Przyszłość farmakoterapii OAB: leczenie skojarzone przy pomocy mirabegronu i solifenacyny

dr Andrzej Wróbel, prof. Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie

Leki antymuskarynowe (np. solifenacyna, tolterodyna, darifenacyna, fezoterodyna) pozostają aktualnie terapią pierwszego rzutu w leczeniu OAB. Ich zastosowanie kliniczne jest jednak ograniczone poprzez dobrze znane efekty uboczne, a także nie zawsze satysfakcjonujący efekt kliniczny.

Ograniczenia zastosowania obecnie wykorzystywanych leków w terapii OAB stały się impulsem do poszukiwania nowych kierunków leczenia farmakologicznego tego schorzenia.

W 2013 roku nastąpił olbrzymi progres w farmakoterapii OAB dzięki pojawieniu się nowej opcji leczenia tej choroby - mirabegronu, agonisty receptorów β_3-adrenergicznych. Lek ten pobudza receptory adrenergiczne typu β_3 w pęcherzu moczowym. Efektem klinicznym tego procesu jest istotny wzrost funkcjonalnej objętości pęcherza moczowego, umożliwiający wydłużenie okresu pomiędzy mikcjami. 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, natomiast nie wpływa na fazę mikcji.

Pojawienie się mirabegronu w panelu farmaceutyków wykorzystywanych w leczeniu OAB zrodziło pytania dotyczące możliwości zastosowania skojarzonej terapii z wykorzystaniem wspomnianego agonisty receptorów β_3 oraz selektywnych leków antymuskarynowych. W randomizowanym badaniu Symphony, podjęto próbę oceny łącznego stosowania mirabegronu z solifenacyną.

W badaniach uczestniczyło 141 ośrodków z 20 krajów Europy. Badania przeprowadzano na grupie mężczyzn i kobiet w wieku >18 lat z objawami OAB utrzymującymi się co najmniej 3 miesiące. W badaniach wzięło udział 1306 pacjentów (66,4 % kobiet), którzy zostali podzieleni na 12 grup: 6 grup otrzymywało terapię skojarzoną (solifenacyna 2.5, 5 lub 10 mg plus mirabegron 25 lub 50 mg), 5 grup - monoterapię (solifenacyna 2.5, 5 lub 10 mg lub mirabegron 25 lub 50 mg) oraz grupa placebo.

Celem badań było sprawdzenie, czy terapia skojarzona mirabegronu z solifenacyną wykazuje większą efektywność w porównaniu do monoterapii przy pomocy samej solifenacyny (5 mg), ocena zależności dawka - odpowiedź, a także bezpieczeństwa i tolerancji kombinacji tych leków w porównaniu do placebo oraz monoterapii.

Punktami końcowymi badania były: średnia objętość mikcji, średnia ilość mikcji na dobę, ilość epizodów parć oraz nietrzymania moczu na dobę. Szczegółowej ocenie poddano wszystkie przypadki działań niepożądanych terapii, ciśnienie krwi, tętno, objętość moczu zalegającą po mikcji, a także parametry EKG i badań laboratoryjnych.

Skojarzona terapia solifenacyny (5 lub 10 mg) z mirabegronem okazała się istotnie zwiększać średnią objętość mikcji w porównaniu z solifenacyną w dawce 5 mg. Wykazano również obecność zależności dawka - odpowiedź, stwierdzono bowiem, że zwiększanie dawek solifenacyny

Fot. © apops - Fotolia.com

i mirabegronu prowadziło do proporcjonalnego zwiększenia średniej objętości mikcji w porównaniu do monoterapii przy pomocy mirabegronu.

Trzy grupy terapii skojarzonej (solifenacyna 5 mg plus mirabegron 50 mg, solifenacyna 10 mg plus mirabegron 25 mg oraz solifenacyna 10 mg plus mirabegron 50 mg) istotnie zmniejszały dobową częstość mikcji w porównaniu z solifenacyną w dawce 5 mg, natomiast pięć - ilość parć naglących. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią skojarzoną a solifenacyną w dawce 5 mg w odniesieniu do ilości epizodów nietrzymania moczu, czego przyczyną może być mały odsetek pacjentów z naglącym nietrzymaniem moczu (21,5 %), mała liczba tych epizodów (średnio 1,35 na dobę) oraz dość duże odchylenie standardowe (0,9 - 1,9 epizodu na dobę).

Nie wykazano istotnych działań niepożądanych terapii, zmian ciśnienia tętniczego, tętna, objętości PVR czy zmian w EKG oraz parametrów badań laboratoryjnych. Nieznacznie zwiększona była częstość zaparć w grupie przyjmującej terapię skojarzoną. Terapia skojarzona okazała się

charakteryzować podobnym do monoterapii solifenacyną profilem bezpieczeństwa i tolerancji.
Częstość objawów niepożądanych charakterystycznych dla leków antymuskarynowych wzrastała proporcjonalnie do zastosowanej dawki solifenacyny w monoterapii, lecz nie zmieniała się w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (z wyjątkiem zaparć) i była podobna do obserwowanej w grupie otrzymującej solifenacynę, co wskazuje na nieobecność addytywnych efektów terapii skojarzonej oraz istotnych klinicznie objawów interakcji pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono zależnych od dawki zmian tętna czy ciśnienia tętniczego porównując grupę otrzymującą terapię skojarzoną do otrzymującej sam mirabegron lub solifenacynę.

WNIOSKI

Ze względu na fakt, że obie grupy leków mają odmienne mechanizmy działania, bardzo interesującym wydaje się możliwość ich wykorzystania w farmakoterapii skojarzonej. Wydaje się, że redukcja dawek leków stosowanych w terapii skojarzonej pozwoli na poprawę profilu tolerancji leczenia pacjentów z OAB, a jednocześnie nie wpłynie na jego efektywność.
Brak istotnego wpływu terapii skojarzonej na PVR pozwala przypuszczać, że łączne stosowanie mirabegronu z solifenacyną nie będzie zwiększało ryzyka retencji moczu. Wspomniana terapia wydaje się być ciekawą opcją farmakoterapii OAB, pozwalającą, z jednej strony, zmaksymalizować efektywność, a z drugiej - zminimalizować efekty niepożądane leczenia. Mniejsza ilość działań niepożądanych w grupie otrzymującej terapię skojarzoną w porównaniu z przyjmującą solifenacynę w dawce 10 mg oraz brak istotnego klinicznie addytywnego wpływu na ciśnienie i tętno sugeruje, że wspomniana terapia skojarzona może być bardzo ciekawą opcją terapeutyczną dla pacjentów z OAB, źle tolerujących leczenie przy pomocy samych leków antymuskarynowych.
Wyniki tych badań wydają się wskazywać lepszą efektywność i tolerancję leczenia skojarzonego przy pomocy solifenacyny i mirabegronu w porównaniu do uprzednio badanych terapii skojarzonych, m.in. z wykorzystaniem antagonistów receptorów α1-adrenergicznych (leków szeroko stosowanymi w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) oraz leków antymuskarynowych.

Leczenie OAB w Polsce i za granicą

Anna Ciepiela

Jaki jest minimalny zakres procedur medycznych, które powinny znaleźć się w koszyku świadczeń gwarantowanych, tak aby lekarze mogli w pełni realizować wytyczne odnośnie postępowania terapeutycznego u pacjentów z OAB? Czy Polacy mają dostęp do terapii, z których korzystają obywatele innych krajów, zwłaszcza tych na podobnym poziomie rozwoju? Odpowiedź na te pytania postawili sobie za cel autorzy raportu „Leczenie OAB - gdzie jesteśmy w Polsce?".

Farmakoterapia I i II rzutu

W ramach farmakologicznego leczenia podstawowego OAB, refundacji w Polsce podlegają jedynie dwie substancje (tolterodyna i solifenacyna) w postaci 5 leków. Substancje te są refundowane w ramach grupy terapeutycznej: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym. Wszystkie pozostałe, dopuszczone do obrotu na terenie Polski leki na OAB nie są współfinansowane z budżetu państwa. Zdecydowanie lepiej jest u naszych sąsiadów - w Czechach w ramach podstawowego leczenia farmakologicznego pęcherza nadreaktywnego, refundacji podlega aż 5 substancji czynnych: oksybutynina, tolterodyna, daryfenacyna, fezoterodyna, solifenacyna; z kolei na Słowacji: solifenacyna, fezoterodyna, daryfenacyna, oksybutynina w formie doustnej, propiwerina i trospium. Leki te dostępne są na receptę, zgodnie ze wskazaniami medycznymi - refundacja nie jest ograniczona żadnymi dodatkowymi warunkami.
Obecnie jedyną alternatywą dla leków antycholinergicznych są agoniści receptorów beta-3-adrenergicznych, czyli substancja mirabegron - uznana przez środowisko medyczne za terapię przyszłości. Substancja ta jest dostępna na polskim rynku, jednak wciąż nie znajduje się na liście leków refundowanych. Niemniej, posiada pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Z refundowanej terapii z użyciem mirabegronu mogą skorzystać już pacjenci z Czech, Słowacji, Szwecji, Finlandii, Norwegii, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii czy Grecji.

Toksyna botulinowa typu A

Toksyna botulinowa od niedawna, z ogromnymi sukcesami, stosowana jest w leczeniu nietrzymania moczu. *Terapia z użyciem toksyny botulinowej daje spektakularne efekty, a sam zabieg jest bardzo prosty do przeprowadzenia* - mówi prof. Tomasz Rechberger, kierownik Kliniki Ginekologii Operacyjnej Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie. Obecnie w Polsce leczenie OAB za pomocą toksyny botulinowej A jest mocno ograniczone. *Toksyna botulinowa nie jest refundowana przez NFZ, płatnik płaci jedynie za wstrzyknięcia substancji, a nie zakup leku* - wyjaśnia prof. Tomasz Rechberger. Szansą na zmianę tej sytuacji jest wydana w dniu 5. maja 2014 rekomendacja Agencji Oceny Technologii