

Nowa era w farmakologicznym leczeniu pęcherza nadreaktywnego (OAB): mirabegron – selektywny agonista receptora β_3

The new era in the pharmacological treatment of overactive bladder (OAB): mirabegron – a new selective β_3 agonist

Tomasz Rechberger¹, Beata Kulik-Rechberger², Paweł Miotła¹, Andrzej Wróbel¹

¹ II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie, Polska

² Zakład Propedeutyki Pediatrii UM w Lublinie, Polska

Streszczenie

Nadreaktywność pęcherza moczowego definiowana jest przez ICS jako uczucie parcia na pęcherz, częstomoczu i nokturii z obecnością lub bez naglącego nietrzymania moczu przy nieobecności infekcji układu moczowego lub innego znanego czynnika sprawczego.

Zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych są szeroko rozpowszechnione, zwłaszcza wśród starzejących się populacji. Z badań epidemiologicznych wynika, że cierpi na nie 62% mężczyzn i 67% kobiet, a w populacji osób powyżej 60 roku życia – odpowiednio 81% i 79%. Jednak rzeczywista skala problemu nie jest dokładnie znana.

Zaburzenia dolnych dróg moczowych istotnie wpływają na komfort życia poprzez wpływ na funkcje społeczne, sen oraz zdrowie psychiczne. Przełomem w leczeniu tych zaburzeń, w tym OAB, było wprowadzenie do praktyki klinicznej w 1972 roku oksybutyniny, pierwszego leku antymuskarynowego.

W okresie ostatnich 20 lat do farmakoterapii OAB wprowadzono sześć nowych leków antymuskarynowych, a także toksynę botulinową przeznaczoną dla pacjentów opornych na leczenie cholinolitykami lub osób, które rezygnowały z terapii z powodu nasilonych objawów ubocznych wywoływanych przez te leki.

W 2013 roku nastąpił olbrzymi progres w farmakoterapii OAB dzięki pojawieniu się nowej opcji leczenia tej choroby, która umożliwia precyzyjne dostosowanie terapii do potrzeb pacjenta. Jest to możliwe dzięki mirabegronowi – nowemu, doustnemu agonistce receptorów β_3 -adrenergicznych. Lek ten poprzez stymulację receptorów adrenergicznych typu β_3 , aktywuje za pośrednictwem białka Gs cyklazę adenylową, czego wynikiem jest wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP z następczą aktywacją zależnej od cAMP kinazy białkowej A, która z kolei fosforyluje lekkie łańcuchy miozyny odpowiedzialne za hamowanie interakcji aktyny z miozyną zależnej od kompleksu wapń – kalmodulina. Ponadto wzrost cAMP powoduje redukcję stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie. W efekcie tych zmian dochodzi do istotnego wzrostu funkcjonalnej objętości pęcherza moczowego, co w konsekwencji pozwala na wydłużenie okresu pomiędzy mikcjami.

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin,
e-mail: rechberg@yaho.com

Otrzymano: 10.10.2013
Zaakceptowano do druku: 20.12.2013

Tomasz Rechberger et al. Nowa era w farmakologicznym leczeniu pęcherza nadreaktywnego (OAB): mirabegron – selektywny agonista receptora β_3 .

Działanie mirabegronu oceniano w trzech 12-tygodniowych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie 046, 047 oraz 074) na grupie pacjentów cierpiących na naglące nietrzymanie moczu, parcia i częstomocz. Na uwagę zasługuje fakt, że efektywność działania mirabegronu w III fazie klinicznej wykazano podczas całego, 12-miesięcznego okresu trwania badania.

Poznanie fizjologii pęcherza moczowego oraz procesów patofizjologicznych leżących u podstaw OAB doprowadziło do rozwoju nowych opcji terapeutycznych tej choroby.

Farmakoterapia OAB powinna być precyzyjnie dopasowana do potrzeb pacjenta. Nowe opcje leczenia farmakologicznego OAB zdecydowanie poszerzają możliwości terapeutyczne, co pozwala lekarzom wybrać optymalny schemat leczenia dla poszczególnego pacjenta.

Słowa kluczowe: **pęcherz nadreaktywny / mirabegron / leczenie farmakologiczne /**

Abstract

Overactive bladder is defined by ICS as urgency, frequency and nocturia, with or without urgency urinary incontinence in the absence of urinary tract infection, or other obvious causative pathology. Lower urinary tract symptoms (LUTS) are highly prevalent, especially in aging populations. Epidemiological studies reported LUTS in 62% of men and 67% of women, rising to 81% and 79%, respectively in adults over 60 years old. However, the actual burden of LUTS remains relatively unrecognized. LUTS, mainly due to considerable distress including almost all aspects of social functioning, impact on sleep and mental health, may significantly affect quality of life. Management of LUTS including OAB has undergone dramatic changes since 1972, when the first antimuscarinic drug – oxybutynin, was introduced into clinical practice. In the last two decades, six new antimuscarinic drugs entered OAB field and this was accompanied by introduction of botulinum toxin into clinical practice in patients resistant to or not compliant with antimuscarinics. Nowadays, it is recognized that OAB is progressive, age-related and non sex-specific condition with most patients experiencing a combination of storage, voiding and post-micturition symptoms. In 2013, the next step was taken, with new therapeutic options for OAB, enabling an even more patient-tailored approach. This was possible for both, male and female OAB sufferers with new class of oral β_3 adrenoreceptor agonist (mirabegron). This drug, by stimulation of β_3 -adrenoceptors, couples via Gs proteins to adenylyl cyclase, what results in an increase of intracellular cAMP levels and a subsequent activation of cAMP-dependent protein kinase A, which then phosphorylates myosin light chain kinase responsible for inhibition of calcium-calmodulin dependent interaction of myosin with actin. Moreover, the cAMP increase also leads to the reduction of cytoplasmic Ca^{2+} concentration by removal of calcium ions from cytoplasm. These both actions result in a significant increase in the storage bladder capacity and by this interval between micturitions is prolonged. Mirabegron was evaluated in three 12-week, double blind, randomized, placebo controlled, parallel-group, multicenter clinical trials in OAB patients with symptoms of urge urinary incontinence, urgency and frequency – study 046, 047 and 074. It should be pointed out that efficacy of mirabegron was maintained through the entire 12-month period in phase III long-term study.

Discoveries on the physiology of the normal bladder and on the pathophysiology underlying OAB have led to the development of new treatment options for OAB.

Pharmacological management of OAB should be tailored to patient's characteristics. New and recent options of pharmacological treatment have undoubtedly expanded treatment possibilities, what should allow physicians to select the optimal treatment for each patient.

Key words: **overactive bladder / mirabegron / pharmacological treatment /**

Starzenie się społeczeństw stawia nowe wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne w wielu dziedzinach medycyny. Badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że problemy czynnościowe związane z funkcjonowaniem pęcherza moczowego (parcia naglące, zwiększona częstość mikcji z lub bez nietrzymania moczu, nokturia) przy braku cech infekcji dróg moczowych dotyczą prawie 50 mln ludzi na świecie [1, 2].

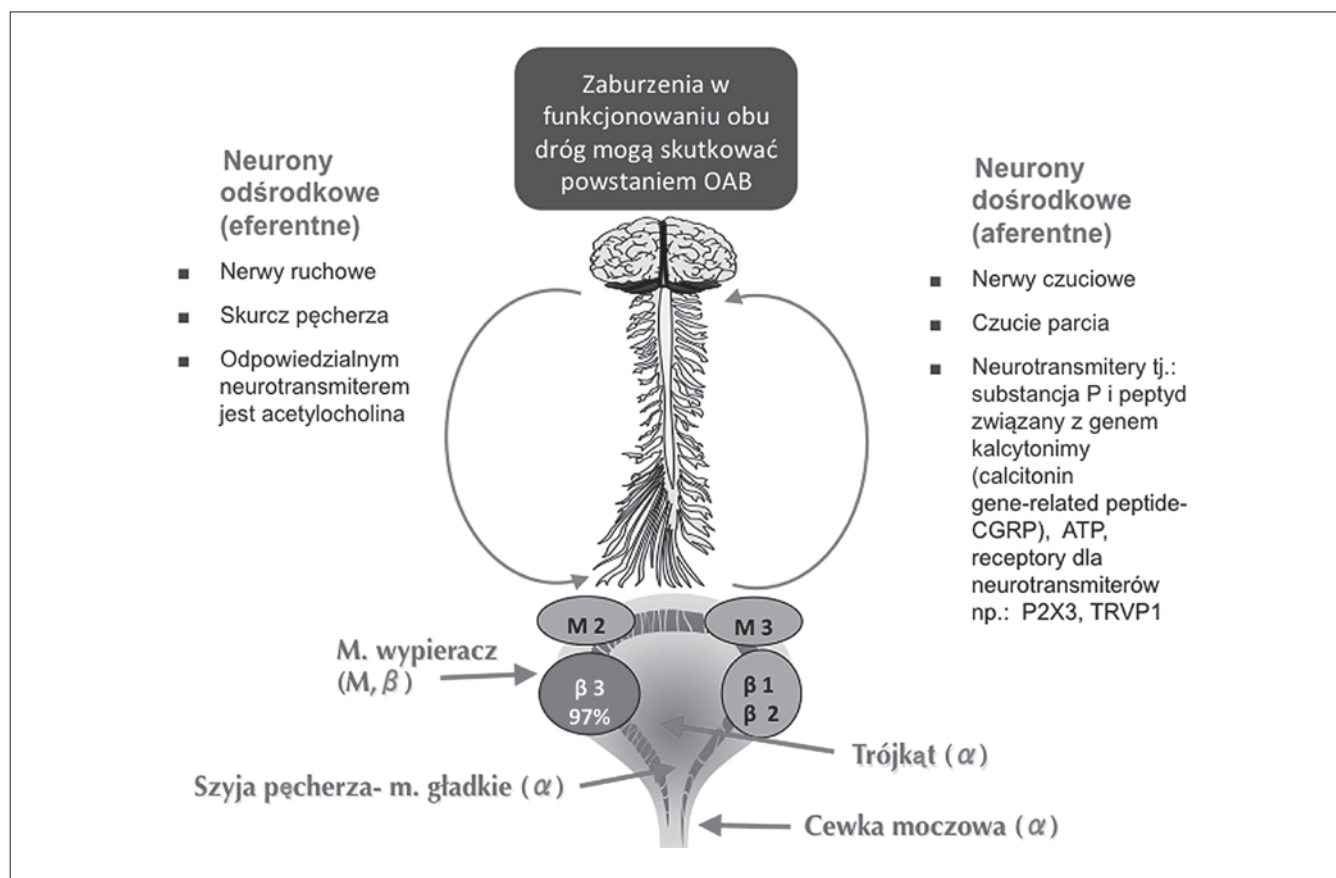
Objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms), obejmujące również objawy typowe dla OAB, wynikają zarówno z zaburzeń fazy gromadzenia jak też wydalania moczu [2].

Objawy te występują dość powszechnie u obu płci, a ich częstość narasta wraz z wiekiem. Z badań epidemiologicznych

jednoznacznie wynika, że problemy te dotyczą 62% mężczyzn i 67% kobiet i osiągają wartości 81% i 79% w populacji powyżej 60 roku życia [3]. Nie ma cienia wątpliwości, że LUTS powodują znaczne obniżenie jakości życia wpływając negatywnie praktycznie na wszystkie domeny decydujące o zdrowiu jednostki [4]. Począwszy od lat 70 ubiegłego stulecia, leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego (w postaci trudnych lub niemożliwych do opanowania naglących parć, częstomoczu dziennego, nokturii czy naglącego nietrzymania moczu) stało się znacznie bardziej efektywne. Wtedy to wprowadzono do użycia oksybutyninę, pierwszy nieselektywny lek antycholinergiczny, a po niej kolejne preparaty działające na receptory muskarynowe pęcherza moczowego – tabela I [5].

Tabela I. Charakterystyka leków antycholinergicznycy posiadających stopień rekomendacji IA.

Nazwa leku	Mechanizm działania	Selektywność	Czas półtrwania	Dawkowanie na 24h
Oksybutynina	Mieszane antycholinergiczne Miejscowo znieczulające Blokujące kanały wapnia	M_2, M_3	3-4 godz.	2,5-15 mg
Tolterodyna	Działa na wszystkie 5 typów receptorów muskarynowych	Nieselektywny	3-6 godz.	2-4 mg
Solifenacyna	Uroselektywność wobec pęcherza moczowego	M_2, M_3	52 godz.	5-10 mg
Darifenacyna	Ultraselektywność wobec receptorów M_3	M_3	12 godz.	10-15 mg
Fesoterodyna	Działa na wszystkie 5 typów receptorów muskarynowych	Nieselektywny	7 godz.	4-8 mg
Tropium	Działa na wszystkie 5 typów receptorów muskarynowych	Nieselektywny	20 godz.	20-40 mg



Rycina 1. Drogi dośrodkowe (czuciowe) i odśrodkowe (ruchowe) regulujące odruch mikcyjny. Przedstawiono receptory pęcherza moczowego wraz z ich lokalizacją (M-rec. muskarynowe M_2 i M_3 , α -receptory α_1 – adrenergiczne, β -receptory β_2 i β_3 – adrenergiczne).

Z czasem okazało się, że patofizjologia OAB jest wieloczynnikowa i obejmuje nieprawidłowości związane z funkcjonowaniem zarówno samego pęcherza moczowego (aktywna rola urothelium i mięśni gładkich wypieracza) jak i układu nerwowego [6]. Rycina 1.

Niezwykle ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu pęcherza moczowego odgrywiają receptory β_3 .

U ludzi, receptory β -adrenergiczne sklasyfikowane są w trzech grupach: β_1 , β_2 i β_3 . Postsynaptyczne receptory β_1 występują w mięśniu sercowym, w śliniankach, w przewodzie pokarmowym oraz płytkach krwi. Adrenoreceptory β_2 (które zazwyczaj są także receptorami postsynaptycznymi) występują w naczyniach krwionośnych, oskrzelach, mięśniach szkieletowych oraz komórkach tłuszczowych.

Tomasz Rechberger et al. Nowa era w farmakologicznym leczeniu pęcherza nadreaktywnego (OAB): mirabegron – selektywny agonista receptora β_3 .

Z kolei adrenoreceptory β_3 występują w komórkach tkanki tłuszczowej (tam zostały pierwotnie zidentyfikowane) oraz w mięśniówce gładkiej pęcherza moczowego. Receptory te promują relaksację wypieracza i tym samym zwiększają pojemność cystometryczną pęcherza moczowego [7, 8]. Na podstawie analizy mRNA wykazano, że w ludzkim pęcherzu moczowym 97% adrenoreceptorów należy do podtypu β_3 , a po około 1,5% do podtypów β_1 i β_2 [9]. Fizjologicznie, adrenoreceptory β_3 mediują wpływ endogennych katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny) w wielu tkankach, w tym w tkance tłuszczowej, gdzie odpowiadają za lipolizę i termogenezę oraz w mięśniówce gładkiej, gdzie odpowiadają za jej relaksację [10]. W pęcherzu moczowym ich pobudzenie rozluźnia mięśniówkę gładką wypieracza oraz moduluje jej aktywność [11,12]. Gen odpowiedzialny za ludzki β_3 adrenoreceptor zlokalizowany jest na chromosomie 8p11-8p12 [13]. Ma on swoje odmiany polimorficzne związane z zastąpieniem tryptofanu w pozycji 64 na argininę [14]. Polimorfizm ten wiązany z występowaniem objawów OAB [15]. Badania odnośnie ewentualnej hypofunkcji zmodyfikowanego receptora nie były jednoznaczne [16,17], dlatego też podjęto próbę wyjaśnienia, czy zmodyfikowany receptor może zmieniać zdolność łączenia poszczególnych ligandów i tym samym powodować zmniejszenie ich oddziaływania tkankowego. Przeprowadzono badania dotyczące izoprenaliny, noradrenaliny, YM 178-mirabegronu, FK4664, CGP 12177 (substancje testowane do potencjalnego wykorzystania w leczeniu objawów OAB), celem wyjaśnienia czy badany polimorfizm nie wpływa na zdolności łączenia się wymienionych agonistów z receptorem. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wniosek, że nawet u pacjentów, u których wyżej wymieniony polimorfizm występuje, efektywność selektywnych agonistów wpływających na wewnątrzkomórkowy poziom cAMP, odpowiedzialny za relaksację mięśniówki gładkiej, nie powinien być zmieniony [18].

Pęcherz nadreaktywny (OAB) to schorzenie o wieloczynnikowej etiologii i chociaż OAB i potwierdzona urodynamicznie nadreaktywność wypieracza to z całą pewnością nie są te same schorzenia, to w obu przypadkach postępowanie terapeutyczne jest podobne. Wynika ono z mechanizmów wywołujących objawy, w których istotną rolę odgrywają sygnały aferentne z urothelium [19, 20]. W obu przypadkach, dochodzi do zaburzeń związanych z wypełnianiem pęcherza moczowego, które generują wzmożoną aktywność aferentną. Rozciągnięcie ściany pęcherza aktywuje włókna A δ przekazujące informacje dotyczące wypełnienia pęcherza do ośrodkowego układu nerwowego [21]. Z kolei skurcz mięśnia wypieracza następuje w wyniku uwolnienia neurotransmiterów kurczących (acetylocholino i ATP) i dlatego opróżnianie pęcherza nie jest zaburzone poprzez agonistów receptora β_3 . O ile preparaty antymuskarynowe, poprzez blokowanie receptorów M2 i M3, hamują niezależne od woli skurcze wypieracza i mogą dawać zaburzenia mikcji, to stymulacja receptorów β_3 powoduje relaksację pęcherza podczas fazy gromadzenia moczu, bez zaburzeń mikcji [9, 22].

W roku 2013 na rynek, zarówno amerykański jak i europejski wprowadzono lek będący nowym selektywnym agonistą receptora β_3 - mirabegron. Aktualnie mirabegron (Betmiga) jest jedynym selektywnym agonistą receptora β_3 zarejestrowanym do leczenia objawów OAB. Lek ten wchłania się z przewodu pokarmowego osiągając maksymalnie stężenie w surowicy krwi po około 2. godzinach [23, 24]. Większość podanej dawki wydalana

jest z moczem w niezmienionej formie, około 1/3 wydalana jest z kałem [25]. Mirabegron jest substancją silnie lipofilną, a jego metabolizm wątrobowy odbywa się przy pomocy szlaku enzymatycznego cytochromu P450 (CYP 3a4 i CYP 2d6) [26, 27]. Półokres trwania substancji czynnej wynosi 23-25 godzin [21, 22].

Badania kliniczne mirabegronu (YM178) w leczeniu objawów OAB

Efektywność kliniczna mirabegronu została sprawdzona w trzech randomizowanych badaniach trzeciej fazy, do których zakwalifikowano pacjentów z objawami OAB [28, 29]. Pacjenci biorący udział w tych badaniach mieli typowe dla OAB objawy przez co najmniej 3 miesiące, co najmniej 8 mikcji w ciągu dnia i co najmniej 3 epizody parcia naglącego w ciągu 3 dni (informacje z dzienniczka mikcji). Zdecydowaną większość leczonych stanowiły kobiety (72%) a średnia ich wieku wynosiła 59 lat. Zrandomizowano 1329 pacjentów, którzy otrzymali placebo lub mirabegron w dawce 50 lub 100 mg 1 raz dziennie przez 12 tygodni [28]. Badano wpływ podanego leku na liczbę epizodów nietrzymania moczu oraz liczbę mikcji w ciągu 24 godzin. Po upływie 12 tygodni zarówno dawka 50 jak i 100 mg dawała istotną statystycznie redukcję epizodów nietrzymania moczu oraz zmniejszenie liczby mikcji w stosunku do placebo. Zwiększyła się również średnia objętość mikcji. W drugim badaniu, obejmującym 1978 pacjentów dołączono 4. ramię badawcze, w którym pacjenci otrzymywali tolterodynę w dawce 4 mg [30]. Podobnie jak w badaniu poprzednim mirabegron powodował istotną statystycznie poprawę, zarówno w ilości epizodów nietrzymania moczu jak też liczbie mikcji na 24 godziny. W kolejnej próbie klinicznej badano wpływ mirabegronu w dawce 25 i 50 mg na objawy OAB i tutaj również stwierdzono, że obie dawki redukowały zarówno epizody nietrzymania moczu jak też częstość mikcji [29]. Wszystkie wspomniane powyżej badania obejmowały 12-tygodniowy okres leczenia aktywną substancją. W analizie przygotowanej przez Nittiego i wsp. przeprowadzono zbiorczą ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia z użyciem mirabegronu w oparciu o wyniki trzech badań klinicznych III fazy, w których okres obserwacji wynosił 12 tygodni [31]. W zależności od protokołu badania pacjenci zażywali 25, 50 lub 100 mg mirabegronu, 4 mg tolterodyny o przedłużonym działaniu lub placebo. Jako główny punkt końcowy oceny skuteczności terapii zdefiniowano zmianę liczby epizodów mikcji oraz nietrzymania moczu w ciągu 24-godzinnej obserwacji przed rozpoczęciem aktywnej fazy leczenia w porównaniu do wizyty kończącej badanie. Dodatkowymi punktami końcowymi były zmiany w liczbie parć naglących/24 godz. oraz średniej objętości oddawanego moczu. Stopień subiektywnej satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia mierzono wykorzystując skalę TS-VAS (*Treatment Satisfaction Visual Analogue Scale*). We wszystkich analizowanych badaniach jednoznacznie wykazano skuteczność leczenia mirabegronem w dawce 50 i 100 mg zażywanej raz dziennie w porównaniu z placebo oraz istotną statystycznie poprawę w zakresie nadreaktywności pęcherza moczowego po terapii z użyciem mirabegronu w odniesieniu do wymienionych wcześniej głównych i dodatkowych punktów końcowych. Poziom bezpieczeństwa leczenia był monitorowany poprzez regularnie przeprowadzane badania laboratoryjne, wykonywanie EKG, pomiar parametrów życiowych, mierzenie objętości zalegającego moczu po mikcji oraz raportowanie działań niepożądanych.

Tabela II. Ocena skuteczności 50 mg mirabegronu vs. placebo w oparciu o wybrane punkty końcowe terapii [w oparciu o- 28, 30, 32]

Badany punkt końcowy		Nitti i wsp.		Khular i wsp.	
		placebo	mirabegron 50 mg/dobę	placebo	mirabegron 50 mg/dobę
Epizody nietrzymania moczu (NM)/dobę	Liczba pacjentów	291	293	325	312
	Średnia liczba NM przed leczeniem	2.67	2.83	3.03	2.77
	Zmniejszenie liczby NM po leczeniu	-1.17	-1.57	-1.13	-1.47
	Istotność statystyczna <i>p</i>		0.003		0.026
Ilość mikcji/dobę	Liczba pacjentów	480	473	433	425
	Średnia liczba mikcji przed leczeniem	11.71	11.65	11.51	11.80
	Zmniejszenie liczby mikcji po leczeniu	-1.34	-1.93	-1.05	-1.66
	Istotność statystyczna <i>p</i>		<0.001		0.001
Średnia objętość mikcji (ml)	Liczba pacjentów	480	472	433	424
	Średnia objętość mikcji przed leczeniem	156.7	161.1	157.5	156.3
	Zwiększenie objętości mikcji po leczeniu	12.3	24.2	7.0	18.2
	Istotność statystyczna <i>p</i>		<0.001		0.001

W oparciu o wyniki analizowanych badań stwierdzono, że mirabegron cechuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa terapeutycznego, przy niskim odsetku działań niepożądanych. Częstość występowania suchości jamy ustnej lub zaparcie była niższa niż w grupie placebo. Uzyskane dane pozwoliły stwierdzić, że mirabegron jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym w terapii nadreaktywności pęcherza moczowego – Tabela II.

Należy pamiętać również, że mirabegron posiada wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną (ang. *intrinsic sympathomimetic activity*-ISA), która polega na możliwości niewielkiego agonistycznego wpływu na receptory β_1 i β_2 . Receptory β_1 znajdują się głównie w sercu. Ich stymulacja prowadzi do zwiększenia siły skurczów serca i jego rytmu oraz nasila przewodnictwo (dodatnie działanie dromotropowe). Dodatkowo pobudzenie tych receptorów może powodować także aktywację lipazy lipoproteinowej. Standardowo siła działania wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej jest oceniana przez porównanie z izoprenalina, która jest referencyjnym lekiem o wyłącznym działaniu sympatykomimetycznym. Wszystkie leki posiadające ISA rozszerzają naczynia krwionośne zmniejszając tym samym opór obwodowy, co odgrywa kluczową rolę w zmniejszeniu obciążenia następczego lewej komory w stanie niewydolności krążenia. Posiadają także korzystny wpływ metaboliczny na profil lipidowy, zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, co może być dodatkowym benefitem ich zastosowania, szczególnie u pacjentów w starszym wieku [33].

Reasumując należy jednoznacznie podkreślić, że wprowadzony w tym roku nowy selektywny agonista receptora β_3 stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną dla pacjentów cierpiących z powodu OAB, szczególnie że jest on praktycznie pozbawiony uciążliwych objawów ubocznych jakie towarzyszą stosowaniu preparatów antycholinergicznym.

Oświadczenie autorów

1. Tomasz Rechberger – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa - autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Beata Kulik-Rechberger – przygotowanie manuskryptu, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
3. Paweł Miotła – współautor tekstu pracy, przygotowanie tabel, korekta i aktualizacja literatury.
4. Andrzej Wróbel – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu, weryfikacja literatury.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy

Piśmiennictwo

1. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, [et al.]. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int.* 2009, 103, 12-23.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, [et al.]. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003, 63, (1), 37-49.
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, [et al.]. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006, 50 (6), 1306-1314.
4. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, [et al.]. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int.* 2008, 101 (11), 1388-1395.

Tomasz Rechberger et al. *Nowa era w farmakologicznym leczeniu pęcherza nadreaktywnego (OAB): mirabegron – selektywny agonista receptora β_3 .*

KOMUNIKAT

5. Andersson KE. Antimuscarinics mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*. 2011, 59 (3), 377-386.
6. Nowakowski Ł, Kulik-Rechberger B, Wróbel A, Rechberger T. Overactive bladder - a new insight into the pathogenesis of its idiopathic form. *Ginekol Pol*. 2012, 83 (1), 844-848.
7. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, [et al.]. Functional and molecular biological evidence for a possible beta3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol*. 1999, 126 (3), 819-825.
8. Fujimura T, Tamura K, Tsutsumi T, [et al.]. Expression and possible functional role of the beta3-adrenoceptor in human and rat detrusor muscle. *J Urol*. 1999, 161 n(2), 680-685.
9. Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol*. 2003, 170 (9), 649-653.
10. Rozec B, Gauthier C. beta3-Adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther*. 2006, 111 (3), 652-673.
11. Michel MC, Vrydag W. Alpha-1, alpha-2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*. 2006, 147 (2), 88-119.
12. Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R, [et al.]. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2008, 377 (4-6), 473-481.
13. Emorine LJ, Marullo S, Briden-Sutren M-M, [et al.]. Molecular characterization of the human beta3-adrenergic receptor. *Science*. 1989, 245 (4922), 1118-1121.
14. Clement K, Vaisse C, Manning BS, [et al.]. Genetic variation in the beta3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *New Engl J Med*. 1995, 333 (6), 352-354.
15. Honda K, Nomiya M, Shishido K, [et al.]. Mutation of β_3 -adrenoceptor gene: a genetic marker for overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2006, 25, 652-658.
16. Kimura K, Sasaki N, Asano A, [et al.]. Mutated human beta3-adrenergic receptor (Trp64Arg) lowers the response to beta3-adrenergic agonists in transfected 3T3-L1 preadipocytes. *Horm Metab Res*. 2000, 32 (3), 91-96.
17. Candelore MR, Deng L, Tota LM, [et al.]. Pharmacological characterization of a recently described human β_3 -adrenergic receptor mutant. *Endocrinol*. 1996, 137 (6), 2641-2638.
18. Vrydag W, Alewijnse AE, Michel MC. Do gene polymorphisms alone or in combination affect the function of human beta3-adrenoceptors? *Br J Pharmacol*. 2009, 156 (1), 127-134.
19. Andersson KE. LUTS treatment: future treatment options. *NeuroUrol Urodyn*. 2007, 26 (6), 934-947.
20. Cerruto MA, Asimakopoulos AD, Artibani W, [et al.]. Insight into new potential targets for the treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Urol Int*. 2012, 89 (1), 1-8.
21. Iggo A. Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. *J Physiol*. 1955, 128 (3), 593-607.
22. Kumar V, Templeman L, Chapple CR, [et al.]. Recent developments in the management of detrusor overactivity. *Curr Opin Urol*. 2003, 13 (4), 285-291.
23. Eltink C, Lee J, Schaddelee M, [et al.]. Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012, 50, 838-850.
24. Krauwinkel W, van Dijk J, Schaddelee M et al. Pharmacokinetic properties of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist: results from two phase I, randomized, multiple-dose studies in healthy young and elderly men and women. *Clin Ther*. 2012, 34 (10), 2144-2160.
25. Takusagawa S, van Lier JJ, Suzuki K, [et al.]. Absorption, metabolism and excretion of [(14)C] mirabegron (YM178), a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist, after oral administration to healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2012, 40 (4), 815-824.
26. Takusagawa S, Yajima K, Miyashita A, [et al.]. Identification of human cytochrome P450 isoforms and esterases involved in the metabolism of mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist. *Xenobiotica*. 2012, 42 (10), 957-967.
27. Takusagawa S, Miyashita A, Iwatsubo T, Usui T. In vitro inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes by mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist. *Xenobiotica*. 2012, 42 (12), 1187-1196.
28. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, [et al.]. Results of a randomized Phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013, 189, 1388-1395.
29. Van Kerrebroeck P, Barkin Z, Castro-Diaz D, [et al.]. Randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy and safety of mirabegron 25 mg and 50 mg once daily in overactive bladder (OAB). 42nd Annual Meeting of the International Continence Society, Beijing, China, October 15-19, 2012.
30. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, [et al.]. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013, 63, 283-295.
31. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, [et al.]. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013, 67, 619-632.
32. Andersson KE. New developments in the management of overactive bladder: focus on mirabegron and onabotulinumtoxinA. *Ther Clin Risk Manag*. 2013, 9, 161-170.
33. Jaillon P. Relevance of intrinsic sympathomimetic activity for beta blockers. *Am J Cardiol*. 1990, 66, 21-23.

International Society of Ultrasound
in Obstetrics & GynecologyEuropean Association
of Perinatal MedicineUltrasound Section of Polish
Society of GynecologyInternational Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - ISUOG
European Association of Perinatal Medicine

oraz

Sekcja USG PTG

zapraszają
w dniach 9-10.05.2014

„MATERNAL - FETAL HEMODYNAMICS”

(prezentacja przypadków „live”, tłumaczenie simultaniczne)

Wykładowcy:

Członkowie ISUOG z całej Europy

Kierownik Kursu:

MARIUSZ DUBIEL (ISUOG - Polska)
MAREK PIETRZYGA (ISUOG - Polska)

Miejsce obrad: Toruń

Zgłoszenia:

www.regomed.pl
tel. 663 064 000Uczestnicy Kursu otrzymają certyfikat uczestnictwa
International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - ISUOG

oraz

30 punktów edukacyjnych USG PTG

