

Mechanizm działania duloksetyny u kobiet z wysiłkowym NTM

Prof. Tomasz Rechberger (Kierownik Kliniki), dr Aneta Adamiak
II Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie im. F. Skubiszewskiego

Minnasian i współpracownicy w roku 2003 analizując dane epidemiologiczne pochodzące z 35 badań i obejmujące aż 230 tys. osób stwierdzili, że częstość występowania nietrzymania moczu wynosi średnio 27,6% w populacji kobiet oraz 10,5% u mężczyzn, przy czym dominującym typem NTM była jego postać wysiłkowa (50%), następnie mieszana (32%) i wreszcie postać nagląca (14%).

Badania neurourologiczne oraz stałe pogłębianie wiedzy na temat patofizjologii wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet spowodowało odkrycie innowacyjnej i obiecującej metody farmakologicznego leczenia tego schorzenia u kobiet. Nowy lek - duloksetyna - jest silnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w synapsach nerwowych. Duloksetyna poprzez swój mechanizm działania na układ nerwowy kontroluje odruch zamknięcia cewki moczowej. Uważa się, że wzmacnia ona napięcie i skurcz mięśni poprzecznie prążkowanych zwieracza cewki moczowej poprzez zwiększenie aktywności nerwu sromowego.

Prawidłowe funkcjonowanie dolnego odcinka dróg moczowych u kobiet zależne jest od właściwej koordynacji procesów gromadzenia i wydalania moczu. U kobiet mięśniami zaangażowanymi w pełnienie tych funkcji są: wypieracz pęcherza moczowego, mięśnie gładkie cewki moczowej, mię-

śnie poprzecznie prążkowane zwieracza cewki moczowej oraz mięśnie dna miednicy. Proces koordynacji pracy tych mięśni jest złożony i wymaga współpracy zarówno centralnego układu nerwowego, jak również wstępujących i zstępujących włókien somatycznych i autonomicznych obwodowego układu nerwowego. Na różnych poziomach kontroli nerwowej zaangażowane są różne drogi nerwowe oraz neurotransmitery. Badania na zwierzętach oraz u ludzi wykazały, że kluczową rolę w centralnej kontroli dolnego odcinka dróg moczowych u kobiet odgrywają neuroprzekazniki jak: serotonina, noradrenalina, acetylocholina oraz kwas glutaminowy.

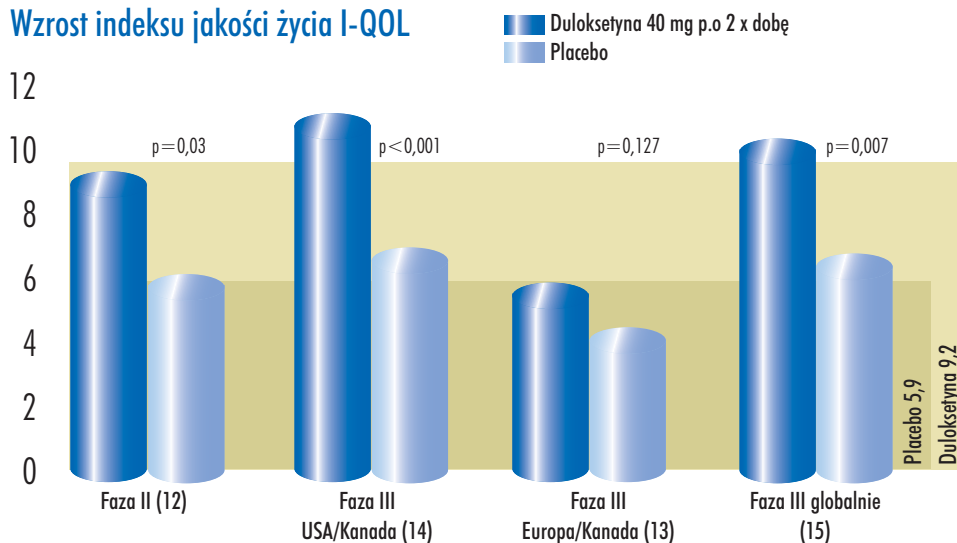
Nerw sromowy, który jest częścią obwodowego układu nerwowego somatycznego, unerwia mięśnie poprzecznie prążkowane zwieracza cewki moczowej. Podczas fazy wypełniania pęcherza moczowego somatyczne włókna ruchowe nerwu sromowego są aktywowane i wydzielają acetylocholinę, która z kolei poprzez receptor nikotynowy indukuje skurcz mięśni zwieracza cewki moczowej. Włókna ruchowe nerwu sromowego wychodzą z obszaru zwanego jądrem Onuffa mieszczącego się w rogu brzuszonym krzyżowego odcinka rdzenia kręgowego. Jądro Onuffa pozostaje z kolei pod pobudzającą kontrolą wyższych pięt centralnego układu nerwowego mieszczących się w rdzeniu kręgowym i w móście. Badania

przedkliniczne wykazały, że jądro Onuffa w porównaniu do innych jąder ruchowych w krzyżowym odcinku rdzenia kręgowego ma unikalną budowę morfologiczną i właściwości nerwowo-chemiczne. Za pomocą metod immunocytochemicznych wykazano, że ciało ruchowej komórki nerwowej w jądrze Onuffa jest otoczone przez gęsto ułożone zakończenia włókien serotonergicznych i noradrenergicznych. Sugeruje to, że serotonina i noradrenalina pełnią ważną rolę jako neurotransmitery na tym poziomie. Równolegle prowadzone badania na zwierzętach potwierdziły, że aktywacja receptorów serotonergicznych (5-HT₂) i α_1 -adrenergicznych umożliwia skurcz mięśni zwieraczy cewki moczowej, przypuszczalnie poprzez jądro Onuffa. Antagoniści, którzy stymulują te receptory stymulują odruch trzymania moczu, natomiast antagoniści blokujący te receptory jednocześnie hamują ten odruch.

Duloksetyna powodując nagromadzenie serotoniny i noradrenaliny w synapsach nerwowych w jądrze Onuffa stymuluje neurony ruchowe nerwu sromowego. Efekt działania duloksetyny in vivo wykazano na znieczulonych kociach, u których aktywność pęcherza zmieniano dopęcherzowym podaniem 0,5% kwasu octowego. Powodowało to zmniejszenie pojemności pęcherza moczowego do 20% kontrolnych wartości, bez większego wpływu na mięśnie zwieracza cewki moczowej (potwierdzone za pomocą elektromiografii). Podanie duloksetyny takim kociom powodowało wzrost aktywności mięśni zwieraczy cewki moczowej w sposób zależny od dawki (około 8-krotny), w porównaniu do grupy kontrolnej. Zwiększone napięcie i skurcz mięśni zwieraczy cewki moczowej zaobserwowano podczas wypełniania pęcherza moczowego, aż do momentu odczucia potrzeby oddania moczu, kiedy to odruch ten był hamowany i kocice swobodnie oddawały mocz.

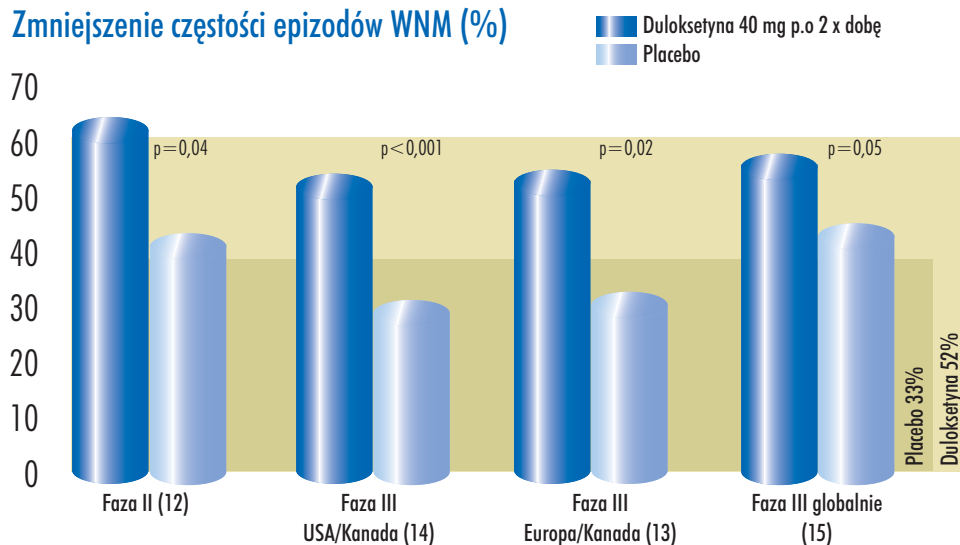
Wpływ duloksetyny na mięśnie zwieracza cewki moczowej podlega również pobudzającej kontroli glutamatergicznej w jądrze Onuffa. Kwas glutaminowy jest ważnym trans-

Wzrost indeksu jakości życia I-QOL



Rycina 1

Zmniejszenie częstości epizodów WNM (%)



Rycina 2

mitterem centralnego układu nerwowego biorącym udział w kontroli odruchu mikcji. Dzięki niemu skurcz mięśni zwieraczy cewki moczowej może być zapoczątkowany. Brak kwasu glutaminowego w synapsie jest z kolei sygnałem do rozkurczu tych mięśni podczas oddawania moczu. Opierając się na badaniach farmakologicznych dotyczących neuronów ruchowych twarzy można przypuszczać, że aktywacja receptorów serotonergicznych i $\alpha 1$ -adrenergicznych nie wywiera bezpośredniego efektu pobudzającego na neurony ruchowe zwieraczy cewki moczowej, ale wzmacnia pobudzający wpływ receptorów glutamatergicznych i w ten sposób aktywuje mięśnie. Wynika z tego, że duloksetyna może wzmacniać napięcie i skurcz mięśni zwieraczy cewki moczowej podczas fazy gromadzenia moczu w pęcherzu moczowym, kiedy synapsy glutamatergiczne są aktywne. Natomiast nie wpływa na fazę opróżniania pęcherza moczowego, kiedy synapsa ta się wyłącza.

Ostatnio wykazano, że duloksetyna wpływa na funkcję dolnego odcinka dróg moczowych u kobiet poprzez równoczesne i zrównoważone hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, ale jej działanie nie ulega wzmocnieniu przy równoczesnym leczeniu pacjentek lekami wybiórczo hamującymi wychwyt zwrotny tych monoamin (serotoniny bądź noradrenaliny).

Randomizowane badania kliniczne z użyciem placebo

Kliniczna efektywność duloksetyny zweryfikowana została w 4 randomizowanych badaniach (1 badanie II fazy i 3 badania III fazy), które objęły łącznie 1913 pacjentek, u których stwierdzono wysiłkowe

nietrzymanie moczu (WNM). Kryteria włączenia pacjentek do badania we wszystkich 4 próbach klinicznych były takie same i obejmowały kobiety z potwierdzonym wysiłkowym nietrzymaniem moczu bez istotnych zaburzeń statyki dna miednicy. U pacjentek zakwalifikowanych do wspomnianych prób klinicznych ilość epizodów wysiłkowego nietrzymania moczu wynosiła 7 lub więcej tygodniowo, dzienna ilość mikcji < 8 , nykturia < 2 oraz brak było klinicznych wykładników pęcherza nadreaktywnego. Ponadto u wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie cystometryczne, które wykluczało z prób pacjentki niezdolne tolerować wypełnienie pęcherza do objętości 400 ml oraz te, u których pierwsza potrzeba oddania moczu pojawiała się przy wypełnieniu mniejszym niż 100 ml. Po randomizacji 955 pacjentek otrzymywało placebo, a 958 duloksetynę w dawce 2 x 40 mg dziennie. Duloksetyna w sposób istotny statystycznie zmniejszyła ilość epizodów nietrzymania moczu już po 4 tygodniach jej stosowania. U połowy pacjentek leczonych duloksetyną nastąpiło zmniejszenie epizodów NTM o 50-58% w stosunku do wartości wyjściowych, zaś u pozostałych odsetek zmniejszenia epizodów NTM wyniósł 50%. We wszystkich 4 próbach klinicznych duloksetyna wykazywała istotnie statystycznie większą efektywność terapeutyczną w stosunku do placebo. Dodatkowo duloksetyna poprawiła istotnie jakość życia leczonych kobiet. Średnia zmiana wskaźnika jakości życia (I-QOL) wynosiła pomiędzy 5,5 a 11,1 punktów w grupie pacjentek leczonych w porównaniu do 4,1 do 6,8 w grupie placebo. W badaniu europejsko-kanadyjskim I-QOL nie różnił się pomiędzy pacjentkami otrzymującymi dulok-

setynę i tymi, które otrzymały placebo, najprawdopodobniej dlatego, że pacjentki które przerwały przyjmowanie leku z powodu objawów ubocznych dalej wypełniały kwestionariusz I-QOL, co oczywiście musiało wpłynąć na końcowe rezultaty w sposób negatywny - Ryc. 1. Z drugiej jednak strony subanaliza pacjentek leczonych, które kontynuowały przyjmowanie leku przez okres 12 tygodni wykazała jednoznacznie pozytywny i istotny statystycznie wpływ na jakość życia analizowanych grup. W kwestionariuszu oceniającym percepcję terapii przez pacjentki (PGI-I) 56 do 74% kobiet leczonych duloksetyną twierdziło, że czuje się lepiej w porównaniu do 40-

64% otrzymujących placebo. Ponadto we wszystkich opublikowanych badaniach u pacjentek leczonych duloksetyną nastąpiło wydłużenie okresu czasu pomiędzy mikcjami, co oczywiście pozwala na wyciągnięcie wniosku, że zmniejszony odsetek epizodów wysiłkowego nietrzymania moczu nie był wynikiem zwiększenia częstości mikcji. Analiza zbiorcza pozwoliła na wyciągnięcie wniosku, że mediana ilości epizodów WNM w grupie leczonej, w stosunku do placebo, zmniejszyła się po 4 tygodniach (54% vs 22%), po 8 tygodniach (52% vs 29%) i 12 tygodniach (52% vs 33%; $p<0,001$) - Ryc. 2. Globalna ocena leku przez pacjentki we wszystkich 4 badaniach (czuję się lepiej lub dużo lepiej) była istotnie lepsza w grupie leczonej w stosunku do placebo (65% vs 50%; $p<0,001$). Efekty leczenia pojawiały się już po 4 tygodniach stosowania leku i utrzymywały się na tym samym poziomie przez cały 12-tygodniowy okres obserwacji. Ponadto we wszystkich 4 badaniach weryfikowano także efektywność kliniczną duloksetyny w grupach pacjentek leczonych przednio operacyjnie z powodu WNM lub tych, które objęte były programem ćwiczeń mięśni dna miednicy. Przebyte przednio operacje, czy też programy ćwiczeniowe nie wpływały na skuteczność leczenia duloksetyną. Biorąc powyższe pod uwagę wydaje się, że duloksetyna jest nową alternatywną formą terapii WNM zwłaszcza, że podczas III Międzynarodowej Konferencji poświęconej problemom nietrzymania moczu w Monaco (III WHO International Consultation on Incontinence - Monaco, June 26-29, 2004) duloksetyna otrzymała poziom referencyjności A jako efektywna i bezpieczna farmakoterapia WNM u kobiet. ■