

Νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες στην υπεραντανακλαστική κύστη

**Σαλβάνος Γεώργιος, Δαουάχερ Χουσάμ*,
Φωτονιάτας Ιωάννης
Μαιευτική Γυναικολογική, Ουρολογική Κλινική*
Γενικού Νοσοκομείου Άρτας**

Η κύρια επιλογή τις τελευταίες δεκαετίες στην υπεραντανακλαστική φαρμακευτική κύστη είναι οι ανταγωνιστές των μουςκαρινικών υποδοχέων. Ωστόσο αυτοί έχουν ενοχλητικές παρενέργειες με αποτέλεσμα την διακοπή της θεραπείας, από σημαντικό αριθμό ασθενών. Έτσι η ανάγκη εφαρμογής νέων τρόπων φαρμακευτικής θεραπείας είναι επιτακτική.

Η διέγερση των M3 μουςκαρινικών υποδοχέων από την ακετυλοχολίνη οδηγεί σε υδρόλυση της φωσφοινοσιτόλης, απελευθέρωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και μυική σύσπαση των λείων μυικών ινών της ουροδόχου κύστεως. Από τις πιο συνηθισμένες μορφές θεραπείας στην υπεραντανακλαστική κύστη είναι η λήψη υδροχλωρικής οξυβουτινίνης αμέσως αποδέσμευσης (IR), 15mg ημερησίως. Αυτή βελτιώνει τα συμπτώματα στο 50% τουλάχιστον των ασθενών, ενώ η συχνότητα των παρενεργειών κυμαίνεται από 12.5-68%¹. Τελευταία η χρήση της οξυβουτινίνης βραδείας αποδέσμευσης (XL), ελάττωσε την συχνότητα των παρενεργειών από 46.2 σε 24.5%². Αυτό οφείλεται όχι μόνο στο γεγονός ότι η συγκέντρωση του απελευθερούμενου φαρμάκου είναι σταθερή αλλά και στο ότι επειδή η απορρόφηση συμβαίνει κυρίως στο παχύ έντερο, ο σχηματισμός του μεταβολίτη N-desethyloxybutinin που είναι υπεύθυνος για την ξηροστομία ελαττώνεται³. Ο μεταβολίτης αυτός σχηματίζεται κυρίως στο ανώτερο γαστρεντερικό από την δράση του κυτοχρώματος P450. Η τολτεροδίνη είναι νεότερος ανταγωνιστής των μουςκαρινικών υποδοχέων και είναι το ίδιο αποτελεσματική με την οξυβουτινίνη IR, αλλά είναι καλύτερα καλύτερα ανεκτή αφού εμφανίζει 8 φορές μικρότερη ικανότητα δέσμευσης από τους μουςκαρινικούς υποδοχείς των σιελογόνων αδένων από αυτή⁴. Η τολτεροδίνη βραδείας αποδέσμευσης (LA) φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική και με λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με την τολτεροδίνη IR⁵. Σύγκριση όμως μεταξύ της οξυβουτινίνης XL και της τολτεροδίνης IR δείχνει πλεονέκτημα της πρώτης όσον αφορά την συμπτωματολογία και την μείωση των επεισοδίων ακράτειας, ενώ οι παρενέργειες είναι περίπου οι ίδιες⁶. Από τα υπόλοιπα αντιχολινεργικά το Trospium που είναι παράγωγο του τεταρτοταγούς αμμωνίου, έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την οξυβουτινίνη IR αλλά λιγότερες παρενέργειες⁷. Επίσης η προπιβερίνη που είναι παράγωγο του βενζυλικού οξέως, έχει μικτή δράση και σαν ανταγωνιστής ασβεστίου και σαν αντιμουςκαρινικό. Έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την οξυβουτινίνη IR και αλλά λιγότερες παρενέργειες⁸.

Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης των αντιχολινεργικών

Πολλές μελέτες έχουν γραφεί που αποδεικνύουν την επιτυχία της ενδοκυστεϊκής αντιχολινεργικής

θεραπείας στην υπεραντακλαστική κύστη. Ωστόσο οι περισσότεροι ασθενείς δεν συμφωνούν με αυτόν τον τρόπο θεραπείας εκτός από αυτούς που κάνουν ήδη διαλείποντα καθετηριασμό. Τουλάχιστον 10 φορές υψηλότερη δόση οξυβουτινίνης είναι ανεκτή σε σχέση με αυτή που χορηγείται από το στόμα. Συμπτωματική βελτίωση αναφέρεται στο 55-90% ενώ η συχνότητα των παρενεργειών κυμαίνεται από 25-55%⁹. Η διαδερμική χορήγηση μία ή δύο φορές εβδομαδιαία, προβάλλει σαν εναλλακτική λύση αφού αναφέρεται ότι έχει λιγότερες παρενέργειες και την ίδια αποτελεσματικότητα από την οξυβουτινίνη αμέσου αποδέσμευσης¹⁰. Άλλος τρόπος χορήγησης είναι με την μορφή αντλίας ουροδόχου κύστεως, όπου ένα μικρό ρεζερβουάρ που περιέχει την δραστική ουσία τοποθετείται στην ουροδόχο κύστη και μπορεί να αφαιρεθεί εύκολα με το εύκαμπο κυστεοσκόπιο και να αντικατασταθεί μετά από ένα μήνα¹¹.

Οι μελλοντικές κατευθύνσεις στα αντιχολινεργικά αφορούν την δημιουργία φαρμάκων εκλεκτικών για τον M3 υπότυπο των μουσκαρινικών υποδοχέων καθώς και την δημιουργία φαρμάκων εκλεκτικών για το όργανο, αφού M3 υποδοχείς υπάρχουν και στους σιελογόνους αδένες και σε άλλους ιστούς. Ηδη στις Ηνωμένες Πολιτείες βρίσκονται στην φάση III τέτοια φάρμακα και είναι η Darifenacin και Vamicamide¹².

Αδρενεργικοί μηχανισμοί

Διάφοροι τύποι α και β αδρενεργικών υποδοχέων έχουν βρεθεί στο ουροποιητικό. Χάλαση της ουροδόχου κύστεως προκαλείται από την ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι στην κύστη ο β3 είναι ο κυρίαρχος τύπος υποδοχέα¹³. Έτσι φάρμακα αγωνιστές των β3 υποδοχέων μπορεί να είναι χρήσιμα στην θεραπεία της υπεραντακλαστικής κύστης. Επίσης και οι α1D υποδοχείς φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο αφού όπως είναι γνωστό φάρμακα ανταγωνιστές τους που προκαλούν βελτίωση στο υποκυστικό κώλυμα που προκαλείται από την BPH, ταυτόχρονα βελτιώνουν τα ερεθιστικά συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή.

Πουρινεργικοί μηχανισμοί

Έχει προταθεί ότι σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπως απονεύρωση, υποκυστικό κώλυμα κ.α, παίζουν ρόλο στην μυική σύσπαση μη χολινεργικοί, μη αδρενεργικοί μηχανισμοί που προκαλούνται από αύξηση του ATP. Το ATP δρά σε δύο οικογένειες πουρινεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στις υποεπιθηλιακές κεντρομόλες νευρικές απολήξεις P2X και P2Ψ, για τους οποίους έχουν βρεθεί 7 και 8 υπότυποι αντίστοιχα¹⁴. Έτσι οι πουρινεργικοί μηχανισμοί είναι ένας άλλος πιθανός φαρμακευτικός στόχος για την θεραπεία της υπεραντακλαστικής κύστης και κυρίως αν κατασκευαστούν φάρμακα ειδικά για τον κάθε υπότυπο.

Πεπτίδια που βρίσκονται στις κεντρομόλες αισθητικές οδούς

Το ουροθήλιο δεν είναι απλά ένας φραγμός για τα ούρα αλλά αποτελεί έναν ενεργά μεταβολικό ιστό αφού εκρίνει διάφορες ουσίες όπως: VIP, Substance P, εγκεφαλίνες, οπιοειδή πεπτίδια, προσταγλαδίνες, ταχυκινίνες κ. α. Πολλά από αυτά περιέχονται και στις κεντρομόλες αισθητικές ίνες της ουροδόχου κύστεως κι εκκρίνονται από αυτές μετά από κάποιο βλαπτικό ερέθισμα συνεισφέροντας στην φλεγμονώδη αντίδραση προκαλώντας αγγειοδιαστολή, εξαγγείωση πλάσματος, αλλαγές στην δραστηριότητα των λείων μυικών ινών του εξωσπύρα, η δρώντας σαν νευρομεταβιβαστές. Έτσι ένας πιθανός φαρμακευτικός στόχος είναι η δημιουργία φαρμάκων που δρουν σαν ανταγωνιστές των υποδοχέων αυτών των πεπτιδίων¹⁵.

Φάρμακα με μυοχαλαρωτική δράση στην ουροδόχο κύστη

Η ιμπραμίνη είναι γνωστό ότι αυξάνει τις αντιστάσεις εξόδου και ελατώνει την συσταλτικότητα της ουροδόχου κύστεως. Όταν συνδυάζεται με τα αντιμουσκαρινικά εμφανίζει συνεργιστική δράση αλλά το μειονέκτημά της είναι οι παρενέργειες από το καρδιαγγειακό στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ουσίες που ανοίγουν τα ευαίσθητα στο ATP κανάλια των ιόντων του καλίου έχει βρεθεί ότι προκαλούν υπερπόλωση της κυταρικής μεμβράνης, ελάτωση της διαπερατότητας της για το ασβέστιο και καταστολή των δυναμικών ενέργειας. Τέτοιες ουσίες είναι η Cromakalim και η Pinacidil¹⁶.

Φάρμακα με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κλινικά αποδεκτές φαρμακοθεραπείες για την υπεραντακλαστική κύστη με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι κύριοι φαρμακευτικοί στόχοι είναι οι νευρομεταβιβαστές σεροτονίνη και γ-αμινοβουτυρικό (GABA)¹⁷. Όσον αφορά την σεροτονίνη πιστεύεται γενικά ότι οι σεροτονινεργικοί μηχανισμοί αυξάνουν την δράση του συμπαθητικού στην ουροδόχο κύστη. Η Duloxetine που είναι εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης έχει εγκριθεί από το FDA για την θεραπεία της υπεραντακλαστικής κύστεως¹⁷. Το GABA που είναι γνωστός ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής, έχει βρεθεί σε πειραματόζωα, ότι ουσίες που δρουν σαν αγωνιστές του GABA όπως η βακλοφαίνη και η Muscimol μπορεί να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά στην υπεραντακλαστική κύστη¹⁷. Σχετικά με τους αδρενεργικούς υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα παρ'όλη την συνεχιζόμενη έρευνα ο ρόλος τους στην ούρηση είναι ασαφής. Ίσως οι αναστολείς των α1 κεντρικών αδρενεργικών υποδοχέων να είναι πιθανός μελλοντικός στόχος αφού έχει βρεθεί ότι το γνωστό αντιυπερτασικό doxazosin, που είναι α1

αναστολέας, καταστέλλει τις αυτόματες συστολές του εξωστήρα μετά από υποσκληρίδιο έγχυση¹⁷.

Φάρμακα με δράση στις κεντρομόλες αισθητικές ίνες

Οι κεντρομόλες αισθητικές ίνες είναι δύο ειδών: 1) οι αδ εμμύελες ίνες που έχουν υποδοχείς τάσεως και 2) οι C αμμύελες ίνες που δεν συμμετέχουν υπό φυσιολογικές συνθήκες στην διαδικασία της ούρησης, αλλά ενεργοποιούνται μόνο σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως περιπτώσεις απονεύρωσης, φλεγμονής ή χρόνιου ερεθισμού. Στις προσαγωγές C ίνες βρίσκονται οι βανιλλοειδικοί υποδοχείς που είναι μη ειδικά κανάλια κατιόντων κυρίως Ca⁺⁺ και Na⁺ τα οποία ενεργοποιούνται από την θερμοκρασία και τα πρωτόνια, λειτουργούν δηλαδή σαν αισθητήρες επώδυνων ερεθισμάτων και οξύτητας in vivo¹⁸. Σ' αυτούς τους υποδοχείς δρούν οι ουσίες καψαϊσίνη και ρεσινιφερατοξίνη¹⁹. Αυτές αρχικά διεγείρουν τους υποδοχείς προκαλώντας εκπόλωση της κυταρικής μεμβράνης. Στην συνέχεια ακολουθεί μεγάλη ανερέθιστη περίοδος και τέλος επέρχεται ο θάνατος του νευρώνα από κυταρικό οίδημα που συμβαίνει λόγω της μαζικής εισόδου νατρίου και νερού και από την παρέμβαση των ιόντων ασβεστίου σε κριτικούς μεταβολικούς δρόμους του νευρώνα. Αν και δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών εν τούτοις έχει βρεθεί ότι προκαλούν αύξηση της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστεως, εγκράτεια η βελτίωση των συμπτωμάτων στην πλειοψηφία τους, ενώ η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι περίπου ένα έτος¹⁹. Οι ουσίες αυτές χορηγούνται σαν ενδοκυστική έκχυση, σε αλκοολούχο διάλυμα επειδή είναι λιποδιαλυτές το οποίο παραμένει στην κύστη για 30 λεπτά. Επειδή προκαλούν αρχικά έντονο πόνο και επίταση των ερεθιστικών συμπτωμάτων μερικοί τις χορηγούν υπό αναισθησία, η μετά από ενδοκυστική έκχυση λιδοκαΐνης.

Η τοξίνη του κλωστηριδίου της αλλαντίασης (*Botulinum toxin*) προκαλεί αναστολή της έκλυσης της ακετυλοχολίνης σε προσυναπτικό επίπεδο, ελαττώνει την μυική συσταλτικότητα και προκαλεί μυική ατροφία. Είναι γνωστό ότι προκαλεί αναστρέψιμη χημική σφιγκτηροτομή σε ασθενείς με δυσσυνέργεια, αλλά αναφέρεται ότι αν χορηγηθεί με μορφή ενδοκυστικών ενέσεων, προκαλεί αύξηση της χωρητικότητας, εγκράτεια κι ελάττωση των ενδοκυστικών πιέσεων²⁰. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες.

Η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να έχει κι εδώ θεραπευτική εφαρμογή²¹. Αναφέρεται η χορήγηση οπιοειδών πεπτιδίων με όχημα μεταφοράς (vector) ερπητοϊό τα οποία δρούν σαν ανασταλτικοί νευρομεταβιβαστές στις προσαγωγές ίνες. Επίσης περιγράφεται η χορήγηση του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη υποδοχέα για τα κανάλια του καλίου.

Η εμβιομηχανική και η μηχανική ιστών (tissue engineering) μπορούν επίσης να έχουν εφαρμογές.

Αναφέρεται η χορήγηση πολυδύναμων κυτάρων (stem cells) που πάρθηκαν από αδιαφοροποίητα μεσεγγυματικά κύτταρα των σκελετικών μυών τα οποία μπορούν αν διαφοροποιηθούν σε μυικές ίνες²². Αφού χορηγήθηκαν με την μορφή ενδοκυστικών ενέσεων είχαμε απόκατάσταση της λειτουργίας του εξωστήρα.

Συμπεραίνοντας διαπιστώνουμε ότι ο ρόλος των παραδοσιακών αντιχολινεργικών φαρμάκων τείνει να περιορισθεί. Οι μελλοντικές θεραπείες αφορούν φάρμακα που δρούν στις κεντρομόλες αισθητικές ίνες, στους νευρομεταβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος, στους β3 αδρενεργικούς υποδοχείς, στους αγωνιστές των ιόντων καλίου και στην γονιδιακή θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Yarker Y, Goa K, Fitton A. Oxybutinin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995;6:243
2. Anderson R, et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutinin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999;161:1809
3. Comer A, Coa K. Extended-release oxybutinin. *Drugs Aging* 2000;16:149
4. Wefer J, Truss M, Jonas U. Tolterodine: an overview. *World J Urol* 2001;19:312-318
5. Van Kerrebroeck, et al. *Urology* 2001;57:414
6. Apell R, et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutinin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:358
7. Hofner K, et al. Trospium chloride-an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. *World J Urol* 2001;19:336-343
8. Madersbacher H, Murtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;19:324-335
9. Palmer I, et al. Complications of intravesical oxybutinin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;157:638
10. Davila G.W, et al. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutinin treatment of patients with urge incontinence. *J Urol* 2001;166:140
11. Boone T.B, et al. Pharmacokinetic evaluation of intravesical oxybutinin : bolus and continuous delivery. *J Urol* 2001;165:252
12. Rosario DJ, Cutinha PE, Chapple CR: The effects of single-dose darifenacin on cystometric parameters and salivary flow in patients with urge incontinence secondary to detrusor instability. *Eur Urol* 1996;30:240
13. Yamaguchi O. B3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology* 2002;59(5),Suppl: 25-29

14. O'Reilly BA, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002;167(1):157-164
15. De Groat WC, et al. Basic neurophysiology and neuropharmacology. In: *Incontinence*. Edited by P. Abrams, S. Khoury and A. Wein. Plymouth, United Kingdom: Health Publication 1999;105-154
16. Andersson KE : Clinical pharmacology of potassium channel openers. *Pharmacol Toxicol* 1992;70:244
17. Andersson KE. Treatment of the overactive bladder: possible central nervous system drug targets. *Urology* 2002;70:244
18. Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Urology* 2002;59(5):51-60
19. Chancellor MB, De Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999;162(1):3-11
20. Smith GP, et al. Botulinum toxin A: physiologic and clinical effects on the lower urinary tract. *J Urol* 2001;165:249
21. Franks ME, et al. Inhibitory effects of pre-proenkephalin (PPE) gene therapy mediated by herpes simplex virus (HSV) vectors on bladder hyperactivity induced by intravesical capsaicin. *J Urol* 2001;165:249
22. Yokoyama T. Muscle-derived cell transplantation and differentiation into lower tract smooth muscle. *Urology* 2001;57(4):826-831