the quality of life of patients suffering from urinary stress incontinence.

The percentage of patients stopping the therapy because of nausea is very small.

As a conclusion, we strongly believe that duloxetine will become a safe and effective solution for women suffering from urinary stress incontinence.

Key words: duloxetine, urinary stress incontinence, drug treatment.

Βιβλιογραφία

- Black, N.A. and Downs, S.H. (1996) The effectiveness of surgery for stress incontinence in women: a systematic review. *Br. J. Urol.* 78, 497-510.
- Bymaster, F.P., Dreshfield-Ahmad, L.J., Threlkeld, P.G., et al. (2001) Comparative affinity of duloxetine and

- venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 25, 871-880.
- Chalon, S., Granier, L.A., Vandenhende, F., et al. (2001) Duloxetine: clinical evidence of serotonergic and noradrenergic reuptake blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 18.
- Chalon, S., Granier, L.A., Vandenhende, F., et al. (2001) Duloxetine affects sleep architecture with antidepressant like pattern. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 49.
- Danuser, H. and Thor, K.B. (1996) Spinal 5-HT₂ receptor-mediated facilitation of pudendal nerve reflexes in the anaesthetized cat. *Br. J. Pharmacol.* 118, 150-154.
- Ishiko, O., Ushiroyama, T., Saji, F., et al. (2000) beta(2)-adrenergic agonists and pelvic floor exercises for female stress incontinence. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 71, 39-44.
- Katofiasc, M.A., Nissen, J., Audia, J.E. and Thor, K.B. (2002) Comparison of the effects of serotonin selective, norepinephrine selective, and dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on lower urinary tract function in cats. *Life Sci.* 71, 1227-1236.
- Nemeroff, C.B., Schatzberg, A.F., Goldstein, D.J., et al. (2002) Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 36, 106-132.
- Norton, P.A., Zinner, N.R., Yalcin, I. and Bump, R.C. (2002) Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 40-48.
- Norton, P.A., Zinner, N.R., Yalcin, I. and Bump, R.C. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. (2002) Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 40-48.
- Sharma, A., Goldberg, M.J. and Cerimele, B.J. (2000) Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J. Clin. Pharmacol.* 40, 161-167.
- Skinner, M.H. and Weerakkody, G. (2002) Duloxetine does not exacerbate the effects of alcohol on psychometric tests. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71, 53.
- Thor, K.B. and Katofiasc, M.A. (1995) Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274, 1014-1024.
- van Kerrebroeck, P., Abrams, P., Lange, R. et al. (2004) Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG.* 111, 249-257.
- Zinner, N., Thor, K.B., Yalcin, I. et al. (1998) Efficacy and safety of duloxetine in stress urinary incontinence patients. 19th Annual Meeting of Urodynamics Society, San Diego, CA, USA.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 6/12/2005 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 21/12/2005