

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S UŽITÍM DULOXETINU U PACIENTEK SE STRESOVOU INKONTINENCÍ

R. Vrtal, F. Zátura, A. Vidlář

Urologická klinika FN Olomouc

Souhrn

Stresová inkontinence je jednou z nejčastějších příčin, jenž mají velmi negativní vliv na kvalitu života miliónů žen na celém světě. Postihuje ženy v celém spektru jejich populace s prevalencí v dospělosti. Je definována jako mimovolný únik moči. Jen malá část žen však vyhledá lékaře a chce problém aktivně řešit. V současnosti je věnováno celosvětově velké úsilí osvětě a informovanosti žen o problému močové inkontinence. Léčba stresové inkontinence doznala široké popularizace zavedením páskových metod. Dalším mezníkem v terapii stresové inkontinence u žen by mohla být medikamentózní léčba.

V rámci naší klinické studie jsme měli možnost porovnat efektivitu duloxetinu, jakožto inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Výsledky našeho souboru deseti patientek se jeví jako slibné, nicméně v porovnání s efektivitou bezťahové pásky se ukazuje medikace úspěšná spíše u patientek s lehčí a střední formou stresové inkontinence (Inkontinence I., II. stupně).

Klíčová slova: stresová inkontinence, Duloxetin, epidemiologie, léčba.

INITIAL EXPERIENCE WITH THE USE OF DULOXETINE IN FEMALE PATIENTS WITH STRESS INCONTINENCE

Summary

Stress incontinence is one of the most important things, that evaluate negative quality of life millions of women all over the world. Prevalence of stress urinary incontinence is in adult women, but it occurs in all women population. Only a small part of them purpose these problems to solve. Stress urinary incontinence is defined as any involuntary leakage of urin. Presently it is evolved a big effort accros the world to health education and awareness in female urinary incontinence problem. Treatment of stress incontinence became to be more successful with using tension free tape applications. The next important step in the treatment of stress urinary incontinence could be a new medication therapy.

In therns of our clinical study we compared effectivity of duloxetine. It is a dual inhibitor of re-uptake serotonin and noradrenaline. The outcomes of our study group of 10 women with stress incontinence on medication therapy seem to be promise, but in compare to effectivity of tension free tape procedure it is clear, that we can expect good results especially in women with mild and middle grade of stress urinary incontinence.

Key words: stress incontinence, duloxetine, epidemiology, treatment.

Česká urologie 2006; 1: 40–43

Úvod

Stresová inkontinence (SI) je definována jako mimovolný únik moči během zvýšení intraabdominálního tlaku a to při absenci elevace detruzorového tlaku. Největší prevalenci SI vykazuje skupina žen ve věku 50–60 let (51–57%), nicméně projevy stresové inkontinence trpí i ženy osmnáctileté a mladší. Dle posledních epidemiologických studií je prevalence inkontinence moči v Evropě a v USA 35–37%, přičemž stresová inkontinence je zastoupena 37–42% (1). Patofyziologie stresové inkontinence dosud není plně objasněna, nicméně existuje několik teorií, které ji vysvětlují. Dle Lanceyho anatomické studie na kadaverech daly vznik novému pohledu na patofyziologii ženské stresové inkontinence (2).

Předpokládá, že klíčovou roli u kontinentní ženy hraje přední stěna poševní, jež je ukotvena prostřednictvím pubouretrálních ligament k pávni a tvoří tak kvalitní podporu pro pánevní dno. Při kontrakci pubococcygeálního svalu dojde k ventrálnímu pohybu pochvy ve směru uchycení pubouretrálních ligament a posléze k uzavření uretry

spolu s vlivem intraabdominálního tlaku na proximální uretru. Během zvýšení intraabdominálního tlaku pak dochází k protažení hrdla močového měchýře (tzv. funneling). Tento mechanismus hrdla a uretry je tedy narušen při defektu pubouretrálních ligament a dává vznik tzv. hypermobilitě uretry (3). Druhou příčinou vzniku stresové inkontinence je insuficienční hrdlo (resp. vnitřní svěrač) během náhlého zvýšení intraabdominálního a tedy i intravezikálního tlaku.

Z hlediska těchto nových poznatků byla tedy v roce 1996 publikována nová technika, jež se lišila od klasických metod (kolposuspenze či pubovaginálního slingu) uložením pásky pod střední uretru. Jejím cílem je rekonstrukce uretrální podpory a nikoli repozice či elevace hrdla nebo uretry. Ulmsten tuto metodu pojmenoval jako TVT (tension free vaginal tape neboli tahuprostá páska) (4). Dle provedených metaanalýz je jasné, že jde momentálně o metodu volby u všech typů ženské stresové inkontinence. Na podkladě randomizovaných multicentrických studií, jenž byly provedeny, jde o bezpečnou a vysoce efektivní me-

todu (5, 6, 7). Na rozdíl od pacientek s projevy urgentní inkontinence a dráždivého měchýře obecně lze s jistotou tvrdit, že efekt medikamentózní léčby stresové inkontinence byl doposud pochybný a většinou jen parciální. Teprve v průběhu posledních několika let se objevily první slibné výsledky medikamentózní léčby, jež byla cíleně určena pro léčbu stresové inkontinence.

Úspěšnost konzervativních metod léčby (rehabilitační cviky pánevního dna, elektrostimulace, biofeedback, behaviorální opatření) výrazně kolísá v závislosti na komplianci pacientek s léčbou a intenzitě a pravidelnosti léčebných opatření (8, 9). Na rozdíl od urgentní inkontinence a projevů OAB, kde je terapeutickým opatřením první linie účinná medikamentózní léčba, u stresové inkontinence nebyl až donedávna k dispozici žádný preparát určený cíleně k její léčbě.

Většina používaných medikamentů tedy není primárně určena pro léčbu stresové inkontinence a jejich hlavní indikační oblast je mimo urogynekologické indikace. Mezi nejčastěji užívané léky, které nebyly schváleny primárně pro léčbu stresové inkontinence patří tricyklická antidepresiva, alfa a beta sympatomimetika, estrogenové preparáty nebo antagonisté acetylcholinových receptorů. Efekt těchto medikamentů je z hlediska stresové inkontinence diskutabilní a většina je zatížena i významnými nežádoucími účinky, které jsou nejčastěji důvodem k předčasnému vysazení těchto léků. Navíc u těchto lékových skupin nejsou většinou k dispozici výsledky jejich účinnosti z velkých kontrolovaných studií, případně jsou výsledky nepřesvědčivé. Zlomovým okamžikem se z hlediska konzervativní léčby stresové inkontinence jeví nalezení duálního inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Princip klinického efektu redukce projevů stresové inkontinence byl ověřen na testech na zvířatech. Studie prokázaly, že neurotransmitery monoaminů hrají důležitou roli v kontrole uretrálních skladovacích a mikčních reflexů. Duloxetin zvyšuje tonus a intenzitu kontrakce svalů svěrače uretry a tedy zvyšuje uzávěrový tlak uretry. K tomuto ději dochází ne-

přímo. Serotonin a noradrenalin stimulují motorické neurony v Onufově jádře v sakrální míše, odkud cestou n.pudendus reguluje kontrakci příčně pruhovaných vláken svěrače uretry. Neurální kontrola skladování a evakuace moči tedy probíhá prostřednictvím koordinace sympati-ku. V souladu s farmakokinetikou má duloxetin kromě antiinkontinenčního efektu i antidepresivní efekt a je tedy zkoušen i v psychiatrických indikacích (10).

Materiál a metoda

Sledovali jsme 10 žen s projevy stresové inkontinence. Všechny měly projevy stresové inkontinence po dobu šesti měsíců a více. Za stresovou inkontinenci moči byl považován jakýkoliv mimovolný únik moči, jenž způsobil navlhčení kalhotek nebo použité vložky a to ve spojení s fyzickou aktivitou (pohyb, chůze, dřep, kašel, kýchání) a bez souvislosti s neodkladným nucením na močení. Pacientky nebyly dále kategorizovány v rámci klasifikace SI, jelikož by data vzhledem k příliš malému počtu zařazených pacientek nebyla v rámci jednotlivých kategorií SI statisticky vyhodnotitelná. Všechny ženy byly zařazeny do souboru dobrovolně, pokud splňovaly následující inkluzní a exkluzní kritéria:

Inkluzní kritéria:

- Všechny ženy starší 18 let
- Informovaný souhlas
- Symptomy stresové inkontinence
- Pozitivní stress test
- Pozitivní VLPP test

Exkluzní kritéria:

- Gravidita
- Infekce močových cest
- OAB

U všech žen bylo provedeno základní gynekologické vyšetření, byl vyloučen významný descensus dělohy, zhodnocena trofika tkáně pochvy a vyloučena významná cystokéla (přesahující při Valsalva přes poševní introitus). Fyzikální vyšetření bylo u všech pacientek doplněno o introitální sonografií při objemu 300 ml tekutiny v močovém měchýři. Bylo zhodnoceno hrdlo močového měchýře vklidu a při Valsalva. Valsalva leak point pressure (VLPP) jsme prováděli za standardních podmínek, tj. při stejném intravezikálním objemu (300 ml). Během plnění cystometrie byla vyhodnocena aktivita detruzoru a ze studie byly vyloučeny pacientky s projevy detruzo-

Tabulka 1. Soubor pacientek

Randomizováno N	10
Věk	41–74
Předchozí gynekologické operace	3 (30 %)
Porody	1–4
HRT	4 (40 %)
Cystokéla I.–II. st.	4 (40 %)
Spotřeba vložek pro die	1–10
Kegelovi cviky před zahájením	6
Zlepšeno po Kegelových cvicích	3

rové instability a urgentní inkontinence. Pro lepší kvalitu zobrazení úniku tekutiny ze zevního ústí močové trubice jsme použili sekvenční zobrazení okamžiku úniku tekutiny ze zevního ústí uretry s frekvencí 10 snímků za sekundu. U všech pacientek jsme před zahájením léčby provedli i uroflowmetrii a sonograficky vyloučili postmikční reziduum. Všechny pacientky vyplnily dotazníky KHQ (King Health Questionnaire) a ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form) ke zhodnocení stavu před léčbou a během medikamentózní léčby. Ženy byly sledovány po dobu 12 týdnů, přičemž medikace byla nasazena po absolvování výše uvedených vyšetření a další kontroly byly skutečně po 1 a 3 měsících od nasazení medikace.

Během všech návštěv byly opět vyplněny dotazníky KHQ a ICIQ-SF, dále byl vyšetřen močový sediment a vyloučena močová infekce a u všech žen byla provedena uroflowmetrie a zhodnoceno postmikční reziduum, stejně jako byl proveden VLPP test a stress test (pozitivní průkaz úniku moči z uretry při stresovém manévru). Ve stejné poloze a při stejném intravezikálním objemu byla provedena i introitální sonografie a zhodnocen tvar hrdla.

Všechny ženy užívaly Duloxetin 40 mg v dávce 2 × 1 tbl (80 mg pro die).

Pro subjektivní vyhodnocení efektivity léku jsme použili pětistupňovou škálu:

1. Zhoršena
2. Beze změny
3. Zlepšena
4. Výrazně zlepšena
5. Vyléčena

Tabulka 2. Výsledky

N	10		
Návštěva	1 (D + 0)	2 (D + 30)	3 (D + 90)
KHQ	63,7	60,22	59,76
ISIQ-SF	16,3	14,0	13,9
Škála efektivity	3,00	3,11	3,11
Spotřeba vložek pro die	3,4	2,33	2,0
VLPP	79,7	93,7	101,3
Postmikční reziduum (ml)	0	0	0

Tabulka 3. Komplikace a nežádoucí účinky

N	10		
Návštěva	1 (D + 0)	2 (D + 30)	3 (D + 90)
Zvýšená únava	3	3	2
Spavost během dne	2	2	2
Insomnie	1	1	1
GIT potíže	2	0	0
Poruchy zraku (rozostření)	1	1	0
Léčba ukončena předčasně	1	0	0

Výsledky

U jedné pacientky, která před zahájením medikamentózní léčby spotřebovala v průměru 2 vložky na den bylo zlepšení natolik významné, že se zcela zbavila nutnosti nosit absorpční vložku. Zůstal nepatrný únik pouze několika kapek a to jen nepravidelně při extrémních stresových manévrech. Jedna pacientka s minimálním únikem moči a denní spotřebou 1 vložky se po měsíční léčbě zcela zbavila nutnosti použití vložky. U ní byl negativní stress test i VLPP. Významné změny bylo dosaženo převážně u pacientek během prvního měsíce užívání léků.

U tří pacientek byla léčba zcela bez odezvy. Nedošlo u nich ani k redukci počtu vložek, přičemž byla zaznamenána pouze signifikantně vyšší hodnota VLPP. Únik moči kvantitativně zůstal nadále beze změny.

Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byla celková únava a spavost během dne, u jedné pacientky insomnie a dále gastrointestinální potíže. Jedna pacientka udávala problém s rozostřeným vizem. U další pacientky jsme byli nuceni pro významné GIT potíže charakteru opakovaného zvracení a významných bolestí břicha léky bezodkladně vysadit. Potíže poté do 3 dnů zcela vymizely. Většina pacientek však byla schopna medikamenty tolerovat a po překonání počátečních obtíží si na léky zvykla. Ve srovnání s placebem kontrolovanými studiemi, kde prevalujícími nežádoucími účinky byla nevolnost, sucho v ústech, nespavost, únava a zácpa, byly naše výsledky srovnatelné. Stejně tak naše analýza prokázala, že se největší procento nežádoucích účinků objevilo během prvních deseti dnů léčby. Pouze jedna pacientka léčbu předčasně ukončila, nicméně zbývající pacientky, které si stěžovaly na počáteční nežádoucí účinky medikace, ji dokázaly tolerovat bez nutnosti redukce dávky a hodnotily vedlejší účinky jako mírné až středně významné.

Všechny pacientky, které praktikovaly rehabilitační cviky pánevního dna již před zahájením léčby pokračovaly v tréninku i během medikamentózní léčby.

Diskuze

Duloxetin je indikovaný pro ženy k léčbě středně závažné až závažné stresové inkontinence. Doporučená dávka je v terapeutické hladině 2 × 40 mg bez ohledu na příjem potravy. Momentálně ve všech placebem kontrolovaných studiích nebyla účinnost duloxetinu hodnocena déle jak 3 měsíce.

Naše pacientky byly zařazeny do studie zcela náhodně při verifikaci stresové inkontinence bez ohledu na

závažnost symptomů. U všech byla podána plná dávka 2×40 mg bez nutnosti redukce dávky.

U 60 % pacientek došlo ke zlepšení stavu a byly hodnoceny jako zlepšené až zcela vyléčené. Čtyři pacientky byly bez jakékoliv odezvy na medikaci. Dle studie Norton a spol. (11) je zajímavé, že redukce frekvence inkontinentních epizod o 40 % bylo dosaženo ve skupině pacientek užívajících placebo. Medián redukce frekvence inkontinentních epizod u pacientek s dávkou 40 mg duloxetinu pro die byl 59 % a medián redukce frekvence inkontinentních epizod u pacientek s dávkou 80 mg pro die byl 64 %. Nicméně v této studii nebyla zohledněna kvantita inkontinentní epizody. Navíc dle našich zkušeností nedokáží často ženy s absorpční vložkou přesně definovat okamžik drobného úniku moči, ale jasně identifikují až větší uniklou porci. Signifikantní ústup symptomatologie stresové inkontinence byl u většiny pacientek v této studii zaznamenán během prvního měsíce užívání Duloxetinu. Tyto výsledky jsou plně ve shodě s našimi nálezy. Duloxetin byl velmi dobře tolerován, přesto předčasně ukončilo léčbu z důvodu významných nežádoucích účinků 2–24 % pacientek (11, 12, 13). Pro porovnání u medikací na OAB (Oxybutinin, Tolterodin) se pohybuje procento předčasně vysazených v rozpětí 3–45 % (14, 15).

Otázkou je, proč některé ženy na duloxetin reagují a další jsou zcela bez odezvy? Zatím nejsme schopni stanovit jakýkoliv prediktivní faktor, který by dokázal stanovit, která pacientka bude z podávání Duloxetinu profitovat a prokáže dobrou klinickou odpověď na medikaci (12) a u které bude efekt minimální.

Víme, že Duloxetin významně zvyšuje kapacitu močového měchýře a aktivitu příčně pruhované svaloviny

zevního svěrače. Tyto účinky jsou umožněny cestou motorické eferentní a senzické aferentní dráhy (16). Dobrá klinická odpověď Duloxetinu tedy závisí na kvalitním nervovém zásobení příčně pruhovaného svěrače, jenž posléze dokáže vyvolat pozitivní uretro-vezikální gradient a je tedy spolehlivým kontinenčním mechanismem.

Závěr

Dle výsledků získaných naší studií, stejně jako dle výsledků placebem kontrolovaných studií na větších souborech pacientek je zřejmé, že Duloxetin by mohl být prvním široce užívaným medikamentem, cíleně určeným ke konzervativní léčbě stresové inkontinence. Je tedy primárně určen pacientkám, jež odmítají operační řešení, resp. nejsou schopny operačního řešení stresové inkontinence a dále pak pacientkám, které preferují konzervativní způsob léčby stresové inkontinence a nejsou schopny anebo ochotny podstoupit intenzivní rehabilitační cvičení svalstva pánevního dna. Schopnost Duloxetinu stimulovat pudendální motorické neurony a následně zvýšit tonus příčně pruhované svaloviny zevního svěrače prostřednictvím inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu je bezpečná a efektivní metoda u cílené skupiny žen se symptomy stresové inkontinence. Je otázkou dalších prospektivních studií postupně nalézt odpovídající prediktivní kritéria a podávat tak medikaci pouze pacientkám, které budou mít na tento způsob léčby pozitivní odpověď.

MUDr. Radovan Vrtal

Urologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: vrtalr@fnol.cz

Literatura

1. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004; 93: 324–330.
2. De Lancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713–1723.
3. Ulmsten U, Petros P. Surgery for female urinary incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 456–462.
4. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P et al. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996; 7: 81–86.
5. Ward K, Hilton P. Prospective multicentre randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *Br Med J* 2002; 325: 67–73.
6. Koelbl, Halaska M, Oestermann, Petri E. Burch colposuspension and TVT perioperative results of a prospective randomised trial in female genuine stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 32.
7. Valpas A, Kivella A, Penttinen J, Kauko M, Kujansuu E et al. One year preliminary results of a randomised clinical trial comparing TVT and laparoscopic mesh colposuspension. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 17–18.
8. Viktrup L. Female stress and urge incontinence in family Practice: insight into the lower urinary tract. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (9): 694–670.
9. Cammu H, Van Nylén M, Amy JJA. 10-year follow-up after Kegel pelvic floor muscle exercises for genuine stress incontinence. *BJU Int* 2000; 85 (6): 655–8.
10. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA et al. LY 248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8 (1): 23–33.
11. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 40–48.
12. Millard RJ, Moore K, Rensken R, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2003; 91: 311–318.
13. Dmochowski RR, Miklos JR, Bortin PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003; 170: 1259–1263.
14. Gleason DM, Susset J, White C, Munoz DR. Sand PK and the Ditropan XL Study Group. Evaluation of a new once – daily formulation of oxybutin for the treatment of urinary urge incontinence. *Urology* 1999; 54: 420–3.
15. Appell RA. Clinical Efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997; 50 (6A Suppl): 90–6.
16. Thor KB, Katofiasc MA. Effect 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* 1995; 274: 1014–24.
17. Martan A. Nové možnosti v medikamentózní léčbě stresové inkontinence moči u žen. *Česká Gykekol* 2004; 69 (6): 500–506.