

# Analiza objawów pęcherza nadreaktywnego po przerwaniu terapii solifenacyną

## *Analysis of overactive bladder symptoms after ceasing solifenacin treatment*

Edyta Właźlak<sup>1</sup>, Jacek Suzin<sup>1</sup>, Aldona Dunicz-Sokołowska<sup>1</sup>, Andrzej Marcin Bugaj<sup>2</sup>, Grzegorz Surkont<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

<sup>2</sup> Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu; rektor WSZUIE: prof. zw. dr hab. med. Barbara Raszeja-Kotelba

Przeгляд Menopauzalny 2013; 3: 278–282

### Streszczenie

**Wstęp:** Obecnie nie posiadamy szczegółowych danych ani wytycznych dotyczących zalecanej długości stosowania terapii antymuskarynowej oraz na temat tego, w jakim czasie od zaprzestania leczenia dochodzi do nawrotu dolegliwości pęcherza nadreaktywnego. Pęcherz nadreaktywny traktowany jest jak choroba przewlekła i prawdopodobnie wymaga stałego stosowania farmakoterapii. Nieinwazyjne badanie urodynamiczne w postaci dzienniczka mikcji to podstawowy sposób potwierdzenia rozpoznania pęcherza nadreaktywnego, oceny skuteczności leczenia tej choroby oraz analizy nawrotów dolegliwości po odstawieniu leczenia.

**Cel pracy:** Ocena nawrotu dolegliwości pęcherza nadreaktywnego po zaprzestaniu terapii solifenacyną.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto pacjentki z objawami pęcherza nadreaktywnego, potwierdzonego podczas nieinwazyjnego badania urodynamicznego – dzienniczka mikcji, które były zadowolone z efektu uzyskanego w wyniku terapii solifenacyną (Vesicare, Astellas) w dawce 5 mg dziennie. Po 6 miesiącach terapii zdecydowały same, że przerywają leczenie. Pacjentki były zaproszone na wizytę kontrolną po 3 i 6 miesiącach od zaprzestania terapii.

**Wyniki:** Analizę wstępnie objęto 37 kobiet w wieku 31–78 lat (średnio 62,8 roku). Na wizytę po 3 miesiącach od zaprzestania leczenia zgłosiły się 34 pacjentki. Kryteria włączenia terapii solifenacyną spełniało 8 pacjentek. Na wizycie po 6 miesiącach kryteria włączenia terapii solifenacyną spełniało 12 spośród 23 kobiet. Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie liczby mikcji oraz parć nagłych po 3 i po 6 miesiącach od odstawienia solifenacyny.

**Wnioski:** W ciągu 6 miesięcy od odstawienia solifenacyny nastąpił nawrót dolegliwości pęcherza nadreaktywnego u większości pacjentek, u których lek ten skutecznie zlikwidował wcześniej występujące objawy.

**Słowa kluczowe:** pęcherz nadreaktywny, solifenacyna, przerwanie terapii, dzienniczek mikcji, badanie urodynamiczne.

### Summary

**Introduction:** Nowadays there are neither detailed data nor guidelines concerning the recommended length of antimuscarinic treatment and the time of complaints recurring after ceasing the treatment. Overactive bladder is a chronic disease so probably constant treatment is needed. Non-invasive urodynamic studies in the form of a micturition diary are the basic way to confirm overactive bladder diagnosis, to evaluate the treatment efficacy of this disease and to perform the analysis of recurrence of complaints after ceasing the treatment.

**Aim of the study:** The aim of the study was the evaluation of the recurrence of overactive bladder complaints after ceasing solifenacin treatment.

**Material and methods:** The study included patients with overactive bladder complaints which were confirmed during non-invasive urodynamic studies (micturition diary) and were satisfied with the solifenacin (Vesicare, Astellas) treatment at a daily dose of 5 mg. After 6 months they decided by themselves to cease the treatment. Women were asked to come for a follow-up visit 3 and 6 months after the therapy was stopped.

Adres do korespondencji:

Edyta Właźlak, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 502 626 675, e-mail: edytawlazlak@gmail.com

**Results:** Initially 37 women, aged 31-78 years (mean 62.8), were included into the analysis. At the visit after 3 months of treatment ceasing there were 34 patients, 8 patients fulfilled inclusion criteria for solifenacin treatment. At the visit after 6 months, among 23 women, 12 women fulfilled inclusion criteria of solifenacin treatment. There was observed a statistically significant enlargement in miction and urgency numbers 3 and 6 months after solifenacin ceasing.

**Conclusions:** 6 months after ceasing solifenacin, recurrence of overactive bladder symptoms was observed in the most of patients, in whom this medicament was effective in clearing earlier occurring symptoms.

**Key words:** overactive bladder, solifenacin, ceasing the treatment, micturition diary, urodynamics.

## Wstęp

Pęcherz nadreaktywny jest chorobą wpływającą negatywnie na jakość życia milionów ludzi na świecie i ma ogromne socjoekonomiczne konsekwencje dla współczesnych społeczeństw. Częstość występowania objawów zwiększa się z wiekiem pacjentów. W związku ze starzeniem się społeczeństw pęcherz nadreaktywny pogarsza komfort życia coraz większego odsetka kobiet. Ma silniejszy wpływ na wystąpienie depresji niż inne schorzenia uroginekologiczne, np. wysiłkowe nietrzymanie moczu. Jest przyczyną częstego pozostawania w domu, mimo że większość osób dotkniętych tym schorzeniem byłaby społecznie aktywna [1, 2]. Według definicji pęcherz nadreaktywny rozpoznaje się, gdy oddzielnie lub w połączeniu ze sobą występują parcia naglące i częstomocz z nietrzymaniem moczu lub bez niego, przy nieobecności lokalnych czynników patologicznych je wywołujących. Z pojęcia „pęcherz nadreaktywny” zostały wyłączone zaburzenia czynności pęcherza, spowodowane przez czynniki lokalne, np. nowotwór, kamice, infekcję, zaleganie moczu po mikcji [1, 3, 4]. Taka konstrukcja definicji pęcherza nadreaktywnego wynika m.in. ze sposobów diagnostycznych, wykorzystywanych do rozpoznania tego schorzenia. Pęcherz nadreaktywny to rozpoznanie objawowe. Nie jest on diagnozowany na podstawie wyników inwazyjnych badań urodynamicznych pod postacią badania ciśnieniowo-przepływowego oraz samej cystometrii. Inwazyjne badania urodynamiczne u pacjentek z objawami klinicznymi pęcherza nadreaktywnego są obecnie wykonywane w celu potwierdzenia nadreaktywności wypieracza u pacjentek opornych na typowe leczenie farmakologiczne, np. przed zastosowaniem toksyny botulinowej [3–5]. Przed zastosowaniem leczenia pęcherza nadreaktywnego, w trakcie terapii i po leczeniu potwierdza się oraz monitoruje objawy pęcherza nadreaktywnego za pomocą nieinwazyjnych testów urodynamicznych, z których najczęściej stosowany jest trzydniowy dzienniczek mikcji. Zasada ta obowiązuje zarówno w ramach badań naukowych, jak i w codziennej praktyce klinicznej [3, 68].

Obecnie brak szczegółowych danych i wytycznych dotyczących zalecanej długości stosowania terapii antymuskarynowej oraz w jakim czasie od zaprzestania leczenia dochodzi do nawrotu dolegliwości pęcherza nadreaktywnego. Pęcherz nadreaktywny traktowany

jest jako choroba przewlekła i prawdopodobnie wymaga stałego stosowania farmakoterapii [1].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena nawrotu dolegliwości pęcherza nadreaktywnego po zaprzestaniu terapii solifenacyną.

## Materiał i metody

Obecnie prezentowane wyniki dotyczą prospektywnych obserwacji, przeprowadzonych w Poradni Uroginekologicznej w I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Badaniem objęto pacjentki, które w związku z objawami pęcherza nadreaktywnego, potwierdzonego w dzienniczku mikcji, leczone były solifenacyną (Vesicare, Astellas) w dawce 5 mg raz dziennie 1 tabletką doustnie. Były to chore zadowolone z efektu uzyskanego w wyniku terapii. Po 6 miesiącach leczenia zdecydowały same, że je przerwą. Pacjentki zaproszono na wizytę kontrolną po 3 i 6 miesiącach od zaprzestania terapii. Po wizycie, na której informowały o zaprzestaniu leczenia, wypełniały 3-dniowy dzienniczek mikcji. Przed wizytą kontrolną ponownie wypełniały 3-dniowy dzienniczek mikcji w celu oceny nawrotu dolegliwości i konieczności ponownego podawania solifenacyny. W przypadku nawrotu dolegliwości, przed włączeniem leku, celem wykluczenia infekcji w drogach moczowych, wykonywano badanie moczu. W przypadku infekcji stosowano typowe leczenie. Po wyleczeniu infekcji w drogach moczowych proszono ponownie pacjentkę o wypełnienie 3-dniowego dzienniczka mikcji w celu oceny celowości podania solifenacyny.

Do analiz wykorzystano nieinwazyjne badanie urodynamiczne – wystandaryzowany dzienniczek mikcji. Kobiety odnotowywały w nim: ilość wypijanych płynów, mikcje w dzień i w nocy, parcia naglące z popuszczaniem i bez popuszczania moczu, inne epizody popuszczania moczu. Analizowano średnie wartości z 3 dni. Pęcherz nadreaktywny rozpoznawano, gdy pacjentki odnotowywały średnio minimum 8 mikcji na dobę oraz minimum 3 epizody parć naglących na dobę.

Dodatkowo analizowano subiektywną ocenę dokonaną przez pacjentkę w zakresie nawrotu dolegliwości po wypełnieniu przez nią wystandaryzowanej ankiety.

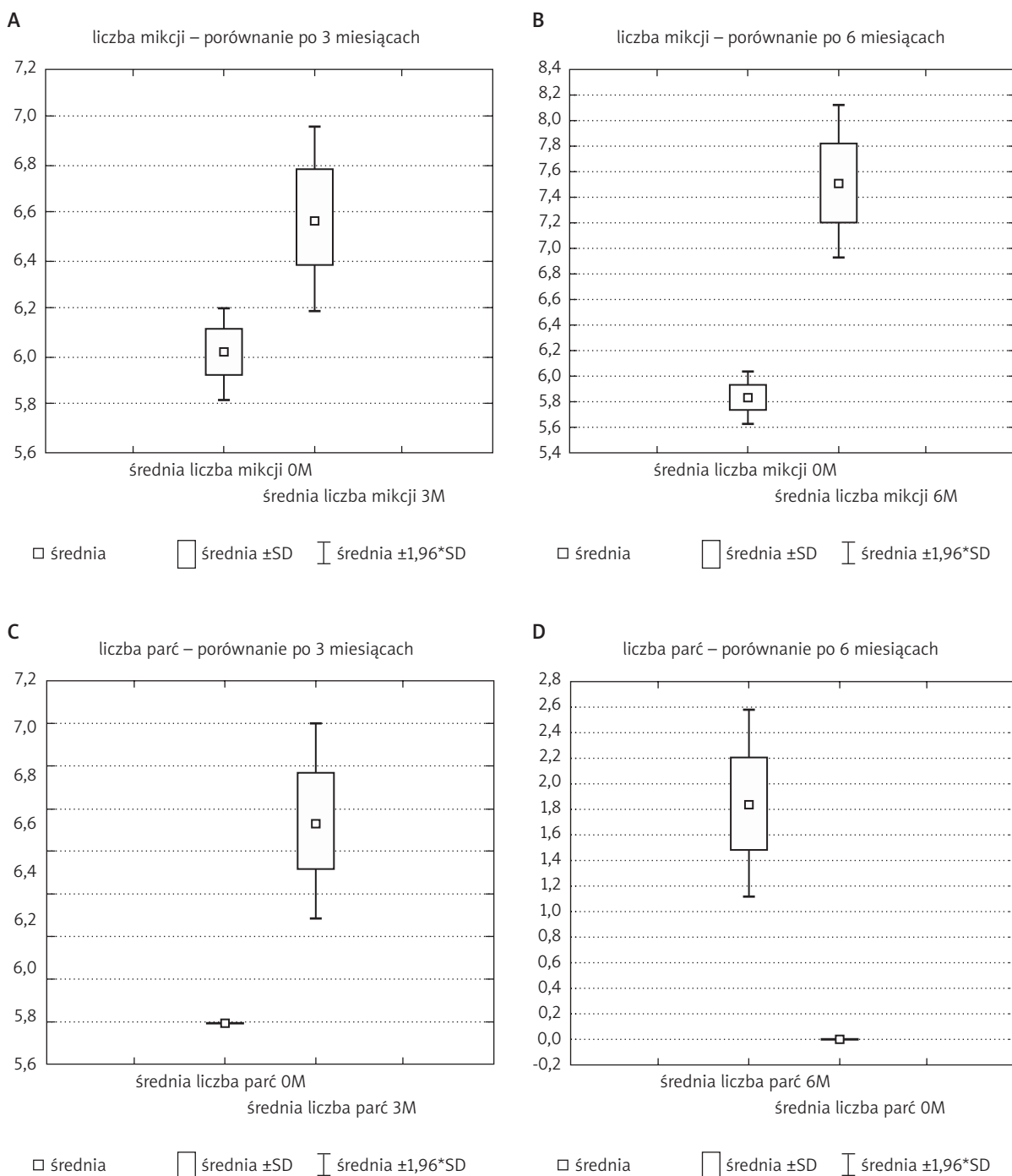
## Wyniki

Analizą objęto 37 kobiet w wieku 31–78 lat (średnio 62,8 roku), które spełniały kryteria badania. Na wizytę po 3 miesiącach zgłosiły się 34 pacjentki. Kryteria włączenia terapii solifenacyną spełniało 8 pacjentek. W związku z powyższym na wizytę kontrolną po 6 miesiącach zaproszono 26 pacjentek. Wśród 23 kobiet, które zgłosiły się na wizytę, kryteria włączenia terapii solifenacyną spełniało 12 kobiet. Ogółem po 6 miesią-

cach od odstawienia solifenacyny włączono ponownie leczenie u 20 pacjentek.

Pomimo małych liczebności zarówno na wizycie po 3 miesiącach, jak i na wizycie po 6 miesiącach od zaprzestania leczenia, uzyskano istotny statystycznie wzrost średnich liczby mikcji oraz liczby parć naglących z 3 dni (ryc. 1).

Na wizycie po 3 miesiącach od przerywania leczenia 5 pacjentek (z 34) nie zaobserwowało pogorszenia, na wizycie po 6 miesiącach – 4 kobiety (na 23).



Ryc. 1. Porównanie średniej liczby mikcji i parć naglących podczas terapii solifenacyną oraz po jej zaprzestaniu

## Dyskusja

Obecnie terapia pęcherza nadreaktywnego polega przede wszystkim na farmakoterapii z wykorzystaniem leków antycholinergicznym [1, 5, 9]. Stosowana od lat 60. XX w. oksybutynina przestała być lekiem z wyboru w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, po wprowadzeniu nowych, selektywnych leków antycholinergicznym o przedłużonym uwalnianiu, prawie dekadę temu. Wyniki leczenia oksybutyniną krótko działającą (np. Ditropan, Driptane) są często niezadowolające, ze względu na złą tolerancję i nasilone działania uboczne, przede wszystkim suchość w ustach, rzadziej zaparcia [1, 5, 10, 11]. Do selektywnych leków o przedłużonym działaniu w terapii pęcherza nadreaktywnego zalicza się m.in. stosowaną raz dziennie doustnie solifenacynę (Vesicare, Astellas). Solifenacyna to kompetycyjny, wybiórczy antagonistą receptora muskarynowego M3, zlokalizowanego w pęcherzu moczowym [12–16]. Zwykle stosowana dawka to 5 mg. Może być zwiększona do 10 mg przy dobrej tolerancji leku. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na wysoką skuteczność solifenacyny, rzadkie występowanie działań ubocznych oraz wysoki odsetek pacjentek kontynuujących terapię tym lekiem. Podczas rocznej obserwacji z powodu działań ubocznych z terapii solifenacyną zrezygnowało tylko 4,7%, natomiast w trakcie dłuższej terapii oksybutyniną – ponad 80% pacjentek [1, 12–16]. Obecnie nową opcją terapeutyczną jest mirabegron (Betmiga, Astellas). Jest on agonistą receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych znajdujących się w komórkach mięśniowych wypieracza pęcherza moczowego. Analizie poddawana jest także skuteczność leczenia przy użyciu różnych dawek solifenacyny i mirabegronu, stosowanych łącznie u tej samej pacjentki [1, 16–18]. Pęcherz nadreaktywny uznawany jest za chorobę przewlekłą. Istnieje niewielka liczba danych o nawrotach dolegliwości pęcherza nadreaktywnego, które pojawiają się po zaprzestaniu leczenia [1]. Informacja taka ma istotne znaczenie praktyczne dla lekarzy i pacjentek.

Wyniki badań autorów niniejszego opracowania sugerują, że u większości pacjentek po 3–6 miesiącach od zakończenia terapii solifenacyną objawy pęcherza nadreaktywnego nawracają w nasileniu powodującym konieczność wznowienia terapii. Należałoby przeprowadzić badania na większej grupie pacjentek, by ocenić celowość okresowego przerywania terapii doustnymi lekami antymuskarynowymi.

Analizę dolegliwości pęcherza nadreaktywnego, zgodnie z zaleceniami *International Continence Society* i *International Consultation on Incontinence*, dokonywano na podstawie wywiadu oraz 3-dniowego dzienniczka mikcji, po wykluczeniu miejscowych czynników drażniących w badaniu ginekologicznym, badaniu ogólnym moczu i ultrasonograficznym (USG) ustaleń, uroginekologicznym [3, 6–8]. Według aktualnych ustaleń badania urodynamiczne dzieli się na nieinwazyjne i inwazyjne.

Do nieinwazyjnych badań urodynamicznych zaliczono: dzienniczek mikcji, test podpaskowy, ocenę zalegania moczu po mikcji, uroflowmetrię. Do inwazyjnych badań urodynamicznych natomiast: cystometrię, badanie ciśnieniowo-przepływowe, ocenę ciśnienia wycieku, profilometrię cewkową, badania elektromiograficzne [7, 8]. W analizach autorzy niniejszej pracy wykorzystali nieinwazyjne badanie urodynamiczne – 3-dniowy dzienniczek mikcji. Oceniano w nim częstość oddawania moczu oraz ilość moczu oddawanego podczas mikcji, epizody parć naglących, nietrzymanie moczu, użycie podpasek, a także ilość przyjmowanych płynów. Tak kompleksowa informacja w aspekcie pęcherza nadreaktywnego nie jest możliwa do uzyskania w żadnym z pozostałych badań urodynamicznych [3, 6–8].

Zgodnie z zaleceniami Narodowego Funduszu Zdrowia, obecnie istnieje możliwość refundacji części kosztów zakupu tabletek z solifenacyną po potwierdzeniu rozpoznania pęcherza nadreaktywnego w badaniu urodynamicznym. W przeszłości często stosowano leki antymuskarynowe, w tym także u pacjentek z wysiłkowym nietrzymaniem moczu, u których leki antymuskarynowe nie likwidują objawów popuszczania moczu. Zastosowanie nieinwazyjnego badania urodynamicznego w postaci dzienniczka mikcji pozwala na optymalny dobór pacjentek ze wskazaniami do zastosowania leków likwidujących objawy pęcherza nadreaktywnego.

## Wnioski

W ciągu 6 miesięcy od odstawienia solifenacyny nastąpił nawrót dolegliwości pęcherza nadreaktywnego u większości pacjentek, u których lek ten skutecznie zlikwidował wcześniej występujące objawy.

## Piśmiennictwo

1. Andersson KE. Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. In: Incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Health Publication Ltd. 2009; 631-700.
2. Surkont G, Właźlak E, Suzin J. Nietrzymanie moczu u kobiet – problem społeczny, medyczny i naukowy. *Prz Menopauz* 2003; 1: 59-65.
3. Chapple ChR, MacDiarmid SA, Patel A. Urodynamika. Urban & Partner, Wrocław 2010; 120.
4. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie diagnostyki i leczenia nietrzymania moczu u kobiet. *Prz Menopauz* 2005; 5: 8-15.
5. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543-62.
6. Hosker G. Dynamic testing. In: Incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Health Publication Ltd. 2009; 413-522.
7. Mahfouz W, Al Afraa TA, Campeau L, et al. Normal urodynamic parameters in women: part II – invasive urodynamics. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 269-77.
8. Al Afraa TA, Mahfouz W, Campeau L, et al. Normal lower urinary tract assessment in women. I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 681-5.
9. Cardozo L. New developments in the management of stress urinary incontinence. *BJU International – Supplement* 2004; 94 Suppl. 1: 1-3.
10. Kelleher C, Cardozo L, Khullar V, et al. A medium-term analysis of the subjective efficacy and treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 988-93.

11. Le TH, Ostergard DR, Bhatia NN. Newer pharmacologic options in management of overactive bladder syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 507-11.
12. Surkont G, Właźlak E, Suzin J. Solifenacyna – pierwsze doświadczenia w leczeniu pęcherza nadreaktywnego. *Prz Menopauz* 2006; 1: 43-46.
13. Radziszewski P, Szalecki P, Majewski M. Pęcherz nadreaktywny – patofizjologia, diagnostyka i leczenie. W: *Nietrzymanie moczu u kobiet*. Rechberger T, Jakowicki JA (red.). Patologia, diagnostyka, leczenie. BiFolium, Lublin 2005; 113-38.
14. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48: 464-70.
15. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303-10.
16. Geoffrion R. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 1092-101.
17. Sand P, Khullar V, Cardozo L, et al. Efficacy of mirabegron for the treatment of overactive bladder in female patients: prospective pooled analysis of 3 randomized phase 3 trials. *Int Urogynecol J* 2013; 24 Suppl. 1: S.10-S.12.
18. Chapple CR, Khullar V, Nitti NW, et al. Efficacy of mirabegron in overactive bladder patients stratified by severity of baseline incontinence: a post-hoc analysis of pooled data from 3 randomised phase 3 trials. *Int Urogynecol J* 2013; 24 Suppl. 1: S.12-S.13.