

Solifenacyna – pierwsze doświadczenia w leczeniu pęcherza nadreaktywnego

Solifenacin – first experiences in overactive bladder treatment

Grzegorz Surkont, Edyta Właźlak, Jacek Suzin

Poradnia Uroginekologiczna, Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

Przeгляд Menopauzalny 2006; 1: 43–46

Streszczenie

Cel pracy: W artykule przedstawiono pierwsze doświadczenia autorów w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego nowym lekiem antymuskarynowym Vesicare (Astellas).

Materiał i metody: Badaniem objęto 20 kobiet w wieku 57–81 lat (średnio 68,35) z objawami pęcherza nadreaktywnego pod postacią parć nagłych i/lub nietrzymania moczu z parć nagłych. Analizowano 2-miesięczną terapię solifenacyną, stosowaną w postaci doustnych tabletek w dawce 5 mg podawanych raz dziennie. Kobiety zgłaszały się na wizytę przed i po 8 tyg. terapii. W pracy poddano ocenie skuteczność terapii i zadowolenie pacjentek z zastosowanego leczenia.

Wyniki: Solifenacyna w dawce 5 mg skutecznie likwiduje objawy pęcherza nadreaktywnego. Jest dobrze tolerowana. Objawy uboczne o małym nasileniu występują rzadko. Są to wnioski wstępne. Dokładniejsza ocena będzie możliwa po przeprowadzeniu dalszych obserwacji na większej grupie pacjentek przez dłuższy okres.

Słowa kluczowe: pęcherz nadreaktywny, nietrzymanie moczu, leczenie nieoperacyjne, solifenacyna

Summary

Aim of the study: In the article we presented first our experiences with overactive bladder (OAB) treatment with the use of new antimuscarinic drug Vesicare (Astellas).

Material and methods: In the analysis we included first 20 patients aged 57-81 with OAB complaints. We analysed first two months of treatment with solifenacin used in oral tablets in dose 5 mg given once daily. Patients were evaluated before and after 8 weeks of treatment. In the study we evaluated the efficacy of treatment and patient's compliance.

Conclusions: Solifenacin in 5 mg dose is efficient in OAB treatment. It is well tolerated. Side effects on low level are rare. These conclusions are preliminary. More detailed analysis will be possible after long-time evaluations on bigger numbers of patients.

Key words: overactive bladder, OAB, urinary incontinence, solifenacin, non-operative treatment

Pęcherz nadreaktywny jest to stan, w którym występują parcia nagłe i nietrzymanie moczu typu parcia nagłego, oddzielnie lub w połączeniu ze sobą, zwykle współistniejące z częstomoczem i nokturią, przy nieobecności lokalnych czynników patologicznych, tłumaczących te objawy. Taka konstrukcja definicji pęcherza nadreaktywnego umożliwia wycofanie się z konieczności wykonywania badań urodynamicznych dla

rozpoznania niestabilności wypieracza (stare pojęcie). Należy zwrócić uwagę, że z pojęcia *pęcherz nadreaktywny* zostały wyłączone zaburzenia czynności pęcherza spowodowane przez czynniki lokalne np. nowotwór, kamień, czy też infekcję [1, 2].

Pęcherz nadreaktywny jest chorobą wpływającą negatywnie na jakość życia milionów ludzi na świecie i dlatego ma ogromne socjoekonomiczne konsekwencje dla

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Grzegorz Surkont**, dr n. med. **Edyta Właźlak**, Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Poradnia Uroginekologiczna, Szpital im. M. Madurowicza, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel., faks +48 042 686 04 71, e-mail: surkontg@pharmanet.com.pl, edytawlazlak@wp.pl

współczesnego społeczeństwa. Częstość występowania zwiększa się z wiekiem. Wiele osób nie zgłasza się do lekarza, ponieważ traktuje objawy pęcherza nadreaktywnego jako naturalny efekt procesu starzenia się [3, 4]. Często taką opinię prezentują również lekarze. W Europie tylko 27% pacjentów zgłaszających się do lekarza z objawami pęcherza nadreaktywnego otrzymuje leczenie [5]. Jednocześnie w dniu dzisiejszym terapia pęcherza nadreaktywnego stanowi niejednokrotnie trudny problem kliniczny [6]. Zakres środków leczniczych, którymi dysponujemy jest bardzo ograniczony [7]. Terapia pęcherza nadreaktywnego polega przede wszystkim na stosowaniu leków antycholinergicznym [7]. Oksybutynina była przez 3 ostatnie dekady lekiem z wyboru w leczeniu pęcherza nadreaktywnego. Jej skuteczność została potwierdzona w kilku badaniach prospektywnych, w których oceniano wyniki badań porównawczych, wykonanych z grupą kontrolną. Natomiast końcowe wyniki leczenia oksybutyniną krótko działającą (a tylko w takiej postaci występuje ona w Polsce) są często niezadowolające ze względu na złą tolerancję i nasilone działania uboczne [4, 6, 7]. Oksybutynina występuje w Polsce w postaci tabletek podawanych doustnie w dawce 5 mg (Ditropan, Driptane). Najczęściej zleca się dawkowanie 2,5 do 5 mg 3 lub 4 razy dziennie [8, 9]. Ze względu na niską uroselektywność podczas terapii często występują uogólnione efekty antycholinergiczne. Powodują one, że ok. 30% pacjentek przerywa leczenie w ciągu miesiąca od jego rozpoczęcia. Około 80% leczonych osób nie kontynuuje zażywania leku powyżej 6 mies. [6, 10]. Podstawową przyczyną przerwania terapii jest suchość w ustach, znacznie rzadszą zaparcia, rozdrażnienie i objawy w zakresie ośrodkowego układu nerwowego [6, 10, 11].

Ostatnie 10 lat zaowocowało intensywnymi poszukiwaniami środków do terapii pęcherza nadreaktywnego, które powinny charakteryzować się zdecydowanie lepszą tolerancją [7]. Mechanizm działania nowych leków jest podobny do oksybutyniny krótko działającej, ale działania uboczne występują rzadziej i z mniejszym nasileniem [7]. Obecnie za istotne w uroginiekologii uważa się nie tylko leczenie objawów, ale przede wszystkim autentyczną poprawę jakości życia kobiet. Dlatego, pomimo skuteczności oksybutyniny, w dniu dzisiejszym jako pierwszego rzutu leki w terapii pęcherza nadreaktywnego należy stosować środki lepiej tolerowane [6]. Nową opcją w terapii objawów pęcherza nadreaktywnego, która pojawiła się ostatnio na polskim rynku farmaceutycznym, jest stosowana doustnie solifenacyna (Vesicare, Astellas). Podawana jest ona doustnie w postaci tabletek 5 i 10 mg, stosowanych raz dziennie. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na wysoką skuteczność solifenacyny, niską częstość występowania działań ubocznych oraz wysoki odsetek pacjentek kontynuujących terapię tym lekiem [4, 6].

W pracy poddano ocenie skuteczność terapii i zadowolenie pacjentek z leczenia za pomocą tabletek doust-

nych zawierających 5 mg solifenacyny (Vesicare, Astellas). Są to wyniki wstępne.

Materiał i metody

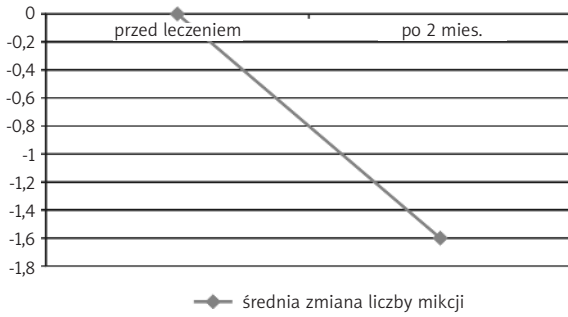
Obecnie prezentowane wyniki dotyczą prospektywnych obserwacji, przeprowadzonych w Poradni Uroginiekologicznej w I Katedrze Ginekologii i Potożnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przez 2 miesiące u 20 pacjentek w wieku 57–81 lat (średnio 68,35). Kobiety zażywały solifenacynę (Vesicare, Astellas) w postaci tabletek w dawce 5 mg podawanych doustnie raz dziennie przez 2 miesiące w celu likwidacji objawów pęcherza nadreaktywnego. Kryterium włączenia były objawy pęcherza nadreaktywnego pod postacią parć naglących i/lub nietrzymania moczu z parć naglących. Z badania wyłączone chore:

- z infekcjami dróg moczowych,
- z organicznymi przyczynami parć naglących,
- z zatrzymaniem moczu,
- ze zwężeniem w drodze odpływu moczu z pęcherza i ryzykiem zatrzymania moczu,
- z poważnymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (m.in. okrężnica olbrzymia rzekoma),
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego,
- z osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego,
- z przepukliną rozworu przełykowego,
- z refluksem żołądkowo-przełykowym,
- stosujących jednocześnie środki mogące zaostrzyć lub spowodować zapalenie przełyku (np. bisfosfoniany),
- z miastenią,
- z jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- z nadwrażliwością na składniki preparatu,
- z ciężką niewydolnością nerek
- poddawanych hemodializie,
- z ciężką niewydolnością wątroby,
- umiarkowaną niewydolnością wątroby, leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem,
- z niewydolnością serca,
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

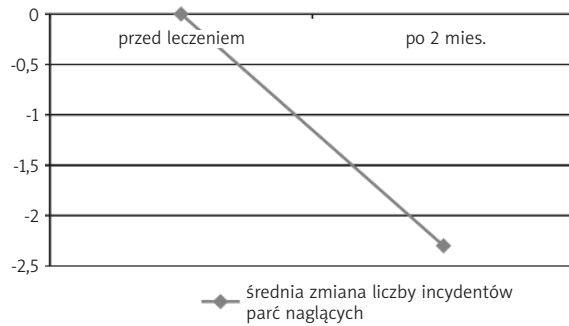
Przed włączeniem do badania u pacjentek wykonywano badanie moczu (ogólne i posiew) oraz ultrasonograficzną ocenę nerek, pęcherza moczowego i narządu płciowego. Przed rozpoczęciem terapii oraz po 2 mies. leczenia przed wizytą kontrolną pacjentki wypełniały przez 3 dni dzienniczek mikcji. Kobiety odnotowywały w nim:

- ilość wypijanych płynów,
- mikcje w dzień i w nocy,
- parcia naglące z i bez popuszczenia moczu,
- inne epizody popuszczenia moczu.

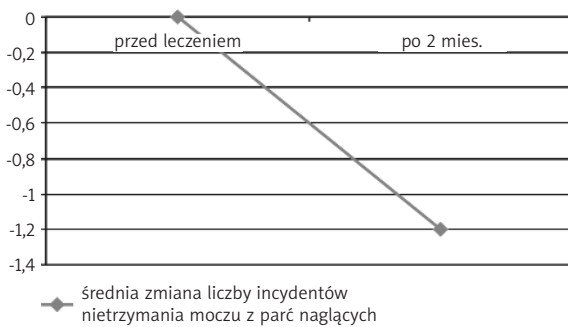
Podczas wizyty kontrolnej dodatkowo analizowano występowanie objawów niepożądanych oraz ich wpływ na decyzję o kontynuacji leczenia.



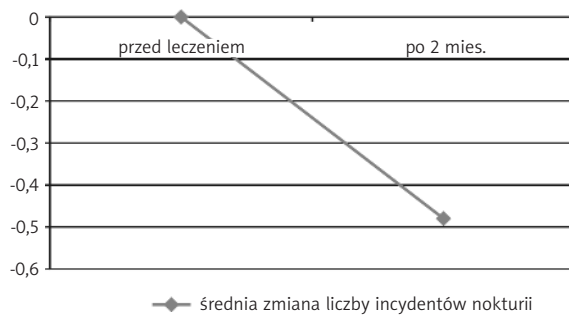
Ryc. 1. Różnica w liczbie mikcji w ciągu doby przed leczeniem i po 2 mies. stosowania solifenacyny



Ryc. 2. Różnica w liczbie incydentów parć naglących w ciągu doby przed i po 2 mies. terapii solifenacyną



Ryc. 3. Różnica w liczbie epizodów nietrzymania moczu z parć naglących w ciągu doby uzyskana po 2 mies. stosowania solifenacyny



Ryc. 4. Zmiana liczby incydentów nokturii w ciągu doby po leczeniu solifenacyną

Wyniki

Na wizytę kontrolną zgłosiły się wszystkie pacjentki. Stwierdzono zmniejszenie liczby mikcji (ryc. 1), parć naglących (ryc. 2.), nietrzymania moczu z parć naglących (ryc. 3.) oraz nokturii (ryc. 4.) w ciągu doby. Różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Podczas terapii solifenacyną objawy uboczne wystąpiły u 3 pacjentek (15%) pod postacią suchości w ustach o małym nasileniu (tab. I). Chęć kontynuacji leczenia wyraziły wszystkie kobiety.

Dyskusja

Wśród naszych pacjentek stwierdzono korzystny wpływ terapii solifenacyną na objawy pęcherza nadreaktywnego już po 2 mies. stosowania leku. Różnice nie były istotne statystycznie. Naszym zdaniem miała na to wpływ mała liczebność badanej grupy oraz krótki okres obserwacji. W prospektywnych, randomizowanych badaniach porównawczych z placebo stwierdzono statystycznie istotny spadek częstości występowania objawów nadreaktywności pęcherza moczowego pod wpływem terapii solifenacyną. Zmniejszyła się liczba mikcji w ciągu doby [12, 13]. Częstość parć naglących była

mniejsza średnio o 45–52%, gdy lek stosowano w dawce 5 mg i o 53–55% podczas zażywania tabletki zawierającej 10 mg solifenacyny [12, 13]. Zmniejszyła się również częstość popuszczania moczu w ciągu doby, zależnie od dawki odpowiednio o 65 i 56% [12]. Częstość występowania nokturii była zmniejszona odpowiednio o 30 i 39% [12]. W naszych badaniach nie analizowano ilości moczu oddawanego podczas mikcji. Natomiast w dotychczas przeprowadzonych analizach stwierdzono, że leczenie solifenacyną zwiększało objętość moczu podczas mikcji średnio o 21–25%, gdy lek stosowano w dawce 5 mg

Tab. I. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych mogących mieć związek z terapią solifenacyną w dawce 5 mg

objaw	Nasilenie objawów			
	małe	mierne	silne	razem
suchość w ustach	3	0	0	3
zaparcia	0	0	0	0
objawy OUN	0	0	0	0
inne	0	0	0	0
razem	3	0	0	3

i o 25–29%, gdy pacjentka zażywała tabletkę zawierającą 10 mg solifenacyny [12, 13]. Ogólnie podawanie Vesicare powodowało istotną poprawę jakości życia chorych [12]. Roczne stosowanie solifenacyny powodowało stopniowy wzrost satysfakcji pacjentek. Po 4 tyg. zadowolenie podawało 48% kobiet, a po 40 tyg. 74% [6, 12, 13]. Wszystkie pacjentki wyraziły chęć kontynuowania terapii.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem stwierdzano u 38,9% chorych otrzymujących placebo, u 43,5% przyjmujących 5 mg solifenacyny i u 48,2% chorych stosujących ten lek w dawce 10 mg [12]. Pacjentki najczęściej zgłaszały takie objawy niepożądane, jak uczucie suchości w jamie ustnej, zaparcia oraz niewyraźne widzenie [12, 13]. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Podczas rocznej obserwacji z powodu działań ubocznych z terapii zrezygnowało tylko 4,7% [6, 13]. Podczas naszych analiz 15% kobiet zgłaszało suchość w ustach o małym nasileniu. Żadna pacjentka nie zrezygnowała z terapii.

Solifenacyna wykazuje znacznie większe powinowactwo w stosunku do pęcherza niż w stosunku do gruczołów ślinowych zarówno w dawce 5, jak i 10 mg [4, 6, 14–16]. Wpływ solifenacyny na produkcję śliny stwierdzano tylko w wyższych dawkach, natomiast odpowiedź w obrębie pęcherza zaobserwowano w szerokim zakresie badanych stężeń leku [16]. W odróżnieniu od tolterodyny, która jest nieselektywna w stosunku do receptorów muskarynowych, solifenacyna charakteryzuje się wyższym powinowactwem do receptora M3 i M2 znajdujących się w pęcherzu i cewce moczowej. Zdaniem Le i wsp. [6] najbardziej selektywna w stosunku do pęcherza jest solifenacyna, następnie tolterodyna, a najmniej oksybutynina i atropina. Powoduje to znacznie lepszą tolerancję solifenacyny niż oksybutyniny i tolterodyny. Wykazano wyższą skuteczność solifenacyny w porównaniu z tolterodyną w zakresie liczby parć, nietrzymania moczu z parć naglających oraz wszystkich epizodów popuszczania moczu [4, 17, 18]. 70% efektu stwierdzonego po 12 tyg. terapii uzyskiwano już po 4 tyg. [4, 19]. Podczas terapii solifenacyną w dawce 10 mg stwierdzano istotne statystycznie zmniejszenie liczby epizodów nokturii [4, 6]. W opisywanych badaniach trzeciej fazy ponad 50% pacjentek nie podawało popuszczania moczu podczas terapii [6].

W leczeniu pęcherza nadreaktywnego szczególnie istotne jest stosowanie skutecznych, dobrze tolerowanych preparatów.

Wnioski

Solifenacyna w dawce 5mg skutecznie likwiduje objawy pęcherza nadreaktywnego. Jest dobrze tolerowana. Objawy uboczne o małym nasileniu występują rzadko. Są to wnioski wstępne. Dokładniejsza ocena będzie

możliwa po przeprowadzeniu dalszych obserwacji na większej grupie pacjentek przez dłuższy okres.

Piśmiennictwo

1. Radziszewski P, Szalecki P, Majewski M. Pęcherz nadreaktywny – patofizjologia, diagnostyka i leczenie. W: Rechberger T, Jakowicki JA. Nietrzymanie moczu u kobiet. Patologia, diagnostyka, leczenie. Wyd BiFolium Lubli 2005, 113-38.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
3. Tubaro A, Palleschi G. Overactive bladder: epidemiology and social impact. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 495-506.
4. 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.
5. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-6.
6. Le TH, Ostergard DR, Bhatia NN. Newer pharmacologic options in management of overactive bladder syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 507-11.
7. Toozs-Hobson P, Elnapa A. Detrusor overactivity – an update. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111 Suppl 1: 53-56.
8. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168: 1897-13.
9. Anderson KE, Appell R, Award S, et al. *Incontinence 2nd ed.* Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. Plymouth, UK: Health Publications 2002 s. 481-511.
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. Anderson R, Mobley D, Blank B, et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999; 161: 1809-12.
12. Cardozo L. New developments in the management of stress urinary incontinence. *BJU International – Supplement* 2004, 94 Suppl 1, 1–3.
13. 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 International* 2004; 93 (3): 303–10.
14. Yono M, Yoshida M, Wada Y, et al. Pharmacological effects of tolterodine on human isolated urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 1999; 327: 195-207.
15. Nilvebrandt L, Hallen B, Larsson G. Tolterodine: a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997; 60: 1129-36.
16. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M, et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 335: 97-103.
17. Haab F, Halaska M, Klover M. for the Solifenacin Study Group. Favorable efficacy and tolerability with long-term solifenacin treatment support high patient persistence. Presented at 34th International Continence Society (ICS) Annual Meeting; Paris, France; 25-27 August 2004, Poster 272.
18. Milsom I. Can best practice get better? Refining best practice in overactive bladder: STAR study results unveiled (Solifenacin in a flexible dose regimen with tolterodine as an active comparator in a double-blind, double-dummy, randomized overactive bladder symptom trial). Presented at 10th EAU Congress Istanbul Turkey; 16-20th March 2005.
19. Cardozo L, Lisek M, Millard R, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent Solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919-24.