

# Місце дулоксетину в консервативній терапії стресового нетримання сечі у жінок та чоловіків

В.І. Горовий<sup>1</sup>, В.Є. Литвинець<sup>2</sup>, О.Ю. Гурженко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті йдеться про історію впровадження дулоксетину в медичну практику, механізми дії та застосування його при консервативному лікуванні стресового нетримання сечі у жінок та чоловіків. Наведена сучасна будова зовнішнього пошмугованого сфінктера сечівника у жінок та чоловіків, на який направлена дія дулоксетину з підвищенням тонуусу цього сфінктера.

Дулоксетин рекомендований Міжнародним товариством з утримання сечі для початкового лікування жінок із стресовим нетриманням сечі, але препарат дозволяє лише покращити утримання сечі жінками та якість їхнього життя з наявністю побічних ефектів. Дулоксетин у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна дозволяє досягти кращих результатів, ніж при використанні окремо дулоксетину та вправ для зміцнення м'язів тазового дна. Нудота є найбільш частим побічним ефектом при застосуванні дулоксетину. Автори продемонстрували результати власних досліджень застосування дулоксетину, а також підсумували показання для застосування дулоксетину у жінок із стресовим нетриманням сечі. Найкращі результати були отримані при використанні дулоксетину у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна та електростимуляцією сфінктерного апарату сечівника.

Дулоксетин для лікування чоловіків із стресовим нетриманням сечі після радикальної простатектомії перебуває у стадії клінічного тестування. Актуальним дослідженням є визначення ефективності дулоксетину при лікуванні стресового нетримання сечі у чоловіків після відкритих простатектомій з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

**Ключові слова:** дулоксетин, механізм дії, стресове нетримання сечі у жінок та чоловіків.

## Place of duloxetine in conservative treatment women and men with stress urinary incontinence

V.I. Gorovyi, V.E. Lytvynets, O.Yu. Gurzhenko

History of introduction of duloxetine in medical practice, mechanism of action and using of duloxetine in conservative treatment women and men with stress urinary incontinence are shown. Modern structure of external urethral sphincter in women and men was shown with increasing of sphincter tone under duloxetine influence.

Duloxetine recommended by International Continent Society for initial treatment women with stress urinary incontinence but this drug gives only improvement of urine continence and quality of life with side effects. Duloxetine with connection with pelvic floor muscle training gives better results than using separately duloxetine and pelvic floor muscle training. Nausea is the most frequency side symptom after using duloxetine. Results of own investigations were shown and indications for using duloxetine in women with stress urinary incontinence were summed up.

The most positive results were obtained after combination of duloxetine with pelvic floor muscle training and electrostimulation of urethral sphincter. Duloxetine for treatment men with stress urinary incontinence after radical prostatectomy is only clinical tested.

Estimation of efficacy of duloxetine in treatment men with stress urinary incontinence after open prostatectomy due to benign prostatic hyperplasia is needed.

**Keywords:** duloxetine, mechanism of action, stress urinary incontinence in women and men.

## Место дулоксетина в консервативной терапии стрессового недержания мочи у женщин и мужчин

В.И. Горовой, В.Е. Литвинец, Е.Ю. Гурженко

В статье речь идет об истории внедрения дулоксетина в медицинскую практику, механизме действия и использования его при консервативном лечении стрессового недержания мочи у женщин и мужчин. Описано современное строение наружного поперечно-полосатого сфинктера мочеиспускательного канала у женщин и мужчин, на который направлено воздействие дулоксетина с повышением тонуусу этого сфинктера.

Дулоксетин рекомендован Международным обществом по удержанию мочи для первичного лечения женщин со стрессовым недержанием мочи, но препарат позволяет лишь улучшить удержание мочи женщинами и качество их жизни с наличием побочных эффектов. Дулоксетин в сочетании с упражнениями для укрепления мышц тазового дна позволяет получить лучшие результаты, чем при использовании отдельно дулоксетина и упражнений для укрепления мышц тазового дна. Тошнота является наиболее частым побочным эффектом при использовании дулоксетина.

Авторы представили результаты собственных исследований использования дулоксетина, а также суммировали показания для использования дулоксетина у женщин со стрессовым недержанием мочи. Лучшие результаты были получены при использовании дулоксетина в сочетании с упражнениями для укрепления мышц тазового дна и электростимуляцией сфинктерного аппарата мочеиспускательного канала. Дулоксетин для лечения мужчин со стрессовым недержанием мочи после радикальной простатэктомии находится в стадии клинического тестирования. Актуальным исследованием является определение эффективности дулоксетина в лечении стрессового недержания мочи у мужчин после открытых простатэктомий в связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

**Ключевые слова:** дулоксетин, механизм действия, стрессовое недержание мочи у женщин и мужчин.

Під нетриманням сечі (incontinençia, інконтиненція) розуміють мимовільне, неконтрольоване вольовими зусиллями та не пов'язане з бажанням пацієнтки (пацієнта) виділення сечі. За даними літератури, нетримання сечі зустрічається у кожної 3–4-ї жінки після 40 років [8–12, 17, 22, 30, 36, 49, 51]. Нетримання сечі не загрожує життю жінки, але створює соціальні, гігієнічні, сексуальні, медичні та психологічні проблеми і значно знижує якість життя.

У 2010 р. Міжнародна урогінекологічна асоціація (IUGA) та Міжнародне товариство з утримання сечі (ICS) опублікували оновлену термінологію та класифікацію дисфункцій нижніх сечових шляхів та пролапсів тазових органів у жінок [29]. Згідно з визначенням IUGA та ICS, нетримання сечі – скарга на будь-яку мимовільну втрату (у попередніх звітах ICS – мимовільне виділення) сечі. Отже, нетримання сечі є симптоматичним діагнозом. Із всіх видів нетримання сечі у

жінок на стресову інконтиненцію припадає близько 50–80% випадків [9–12].

**Стресове нетримання сечі (СНС)** – скарга на мимовільну втрату сечі при фізичному напруженні, чханні чи кашлю. Для уникнення плутанини із психологічним стресом (на деяких мовах) IUGA та ICS рекомендують також вживати термін «нетримання сечі при фізичній активності». Під стресом розуміють підвищення внутрішньочеревного тиску (при фізичному напруженні, чханні чи кашлю, швидкій ході, бігу та ін.), який призводить до підвищення внутрішньоміхурового тиску (позаяк сечовий міхур розташований у черевній порожнині). Останній починає підвищувати внутрішньоуретральний тиск, що проявляється втратою (виділенням) сечі у жінки. Прикро, що у доповідях на конференціях та у статтях вітчизняні професори-урологи та гінекологи використовують визначення ICS щодо нетримання сечі 1976 року: «Нетримання сечі – мимовільне виділення сечі, що виявлено візуально, і є соціальною та гігієнічною проблемою». У шостому звіті ICS (1988) дало визначення СНС як симптом, ознака та стан [49, 51]. Ці визначення були незначно змінені та представлені IUGA та ICS у 2010 р. (таблиця) [29].

Із термінологією, класифікацією, епідеміологією, діагностикою та лікуванням різних видів нетримання сечі у жінок згідно з останніми рекомендаціями IUGA, ICS, ICI (Міжнародна консультація з нетримання сечі), IUGA та EAU (Європейська асоціація урологів), ви можете ознайомитись у навчальному посібнику з нетримання сечі у жінок [9]. Остання міжнародна консультація ICI відбулась у Токіо у 2016 р., а в 2017 р. вийшло нове двотомне 6-е видання ICI «Incontinence» під егідою ICS [30]. ICI представила алгоритм початкового та спеціалізованого лікування основних видів нетримання сечі у жінок – стресового, імперативного та змішаного. На початковому етапі лікування СНС із медикаментозних препаратів рекомендований лише один – дулоксетин (ступінь рекомендації В) (рис. 1).

Дулоксетин був синтезований у 1986 р. в лабораторії компанії «Eli Lilly» (США) співробітниками Robertson D., Wong D. та Krushinski J., а патент на препарат компанія отримала у 1990 р. (рис. 2). У 2001 р. компанія «Eli Lilly» подала заявку на новий препарат, але лише у 2004 р. FDA (Food Drug Administration, США) зареєструвала дулоксетин (Сymbalta) для лікування депресивних та тривожних станів, діабетичної периферійної нейропатії та нейропатичного болю, фіброміалгії та міофасціальних больових синдромів. Препарат Сymbalta був зареєстрований і в Європі European Medicines Agency у тому самому році. Ефект дулоксетину був обумовлений вибірковою інгібуванням зворотного нейронального захоплення серотоніну та норадреналіну в синапсах центральної нервової системи, що спричиняє накопичення нейромедіаторів у синаптичній щілині та подовження їхньої дії на постсинаптичні рецепторні ділянки (рис. 3).

Продажі Сymbalta у 2012 р. становили 5 млрд доларів, у 2013–2014 рр. серед усіх призначень антидепресантів дулоксетин найчастіше призначали пацієнтам із депресією. У 2017 р. дулоксетин був на 46-у місці за обсягами продажу препаратів у США – було виписано 6 млн рецептів на дулоксетин.

У дослідженнях на тваринах було виявлено, що дулоксетин підвищує тону́с позмугованого сфінктера сечівника у фазу наповнення сечового міхура. Проведені багатоцентрові, рандомі-

зовані, подвійносліпі, плацебоконтрольовані дослідження дулоксетину при лікуванні жінок із СНС у Північній та Південній Америці, Європі, Африці та Австралії (більш ніж у 5700 жінок) засвідчили, що половина жінок відзначали зниження частоти епізодів нетримання сечі на 50–58%; 56–74% жінок при застосуванні дулоксетину зафіксували покращення якості життя; 6–10% почали повністю утримувати сечу через 12 тиж від початку лікування дулоксетином [8, 22, 30, 35, 38, 51, 59].

У 2004 р. дулоксетин був зареєстрований European Medicines Agency у багатьох країнах Європи для лікування стресового нетримання сечі у жінок від помірного до важкого ступеня, у тому числі і в деяких пострадянських (Латвія, Литва) під назвою Yentreve («Eli Lilly»). FDA не зареєструвала у США препарат для лікування стресового нетримання сечі у жінок через високий ризик спроби суїциду. У 2013 р. Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості Великобританії (NICE – National Institute for Healthcare and Clinical Excellence) не рекомендував використовувати дулоксетин в якості першої лінії консервативної терапії СНС (через побічні ефекти), а лише у випадках, коли жінки хочуть уникнути хірургічного втручання, або ж на період підготовки до операції.

Дулоксетин – збалансований інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в синаптичній щілині, сприяє посиленню скорочень зовнішнього позмугованого сфінктера сечівника (рабдосфінктера) та утримання сечі у разі підвищення внутрішньочеревного тиску. Механізм дії препарату наступний. Наповнення та виділення сечі із сечового міхура контролюється центральною та периферійною нервовими системами. Парасимпатичні нервові волокна та зовнішні нерви проводять сигнали для скорочення детрузора та виділення сечі із сечового міхура, тоді як симпатичні гіпогастральні та соматичні соромітні нервові волокна проводять сигнали для розслаблення детрузора, посилення тону́су рабдосфінктера та накопичення сечі у сечовому міхурі (рис. 4).

В останні роки встановлена роль нейротрансмітерів у центральному контролі нижніх сечових шляхів. В ядрі Онуфа, розташованому у вентральних рогах крижового відділу спинного мозку, кінцеві гілки нервових трактів із вищих центрів центральної нервової системи знаходяться в синапсах із соромітними мотонейронами. Глутамат є ключовим нейротрансмітером низхідних нейрогенних шляхів у фазі наповнення сечового міхура. Його ефекти на активність гіпогастрального та соромітного нервів модулюються нейротрансмітерами серотоніном та/чи норадреналіном. Останні нейротрансмітери сприяють ефектам глутамату в ядрі Онуфа через соромітні моторні волокна по звільненню ацетилхоліну, який діє на нікотинові рецептори в нейроефекторних з'єднаннях позмугованого зовнішнього сфінктера сечівника (рабдосфінктера), що веде до скорочення (підвищеного тону́су) цього м'яза. У фазі сечовипускання серотонін та норадреналін швидко інактивуються шляхом їхнього зворотного захоплення термінальними нервовими закінченнями в нейромоторних синапсах ядра Онуфа. При цьому сигнали глутамату інактивуються, що спричиняє розслаблення зовнішнього сфінктера сечівника.

Дулоксетин блокує нейрональний механізм зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в синаптичній щілині. У результаті цього продовжується підвищена концентрація серотоніну та норадреналіну в синапсі та посилення

**Визначення стресового нетримання сечі у жінок за даними IUGA та ICS (2010) [29]**

Вид нетримання сечі	Симптом	Ознака	Стан (уродинамічне спостереження)
Стресове нетримання сечі	Скарга на мимовільну втрату сечі при фізичному напруженні, чханні чи кашлю	Спостереження мимовільного виділення сечі із сечівника при фізичному напруженні, чханні чи кашлю	Мимовільне виділення сечі при цистометрії наповнення, яке пов'язане з підвищенням внутрішньоміхурового тиску за відсутності скорочень детрузора



Рис. 1. Початкове обстеження та лікування жінок із нетриманням сечі [9, 30]

активності постсинаптичного мотонейрона до зовнішнього сфінктера сечівника у фазу наповнення сечового міхура, але не під час сечовипускання (рис. 5).

Сучасними дослідженнями [5, 7–10, 12, 17, 30, 49, 51, 52] встановлено, що сфінктерний апарат сечівника (посмугований сфінктер сечівника) у жінок складається із сфінктера сечівника (рабдосфінктер, який розташований у середній частині сечівника) та двох м'язів (уретровагінального сфінктера та компресора сечівника), які походять із м'язів тазового дна (рис. 6, 7). Рабдосфінктер сечівника у жінок отримує іннервацію від статевого (соромітного) нерва, а уретровагінальний сфінктер та компресор сечівника – від інших сакральних нервів (див. рис. 4). Дія дулоксетину направлена саме на рабдосфінктер сечівника, а вправи для зміцнення м'язів тазового дна (вправи за Кегелем) – на м'язи тазового дна та сфінктерний апарат сечівника.

Norton P.A. та співавтори (2002) провели дослідження щодо лікування дулоксетином у 553 жінок із стресовим нетриманням сечі віком від 18 до 65 років: 138 жінок приймали плацебо, 138 жінок – 20 мг препарату на добу, 137 жінок – 40 мг на добу, 140 жінок – 80 мг на добу протягом 12 тиж [44]. Автори оцінювали результати лікування за щоденником сечовипускань, анкетами PGII (Patient Global Impression of Improvement) та I-QoL (Incontinence Quality of Life).

Дослідники виявили, що половина жінок, які приймали дулоксетин у дозі 80 мг на добу, мали зменшення частоти епізодів нетримання сечі більше 64% порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ) та 67% жінок відзначили покращення якості життя більш ніж на 50% при порівнянні з плацебо ( $p < 0,01$ ). Побічні ефекти фіксували у 5% жінок, які приймали плацебо; у 9% жінок, які застосовували препарат у дозі 20 мг на добу; у 12% жінок, які приймали препарат у дозі 40 мг на добу; у 15% жінок, які приймали препарат у дозі 80 мг на добу. Нудота була найбільш частим побічним симптомом.

Dmochowski R.R. та співавтори (2003) [21] провели дослідження застосування дулоксетину у 683 жінок із стресовим нетриманням сечі із Північної Америки віком від 22 до 84 років: 339 жінок приймали плацебо, 344 жінки – дулоксетин 40 мг двічі на добу протягом 12 тиж. Автори оцінювали результати лікування за щоденником сечовипускань з урахуванням

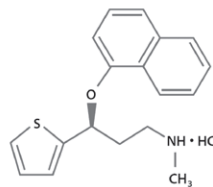


Рис. 2. Молекулярна структура дулоксетину (C18H19NO.S.HCl) [44]

IEF (Incontinence Episode Frequency) та анкетною I-QoL. Вони відзначили зменшення IEF при застосуванні дулоксетину порівняно з плацебо (50% проти 27%;  $p < 0,001$ ) та значне покращення якості життя (11,0 проти 6,8;  $p < 0,001$ ). Побічні ефекти фіксували у 4% жінок, які приймали плацебо, а також у 24% жінок, які застосовували дулоксетин ( $p < 0,001$ ). Нудота була найбільш частим побічним симптомом, через який 6,4% жінок відмовились від лікування.

Millard R.J. та співавтори (2004) [41] провели дослідження дулоксетину у 458 жінок із стресовим нетриманням сечі віком від 27 до 79 років із Аргентини, Австрії, Бразилії,

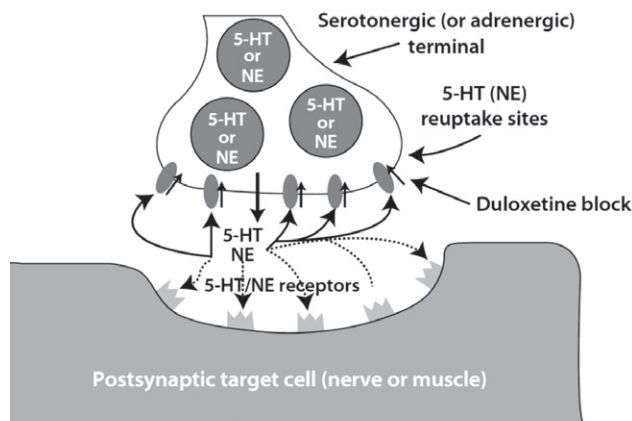
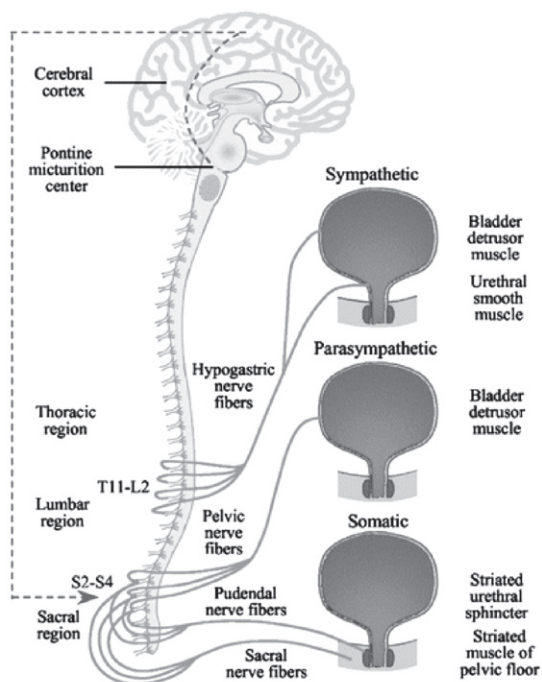


Рис. 3. Механізм дії дулоксетину [44]

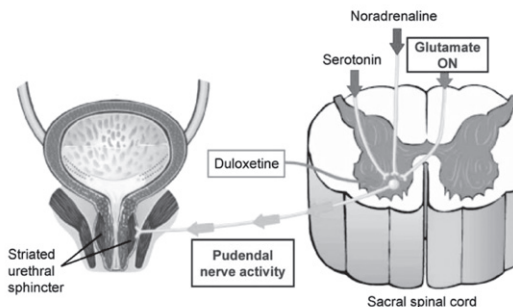


**Рис. 4. Іннервація сечового міхура, рабдосфінктера сечівника та м'язів тазового дна у жінок [12]**

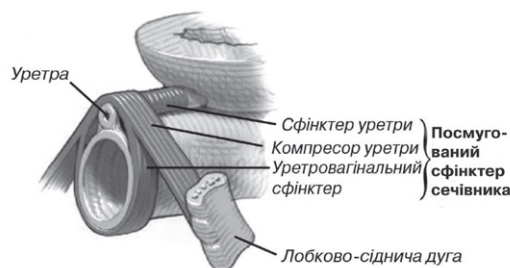
Фінляндії, Польщі, Південної Африки та Іспанії. Із них 227 жінок приймали дулоксетин 40 мг двічі на добу, 231 жінка – плацебо протягом 12 тиж. Автори відзначили зменшення IEF при застосуванні дулоксетину порівняно з плацебо (54% проти 40%;  $p=0,05$ ) та покращення якості життя за анкетой I-QoL (10,3 проти 6,4;  $p<0,001$ ). Побічні ефекти фіксували у 1,7% жінок, які приймали плацебо; а також у 17,2% жінок, які приймали дулоксетин ( $p<0,001$ ). Нудота була найбільш частим побічним симптомом, через який 3,1% жінок відмовились від лікування дулоксетином.

Van Kerrebroeck P. та співавтори (2004) [55] провели дослідження дулоксетину у 46 центрах Європи та Канади із залученням 494 жінок (стресове та змішане нетримання сечі з переважанням стресового компонента) віком 24–83 роки, у яких IEF був 7 та більше, нормальна кількість сечовипускань вдень і вночі, ємність сечового міхура більше 400 мл, позитивні кашльовий і прокладковий тести. Медіана IEF при застосуванні дулоксетину зменшилась на 50% проти 29% при вживанні плацебо ( $p=0,002$ ). Якість життя за анкетой I-QoL була також достовірно кращою через 4, 8, та 12 тиж від початку лікування дулоксетином. Відмова від лікування дулоксетином через побічні ефекти відзначена у 22% хворих, які приймали дулоксетин, проти 5% хворих, які приймали плацебо. Нудота була найбільш частим побічним симптомом, через який 5,3% жінок відмовились від лікування.

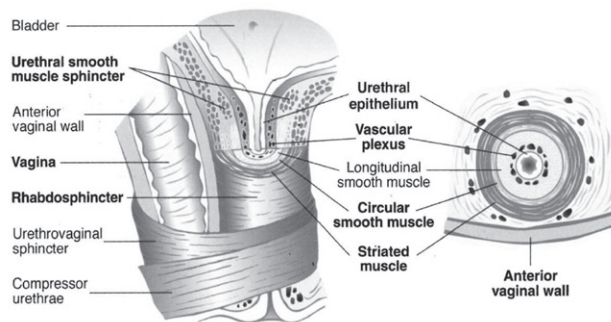
Ghoniem G.M. та співавтори (2005) [27] провели дослідження дулоксетину у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна (PFMT) у 17 центрах Нідерландів, Великої Британії та США із залученням 201 жінки віком від 18 до 75 років (жінки мали більше 2 епізодів нетримання сечі на добу). Із них 52 жінки приймали 80 мг дулоксетину на добу та виконували PFMT із спеціалістом за спеціальною програмою, 50 жінок виконували лише PFMT, 52 жінки – приймали лише дулоксетин 80 мг на добу, без лікування дулоксетином та PFMT було 47 жінок. Автори продемонстрували достовірне покращення результатів лікування окремо дулоксетином та PFMT по відношенню до хворих, яким не проводили лікування; при поєднанні дулоксетину із PFMT результати були



**Рис. 5. Механізм дії дулоксетину на посмугований сфінктер сечівника (рабросфінктер) у жінок [43]**



**Рис. 6. Будова посмугованого сфінктера сечівника у жінок [5, 9]**



**Рис. 7. Будова сечівника та посмугованого сфінктера у жінок [12]**

кращими, ніж при лікуванні окремо дулоксетином та PFMT.

Magiappan P. та співавтори (2007) [37] представили огляд статей щодо лікування дулоксетином жінок, які страждали на СНС. Автори включили 9 досліджень, які нараховували 3063 жінок, у цих дослідженнях дулоксетин порівнювали із плацебо, тривалість лікування становила 3–36 тиж. Зменшення IEF відзначено у майже 50% жінок після лікування; якість життя за анкетой I-QoL була достовірно кращою у жінок, які приймали дулоксетин ( $p<0,00001$ ). Проте у кожній восьмій жінки, яка приймала дулоксетин, відзначали побічні ефекти (у більшості випадків фіксували нудоту), які змушували жінок припинити лікування (17% проти 4% у плацебо).

Weinstein D. та співавтори (2006) [54] провели дослідження дулоксетину на 2960 жінках різних рас: жінок азіатського походження було 2321, афро-американок – 271, іспанського походження – 368. Ефективність препарату та побічні ефекти відзначено у жінок усіх рас.

Тривалому лікуванню дулоксетином (40 мг двічі на добу) була присвячена стаття Vupur R.C. та співавторів (2008) [16].

Автори виділили когорту А (1424 пацієнтки), жінки якої отримували дулоксетин до 30 міс, та когорту В (2758 пацієнток), жінки якої отримували дулоксетин до 72 тиж. У когорті А через рік лише 42,5% жінок продовжили лікування, в обох когортах відзначено достовірне покращення результатів лікування за показниками IEF та PGII.

Цікавим було питання стосовно того, наскільки ефективно дулоксетин впливає на сфінктерний апарат сечівника у жінок похилого віку. Viktrup L. та Yalcin I. (2007) [57], Van Leeuwen J.H.S. та співавтори (2008) [56] дослідили ефективність дулоксетину у жінок похилого віку (після 65 років) із стресовим нетриманням сечі і також виявили його ефективність по відношенню до плацебо, хоча цей ефект був меншим, ніж у молодших жінок.

Ефективність дулоксетину була показана при лікуванні жінок із гіперактивним сечовим міхуром [31, 35, 47]. Науковці проводять дослідження нового антидепресанту (venlafaxine) [23] для лікування СНС у жінок з метою уникнення побічних ефектів внаслідок застосування дулоксетину.

Ми також маємо досвід застосування препарату Yentreve (дулоксетин) фірм «Eli Lilly» та «Boehringer Ingelheim» у комплексному лікуванні жінок із СНС (дослідження проводили у 2005–2006 роках) [1–4]. Жінки (добровольці) знайомились із інструкцією для застосування препарату та надавали письмову згоду щодо вживання згідно з міжнародними принципами Гельсінської декларації. Згідно з інструкцією для застосування, препарат не призначали жінкам, які молодші за 18 років; за наявності захворювань нирок та печінки, а також психічних захворювань. Через сторонні ефекти при застосуванні 40 мг препарату двічі на добу (у 10–30% жінок за даними літератури) була застосована доза 20 мг двічі на добу для зниження та уникнення можливих побічних ефектів.

Для зміцнення м'язів тазового дна та зовнішнього поштованого сфінктера сечівника використовували вправи за Кегелем. Хворі зі змішаною та імперативною інконтиненцією (кількість сечовипускань більше 8 за день та 2 за ніч, імперативне нетримання сечі), а також із пролапсом тазових органів виключались із дослідження. Для виключення гіперактивності детрузора виконували цистометрію наповнення за допомогою уродинамічної системи Gynecare MoniToq (Johnson and Johnson, США).

Для оцінювання ефективності комплексного лікування жінок із СНС при застосуванні дулоксетину використовували анкету (опитувальник) ICIQ-SF до та після лікування із визначенням у балах індексу ICIQ, а також одноденний прокладковий тест. У І групу увійшли 10 хворих віком від 35 до 68 років (середній вік – 56,5±3,86 року), які перебували на амбулаторному лікуванні та отримували двотижневий курс лікування дулоксетином (20 мг двічі на добу) у поєднанні з вправами для зміцнення м'язів тазового дна. До другої групи включені 12 хворих віком від 34 до 59 років (середній вік – 51,6±2,68 року), які перебували на стаціонарному лікуванні в урологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні з травня 2005 р. до серпня 2006 р., отримували двотижневий курс лікування дулоксетином (20 мг двічі на добу) у поєднанні з вправами для зміцнення м'язів тазового дна та ендуретральною електростимуляцією шийки сечового міхура апаратом «Інтрадон». Одуженням вважали випадки повного утримання сечі жінками після лікування, які були підтверджені одноденним прокладковим тестом.

У хворих І групи не відзначено жодного випадку одужання, але покращення стану (якості життя) за анкетною ICIQ-SF було статистично достовірним, за одноденним прокладковим тестом – ні. Серед хворих ІІ групи 6 (50%) пацієнток виписались із відділення з повним утриманням сечі, що було підтверджено одноденним прокладковим тестом та кашльовою пробою. Ще у 6 хворих відзначили значне покращення утримання сечі

(ефект більше, ніж на 50%). Результати лікування у хворих ІІ групи були статистично достовірними як за опитувальником ICIQ – SF, так і одноденним прокладковим тестом.

Було зроблено висновок, що використання дулоксетину у поєднанні з електростимуляцією шийки сечового міхура та вправами для зміцнення м'язів тазового дна покращує результати лікування жінок із СНС, а тому за відсутності протипоказань до електростимуляції таке поєднане лікування потрібно застосовувати з метою покращення якості життя пацієнток, уникнення хірургічного втручання та відбору хворих для операції.

Із реєстрацією дулоксетину в Європі у 2004 р. для лікування жінок із стресовим нетриманням сечі на нього поклалися великі сподівання щодо зміни хірургічного способу лікування у бік консервативної терапії. Це було обумовлено значним відсотком (до 10–20%) рецидивів після залобкових слінгових операцій (операція TVT), а також інтра- та післяопераційних ускладнень (пошкодження сечового міхура, уретри, гематоми залобкового простору, ерозія піхви та ін.).

На жаль, консервативна терапія стресового нетримання сечі дулоксетином не стала провідним методом лікування цієї патології через відсутність одужання жінок та значний відсоток побічних ефектів. Крім цього, у 2001 р. у практику урологів та гінекологів був впроваджений трансобтураторний слінг (операція TVT-O), який дозволив значно зменшити відсоток інтра- та післяопераційних ускладнень. Середньоуретральні синтетичні слінги або субуретральні петльові пластики (операції TVT та TVT-O) стали стандартним та ефективним методом лікування жінок із стресовим нетриманням сечі. Середньоуретральні слінги дозволяють усунути це захворювання у більшості жінок (90–95%) із безрецидивним перебігом захворювання протягом 10–17 років у 75–85% оперованих [9, 17, 22, 30, 36, 49, 51].

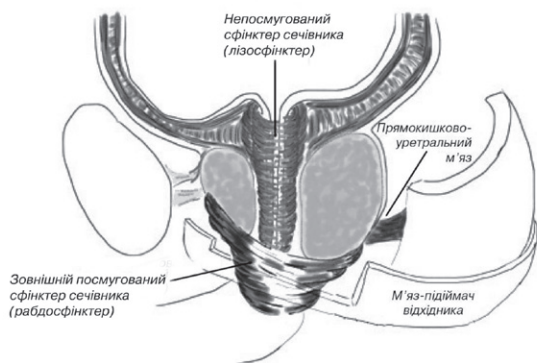
Кожна жінка прагне раз і назавжди позбутись нетримання сечі, а тому, зазвичай, вибирає хірургічне малоінвазивне втручання (операцію TVT-O чи TVT). Потрібно врахувати і кошти на тривале лікування дулоксетином, яке не гарантує одужання. З «молодими» (для цього захворювання) жінками (30–40 років) потрібно проводити бесіди стосовно встановлення стороннього тіла (субуретральної поліпропіленової стрічки), яка вимагатиме кесарева розтину при майбутніх пологах та має хоч і не великий (1–5%) відсоток можливої ерозії піхви через статеві стосунки. Саме «молодими» жінкам із стресовим нетриманням сечі доцільно спробувати консервативну терапію із застосуванням дулоксетину та вправ для зміцнення м'язів тазового дна при початковому зверненні до спеціаліста, як і рекомендує ICI (2017) (див. рис. 1).

Європейська асоціація урологів (EAU, 2020) [22] визначила місце дулоксетину в консервативному лікуванні СНС у жінок:

- застосування дулоксетину 40 мг двічі на день покращує стан жінок із СНС;
- дулоксетин спричинює значні побічні ефекти з боку травного тракту та центральної нервової системи, які призводять до відміни препарату, але ці ефекти зустрічаються у перші тижні лікування (рівень доказовості 1a);
- необхідно пропонувати дулоксетин пацієнткам із СНС, коли хірургічне втручання не показане;
- через високий ризик побічних ефектів дулоксетин необхідно призначати та відміняти шляхом титрування дози (ступінь рекомендацій – сильний).

На підставі даних літератури та власного досвіду вважається доцільним використовувати дулоксетин у жінок із стресовим нетриманням сечі у наступних випадках:

- якщо жінка відмовляється від операції або ж має протипоказання до хірургічного втручання;
- жінки, які чекають операції та мають тяжкий ступінь стресового нетримання сечі – для покращення стану на період очікування;
- жінки, які хочуть народжувати природним шляхом, позаяк слінгова операція вимагатиме кесарева розтину;



**Рис. 8. Будова зовнішнього посмугованого сфінктера сечівника (рабдосфінктера) у чоловіків у співвідношенні із простатою та м'язами тазового дна [6]**

- початкове лікування жінок із СНС, які не отримували до цього будь-якої терапії (бажано поєднати із вправами для зміцнення м'язів тазового дна);
- якщо жінка бажає лише покращити якість свого життя;
- якщо у жінки є протипоказання до встановлення субуретральної поліпропіленової стрічки (стороннього тіла), а саме: декомпенсований інсулінозалежний цукровий діабет, імуносупресія тощо.

Міжнародна консультація з нетримання сечі (ICI, 2017) [30] та Європейська асоціація урологів (EAU, 2020) не включила дулоксетин в алгоритм початкового лікування стресового нетримання сечі у чоловіків після радикальної простатектомії та трансуретральної хірургії простати (резекція, енуклеація, вапоризація гіперплазованих вузлів простати), позаяк препарат зареєстрований в Європі для лікування СНС лише у жінок [22]. Але наукові дослідження із застосування дулоксетину для лікування післяпростатектомічного СНС у чоловіків були проведені, позаяк будова посмугованого сфінктера сечівника (рабдосфінктера) у жінок та чоловіків подібна, як і механізм дії дулоксетину на нього (рис. 8–10).

Schlenker В. та співавтори (2006) [45] провели оцінювання ефективності дулоксетину у 20 пацієнтів: у 15 осіб після радикальної простатектомії, у 5 хворих після радикальної цистектомії з ортотопічним сечовим міхуром. Кожний хворий відзначав як мінімум 3 тиж нетримання сечі (до застосування дулоксетину), незважаючи на виконання вправ для зміцнення м'язів тазового дна, та приймав дулоксетин 40 мг двічі на день у середньому 9,4 тиж (коливання від 1 до 35 тиж). Після застосування

дулоксетину кількість прокладок у хворих зменшилася з 8,0 до 4,2 ( $p < 0,001$ ), 7 хворих використовували лише 1 прокладку за день. Більшість пацієнтів відзначили незначні побічні ефекти (втому, сухість у роті, нудоту), які проходили через короткий період часу; 6 хворих відзначили значні побічні ефекти (безсоння, втому), а тому припинили лікування. Автори зробили висновок про ефективність застосування дулоксетину у чоловіків із стресовим нетриманням сечі після простатектомії.

Zahariou А. та співавтори (2006) [58] провели оцінювання ефективності дулоксетину у 18 пацієнтів після радикальної простатектомії (через 12 міс після її виконання) за допомогою уродинамічних досліджень до та через 3 міс після лікування дулоксетином. Ефективність дулоксетину автори оцінювали за прокладковим тестом. Сфінктерна функція сечівника була оцінена за допомогою абдомінального тиску підтікання сечі (ALPP), максимального тиску закриття сечівника (MUCP) та ретроградного тиску підтікання сечі (RLPP). До лікування середній ALPP становив 52,1 см вод. ст., середній MUCP – 52,5 см вод. ст., середній RLPP – 43,1 см вод. ст. Через 3 міс ці показники були наступними: ALPP – 59,1 см вод. ст., MUCP – 67,3 см вод. ст., RLPP – 45,1 см вод. ст. Після застосування дулоксетину автори виявили статистично незначне збільшення показника MUCP, але помітне зменшення втрати сечі за прокладковим тестом. Було зроблено висновок, що застосування дулоксетину при лікуванні післяпростатектомічного СНС не може бути окремою лікувальною опцією.

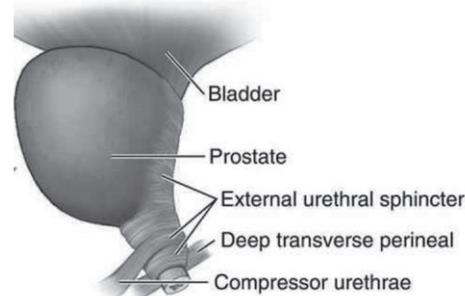
Filosato M.T. та співавтори (2007) [24] провели оцінювання ефективності дулоксетину у 112 хворих на СНС одразу після простатектомії (після видалення уретральних дренажів) протягом 16 тиж. Перша половина групи (група А) отримувала дулоксетин у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна, друга (група В) – лише вправи для зміцнення м'язів тазового дна. Ефективність лікування у обох групах хворих автори оцінювали за показниками IEF, опитувальником якості життя та щоденником сечовипускань. За цими показниками результати лікування хворих групи А статистично були кращими порівняно з групою В. Побічні ефекти у групі А зафіксовані у 15,2% хворих, із 112 пацієнтів лікування закінчили 102. Автори зробили висновок, що застосування дулоксетину у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна може бути опцією при лікуванні післяпростатектомічного СНС.

Fink K.G. та співавтори (2008) провели оцінку ефективності дулоксетину у 56 хворих на СНС: у 49 після радикальної простатектомії та 7 – після трансуретральної резекції простати [25]. Усі пацієнти отримали до застосування дулоксетину вправи для зміцнення м'язів тазового дна. Дулоксетин



**Рис. 9. Будова зовнішнього посмугованого сфінктера сечівника (рабдосфінктера) у чоловіків на поперечному розрізі (рівень лобково-простатичних зв'язок) у співвідношенні з оточуючими структурами тазового дна [6, 53]**

Примітки: РВ – лобкова кістка, U – просвіт сечівника.



**Рис. 10. Будова зовнішнього посмугованого сфінктера сечівника (рабдосфінктера) у чоловіків у співвідношенні із простатою та м'язами тазового дна [53]**

призначали по 40 мг двічі на день, ефективність препарату оцінювали за кількістю денних прокладок. Середня кількість прокладок зменшилася з 3,3 до 1,5 за день, 14 хворих перестали застосовувати прокладки, 18 – лише одну за день. Більшість хворих мали незначні побічні ефекти при застосуванні дулоксетину, 13 – помірні, 9 – значні. Автори зробили висновок, що дулоксетин у пацієнтів із післяпростатектомічним СНС потрібно застосовувати у разі відсутності ефекту від вправ для зміцнення м'язів тазового дна.

Setta A.C. та співавтори (2011) [46] провели оцінювання ефективності дулоксетину у пацієнтів із СНС через 1 рік після радикальної простатектомії з метою виключення звичного утримання сечі (одужання) після операції. Для цього 68 хворих із СНС після радикальної простатектомії приймали протягом 9 міс дулоксетин у дозі 30 або 60 мг на день (середня тривалість лікування – 5,56 міс). Результат лікування оцінювали за середньою кількістю денних прокладок та анкетною ICIQ-SF. Автори відзначили статистичне покращення стану пацієнтів: кількість денних прокладок зменшилася з 2 до 1 ( $p < 0,001$ ), а індекс (бал) ICIQ-SF – з 13 до 9 ( $p < 0,001$ ). Із 68 хворих 32 (47%) відзначили побічні ефекти, 17 (25%) осіб припинили лікування через побічні ефекти. Автори зробили висновок, що застосування дулоксетину у хворих на СНС після радикальної простатектомії є лікувальною опцією та альтернативою іншим методам консервативної терапії.

Alan C. та співавтори (2014) із Турції провели оцінку ефективності дулоксетину у хворих після радикальної простатектомії одразу після видалення уретрального катетера [13]. Вони розподілили хворих на дві групи:

- група А – 28 пацієнтів приймали дулоксетин у дозі 60 мг 1 раз на день у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна;
- група В – 30 пацієнтів виконували лише вправи для зміцнення м'язів тазового дна.

Період лікування хворих становив 12 міс (огляд хворих проводили кожні 3 міс), результат лікування оцінювали за кількістю щоденних прокладок, одноденним прокладковим тестом та анкетною ICIQ-SF.

*Критерії виключення хворих із дослідження:*

- індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>,
- центральна та периферійна нейропатія,
- цукровий діабет,
- променева терапія таза в анамнезі,
- стриктура сечівника в анамнезі,
- наявність неврологічних хвороб,

- наявність нетримання сечі до операції,
- використання дулоксетину перед операцією.

Жодний із пацієнтів не припиняв застосування дулоксетину. Зафіксовано низку побічних ефектів від застосування дулоксетину: втота виявлена у 6 хворих із 28, сухість у роті – у 5, нудота – у 2. Автори статистично довели, що застосування дулоксетину у поєднанні з вправами для зміцнення м'язів тазового дна покращує утримання сечі у хворих у перші 6 міс лікування щодо хворих, які виконували лише вправи для зміцнення м'язів тазового дна. Alan C. та співавтори (2014) [13] зробили висновок, що дулоксетин прискорює утримання сечі (одужання) пацієнтами після радикальної простатектомії.

Kotecha P. та співавтори (2020) [33] провели огляд 140 абстрактів та 8 доповідей стосовно ефективності застосування дулоксетину при лікуванні СНС у хворих після радикальної простатектомії (348 хворих). Більшість пацієнтів мали СНС від незначного до помірного ступеня. Автори встановили, що через побічні ефекти від лікування відмовились 38% хворих, сухість у роті відзначили 58% пацієнтів. Але застосування дулоксетину покращило утримання сечі хворими на 61% за кількістю використаних щоденних прокладок, на 68% – за одноденним прокладковим тестом протягом короткого (1–9 міс) періоду спостереження. Загалом покращення стану щодо утримання сечі хворими коливалось від низького до помірного, застосування дулоксетину прискорювало утримання сечі пацієнтами після радикальної простатектомії.

Європейська асоціація урологів (EAU, 2020) [22] визначила ефективність застосування дулоксетину при лікуванні СНС у хворих після радикальної простатектомії: дулоксетин один чи в комбінації із консервативним лікуванням прискорює утримання сечі, але не покращує показник утримання сечі пацієнтами після операцій на простаті зі значними, хоч і часто тимчасовими, побічними ефектами (рівень доказовості 1b).

У зарубіжній літературі відсутні відомості щодо застосування дулоксетину у хворих на СНС після відкритих простатектомій (черезміхурової та залобкової), позаяк останні втручання у деяких країнах (США, Велика Британія, Австралія та ін.) виконують лише у 1–3% хворих на доброякісну гіперплазію простати [17].

В інших країнах (Швеція, Франція, Італія, Ізраїль) відсоток відкритих простатектомій у структурі хірургічних втручань на простаті становить 12–40% [50]. А тому актуальним дослідженням є визначення ефективності дулоксетину при лікуванні СНС у хворих після відкритих простатектомій з приводу доброякісної гіперплазії простати.

#### Відомості про авторів

**Горовий Віктор Іванович** – КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», 29018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 46. *E-mail: gorovijvictor1@gmail.com*

**Литвинець Владислава Євгенівна** – Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. *E-mail: vlytvynets@ifnmu.edu.ua*

**Гурженко Олена Юрївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. *E-mail: 7espoir@rambler.ru*

#### Information about the author

**Gorovyi Viktor I.** – Vinnytsia Regional Clinical Hospital. E. Pirogov Vinnytsia Regional Council, 29018, Vinnytsia, 46 Pirogova Str. *E-mail: gorovijvictor1@gmail.com*

**Lytvynets Vladyslava E.** – Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, Ivano-Frankivsk, 2 Halyska Str. *E-mail: vlytvynets@ifnmu.edu.ua*

**Gurzenko Olena Yu.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str. *E-mail: 7espoir@rambler.ru*

#### Сведения об авторах

**Горовой Виктор Иванович** – КНП «Винницкая областная клиническая больница им. М.И. Пирогова Винницкого областного совета», 29018, г. Винница, ул. Пирогова, 46. *E-mail: gorovijvictor1@gmail.com*

**Литвинець Владислава Евгеньевна** – Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, г. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. *E-mail: vlytvynets@ifnmu.edu.ua*

**Гурженко Елена Юрьевна** – Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: 7espoir@rambler.ru*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Горовий В.І., Головенко В.П., Жук С.І. та ін. Шляхи підвищення ефективності лікування жінок із стресовим нетриманням сечі // Урологія. – 2006. – № 2. – С. 40–49.
- Горовий В.І., Жук С.І., Головенко В.П., Кулаковская О.В. Использование препарата "Yentreve" (дулоксетин) в комплексном лечении женщин со стрессовым недержанием мочи // Здоровье женщины. – 2006. – № 4 (28). – С. 234–235.
- Горовий В.І., Головенко В.П., Жук С.І. та ін. Застосування препарату Yentreve (дулоксетин) у комплексному лікуванні жінок із стресовим нетриманням сечі // Тези доповідей 5-го Українсько-Польського симпозиуму урологів. – Львів, 2007. – С. 66–67.
- Горовий В.І., Жук С.І., Головенко В.П. та ін. Перший досвід застосування препарату Yentreve (дулоксетин) у комплексному лікуванні жінок із стресовим нетриманням сечі // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11 (2/1) – С. 675–677.
- Горовий В.І., Яцини О.І. Анатомія стресового нетримання сечі у жінок // Здоров'я України. – 2019. – № 2–3 (16–17). – С. 5–14.
- Залобкова простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати / За ред. В.І. Горового, В.О. Шапринського, І.В. Барало, О.М. Капчука. – Вінниця: "Твори", 2021. – 336 с.
- Клінічна анатомія сечостатевих органів / За ред. Горового В.І., Шапринського В.О., Мазорчука Б.Ф. – Вінниця: Твори, 2016. – 640 с.
- Мазо Е.Б., Иремашвили В.В. Дулоксетин – новое в фармакотерапии недержания мочи у женщин // Урология. – 2004. – № 6. – С. 57–59.
- Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник / За ред. Горового В.І., Яцини О.І. – Вінниця: ТОВ "ТВОРИ", 2020. – 472 с.
- Практична урогінекологія: курс лекцій / За ред. Горового В.І. – Вінниця: Вінницька обласна друкарня, 2015. – 728 с.
- Хиць А. Стресове нетримання сечі: сучасна фармакологічна терапія // Укр. Мед. часопис. – 2020. – № 4 (138). – С. 1–4.
- Abrams P., Artibani W. Understanding stress urinary incontinence. – Lier, Belgium: Ismar Healthcare, 2004. – 96 p.
- Alan C., Eren A.E., Ersay A. et al. Efficacy of duloxetine in early management of urinary continence after radical prostatectomy // Current Urology. – 2014. – Vol. 8. – P. 43–48.
- Basu M., Duckett J.R.A. Update on duloxetine for the management of stress urinary incontinence // Clinical Interventions in Aging. – 2009. – Vol. 4. – P. 25–30.
- Bauer R.M., Gozzi C., Hubner W. et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence // European Urology. – 2011. – Vol. 59. – P. 985–996.
- Bump R.C., Voss S., Beardsworth A. et al. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence // BJU Int. – 2008. – Vol. 102. – P. 214–218.
- Campbell-Walsh Urology / Wein A.J. et al. – 11th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2016. – 4904 p.
- Cardozo L., Lange R., Voss S. et al. Short- and long-term efficacy and safety of duloxetine in women with predominant stress urinary incontinence // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26. – P. 253–261.
- Chapple C.R. Duloxetine for male stress incontinence // European Urology. – 2004. – Vol. 49. – P. 958–960.
- Cornu J.-N., Merlet B., Ciofu C. et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomized, placebo-controlled trial // European Urology. – 2011. – Vol. 59. – P. 148–154.
- Dmochowski R.R., Miklos J.R., Norton P.A. et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 1259–1263.
- EAU Guidelines on urine incontinence / Burkhard F.C. et al. – EAU, 2020. – 99 p.
- Erdinc A., Gurates B., Celik H. et al. The efficacy of venlafaxine in treatment of women with stress urinary incontinence // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 279. – P. 343–348.
- Filocamo M.T., Marzi V.L., Popolo G.D. et al. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 51. – P. 1559–1654.
- Fink K.G., Huber J., Wurnschimmel E., Smeller N.T. The use of Duloxetine in the treatment of male stress urinary incontinence // Wien Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 158. – P. 116–118.
- Freeman R.M. Initial management urinary incontinence: pelvic floor muscle training and duloxetine // BJOG, 2006. – Vol. 113. (suppl. 1). – P. 10–16.
- Ghoniem G.M., Vanleeuwen J.S., Elser D.M. et al. A randomized, controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence // J. Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 1647–1653.
- Hagovska M., Svihra J. Evaluation of duloxetine and innovative pelvic floor muscle training in women with stress urinary incontinence (DULOXING) // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – P. 1–6.
- Haylen B.T., Ridder D., Freeman R.M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction // Neurourology and Urodynamics. – 2010. – Vol. 29. – P. 4–20.
- Incontinence / Abrams P. et al. – 6th ed. – ICS – ICUD, 2017. – 2336 p.
- Juneau A.D., Gomelsky A. Pharmaceutical options for stress urinary incontinence // Current Bladder Dysfunction Reports. – 2019. – Vol. 14. – P. 357–364.
- Kim J.C., Cho K.J. Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence // Korean Journal of Urology. – 2012. – Vol. 53. – P. 511–518.
- Kotecha P., Sahai A., Malde S. Use of duloxetine for postprostatectomy stress urinary incontinence: a systematic review // European Urology Focus. – 2020 / J. euf. 2020.06.007
- Lin A. T.-L., Sun M.-J., Tai A.-L. et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of women with stress predominant urinary incontinence in Taiwan: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // BMC Urology – 2008. – Vol. 8. – P. 2–9.
- Li J., Yang L., Pu C. et al. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis // Int. Urol. Nephrol. – 2013. – Vol. 45. – P. 679–686.
- Lukacz E.S., Santiago-Lastra Y., Albo M.E., Brubaker L. Urinary incontinence in women. A review // JAMA. – 2017. – Vol. 318. – P. 1592–1604.
- Mariappan P., Alhasso A., Ballantyne Z. et al. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for treatment of stress urinary incontinence: a systematic review // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 51. – P. 67–74.
- Mariappan P., Alhasso A.A., Grant A., N'Dow J.M.D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults // Cochrane Library, Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – 3 p.
- Maund E., Guski L.S., Gotsche P.C. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports // CMAJ. – 2017. – Vol. 189. – P. 194–203.
- Mihaylova B., Pitman R., Tincello et al. Cost-effectiveness of duloxetine: the stress urinary incontinence treatment (SUIT) study // International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). – 2010. – Vol. 13. – P. 565–572.
- Millard R.J., Moore K., Rencken R. et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trials // BJU Int. – 2004. – Vol. 93. – P. 311–318.
- Neff B., Guie A., Guralnick M.L. et al. Duloxetine for treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence // Can. Urol. Assoc. – 2013. – Vol. 7. – P. E260–262.
- Niiti V.W. Duloxetine: a new pharmacologic therapy for stress urinary incontinence // Rev. Urol. – 2004. – Vol. 6 (suppl. 3). – P. 48–55.
- Norton P.A., Zinner N.R., Yalcin I. et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol. 187. – P. 40–48.
- Schlenker B., Gratzke C., Reich O. et al. Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 49. – P. 1075–1080.
- Serra A.C., Rubio-Briones J., Payas M.P. et al. Postprostatectomy established stress urinary incontinence treated with duloxetine // Urology. – 2011. – Vol. 78. – P. 261–266.
- Steers W.D., Herschorn S., Kreder K.J. et al. Duloxetine compared with placebo for treatment women with symptoms of overactive bladder // BJU Int. – 2007. – Vol. 100. – P. 337–345.
- Sweeney D.D., Chancellor M.B. Treatment of stress urinary incontinence with duloxetine hydrochloride // Reviews in Urology. – 2005. – Vol. 7. – P. 81–86.
- Textbook of female urology and urogynaecology / Cardozo L., Staskin D. – 3rd ed. – Informa Healthcare. – 2010. – 1384 p.
- Tubaro A., Nunzio C. The current role of open surgery in BPH // EAU-EBU update series. – 2006. – Vol. 4. – P. 191–201.
- Urogynecology and reconstructive pelvic surgery / Walters M.D., Karram M.M. – 4th ed. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2015. – 686 p.
- Wallner C., Dabhoiwala N.F., DeRuiter M.C., Lamers W.H. The anatomical components of urinary incontinence // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. – P. 932–944.
- Walz J., Epstein J.I., Ganzer R. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: An update // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 70. – P. 306–311.
- Weinstein D., Cohen J.S., Liu S. et al. Duloxetine in the treatment of women with stress urinary incontinence: results from DESIRE (Duloxetine Efficacy and Safety for Incontinence in Racial and Ethnic population) // Current Medical Research and Opinion. – 2006. – Vol. 22. – P. 2121–2129.
- Van Kerrebroeck P., Abrams P., Lange R. et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence // BJOG. – 2004. – Vol. 111 – P. 249–257.
- Van Leeuwen J.H.S., Lange R.R., Jonasson A.F. et al. Efficacy and safety of duloxetine in elderly women with stress urinary incontinence // Maturitas. – 2008. – Vol. 60. – P. 138–147.
- Viktrup L., Yalcin I. Duloxetine treatment of stress urinary incontinence in women: effects of demographics, obesity, chronic lung disease, hypogonadism, diabetes mellitus, and depression on efficacy // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2007. – Vol. 133. – P. 105–113.
- Zahariou A., Papaioannou P., Kalogirou G. Is duloxetine effective in the management in urinary stress incontinence after radical prostatectomy // Urol. Int. – 2006. – Vol. 77. – P. 9–12.
- Zinner N.R. Stress urinary incontinence in women: efficiency and safety of duloxetine // European Urology Supplements. – 2005. – Vol. 4, issue 1. – P. 29–37.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2021