

Обзор применения солифенацина в терапии недержания мочи

Ramandeep Basra, Con Kelleher

Отделение гинекологии, Траст фонда Национальной службы здравоохранения имени Св.Томаса, Лондон, Великобритания

Перевод – М.Г. Романюк

Украинский институт сексологии и андрологии

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) является распространенным состоянием, которое оказывает негативное влияние на качество жизни. Наличие ургентного недержания мочи значительно добавляет морбидности пациентам с ГАМП, по сравнению с теми, кто хорошо удерживает мочу. Первичной терапией ГАМП и ургентного недержания мочи является комбинация поведенческой терапии и антимускариновых препаратов. Идеальный антимускариновый препарат должен эффективно уменьшать выраженность симптомов ГАМП и иметь минимальное количество побочных эффектов; он должен выпускаться в форме с замедленным высвобождением для приема один раз в сутки и в такой эффективной дозировке, которая позволила бы легко титровать дозу большинству пациентов с приведенными выше проблемами. Сукцинат солифенацина появился в 2005 году и продемонстрировал как в краткосрочных, так и в длительных клинических исследованиях, соответствие этим требованиям. Солифенацин – это конкурентный антагонист М3-рецепторов с большим периодом полувыведения (45–68 ч). Он доступен в двух дозировках, в частности 5 и 10 мг в форме таблеток для одного приема в сутки. Эффективность и переносимость солифенацина при лечении больших со всеми симптомами ГАМП были оценены в ряде крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Долгосрочная безопасность, эффективность, переносимость и приверженность терапии были установлены в открытом исследовании продолжительностью 40 нед.

Ключевые слова: солифенацин, недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь.

Недержание мочи по определению Международного общества по недержанию – это «жалоба на непроизвольное вытекание мочи» (Abrams с соавт., 2000 г.). Распространенность недержания мочи составляет 13,1% среди женщин и 5,4% среди мужчин, что установлено в недавнем популяционном исследовании, проведенном в 5 странах (Irwin с соавт., 2006). Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) является симптомокомплексом, характеризующимся императивными позывами, которые в свою очередь стимулируют симптомы учащенного мочеиспускания и ноктурии с или без недержания мочи. Эпидемиологические исследования (Irwin и др., 2006) оценили распространенность ГАМП около 14–16% в возрасте старше 40 лет, при том что с возрастом она непреклонно растет как у мужчин, так и у женщин. Считается, что одна треть пациентов с ГАМП имеет ургентное недержание мочи. При наличии этого состояния морбидность значительно возрастает по сравнению с пациентами с ГАМП, которые нормально удерживают мочу (Milsom и др. 2001; Стюарт и др., 2003).

Первичной терапией ГАМП и ургентного недержания мочи является комбинация поведенческих мер (включая тренировку мочевого пузыря) и антимускариновых препаратов. Несмотря на доказанную эффективность этих препаратов в отношении симптомов ГАМП, побочные эффекты нарушают переносимость и приверженность терапии, используемые до-

зирования не всегда простые, при которых эффективность является спорной, поэтому назначаемые дозы не всегда оптимальны, а их стоимость может быть слишком высокой.

Идеальный антимускариновый препарат должен эффективно облегчать симптомы ГАМП, с минимальными побочными эффектами; он должен быть доступен в форме с замедленным высвобождением и с такой концентрацией активного вещества, которая позволила бы легко титровать дневную дозу большинству пациентов с ГАМП. Сукцинат солифенацина – это относительно новый антимускариновый препарат, который продемонстрировал свое соответствие этим требованиям как в коротких, так и в длительных клинических испытаниях (Chapple, 2000).

Цель обзора: описание фармакологических свойств и клинических данных эффективности препарата солифенацин.

Патофизиология ГАМП

Этиология ГАМП является мультифакторной. Хотя большая часть случаев идиопатические, среди известных факторов, участвующих в появлении ГАМП, можно выделить патологию нижних мочевых путей (инфекция, кальцилаты, камни), неврологические состояния (инсульт, деменция, рассеянный склероз), системные состояния (сердечная недостаточность, сахарный диабет), функциональные и поведенческие состояния (злоупотребление кофеина и алкоголя, чрезмерная подвижность) и побочные эффекты лекарственных средств (Ouslander, 2004).

Непроизвольные сокращения мышц детрузора могут быть связаны с ГАМП. Медиатором сокращения мочевого пузыря является ацетилхолин; периферический нейротрансмиттер, который действует на мускариновые рецепторы мышцы детрузора. Из пяти известных подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), M2 и M3 находятся в мочевом пузыре и M3-рецепторы, скорее всего, являются самыми важными в сократимости мочевого пузыря. Действительная функция M2-рецепторов внутри мочевого пузыря недостаточно понятна, но считается, что они могут противодействовать расслаблению гладкомышечных волокон, которое медируется симпатической нервной системой, или приводить к активации неспецифических катионных каналов и активации калиевых каналов (Hedge с соавт., 1997, 1999). Также, считается, что при некоторых болезненных состояниях, таких, как нейрогенное расстройство мочевого пузыря, рецепторы M2 могут становиться более важными в запуске сокращений детрузора (Braverman с соавт., 1998).

Антимускариновые препараты

Более старые антимускариновые препараты, такие, как оксибутинин, не являются селективными ни к мочевому пузырю, ни к конкретным подтипам рецепторов, таким образом связаны с большим риском общих антихолинергических побочных эффектов. Самыми частыми побочными реакциями всех антимускариновых препаратов являются сухость во рту, запоры, нарушение зрения, гастроэзофагальный реф-

люкс, и когнитивные нарушения. Нежелательные явления вследствие приема препаратов несколько раз в день могут влиять на их переносимость, комплаенс и соответственно на эффективность лечения. Исследование 1997 года, в котором изучали реальную эффективность оксibuтинина, преимущественно быстрого высвобождения, по всему миру (в виде противопоставления клиническим испытаниям), показало значительное влияние на эффективность лечения побочных эффектов антимускариновых препаратов. Многие пациенты, которые ощутили эффективность препарата, все же не могли переносить его побочные эффекты, в связи с чем только 18% пациентов остались в исследовании в течение 6 мес (Kelleher с соавт., 1997). Препарат оксibuтинина с замедленным высвобождением оказался не меньшее эффективным, чем оксibuтин с немедленным высвобождением, однако проявил значительно меньше побочных эффектов. Препараты с контролируемым высвобождением активного вещества связаны с более низкой пиковой концентрацией препарата и его метаболитов в сыворотке, что приводит к менее частым и не таким тяжелым побочным эффектам (Virns с соавт., 1997).

В последнее время возникли опасения относительно значительного влияния на когнитивную функцию среди пациентов, которые получали антимускариновые препараты, оказывающие эффект на M1-рецепторы и проникающие через гематоэнцефалический барьер. Кау и соавторы (2006) установили, используя узнавательный тест имя-лицо, что в дозировке 20 мг один раз в сутки оксibuтинин давал такой же эффект, как и за 10–20 лет когнитивной деградации (возрастной). Это имеет особое значение среди пожилых пациентов, у которых уже есть определенный уровень нарушения умственных способностей, но для которых ГАМП имеет преобладающее значение. Это также важно для тех пациентов, которые принимают другие препараты, обладающие некоторыми антихолинергическими эффектами. Кау и соавторы показали, что дарифенацин, который высоко селективен к M3-рецепторам, и толтеродин, который не проникает через гематоэнцефалический барьер, в нормальных дозах не нарушают умственные способности пациентов. Вероятно, поэтому солифенацин в схожих исследованиях не оказывал влияния на когнитивную функцию и при его применении не наблюдались нарушения умственных способностей ни в клинических испытаниях, ни в клинической практике (Кау с соавт., 2006).

Вследствие изъятия теродилина с фармацевтического рынка в 1993 году из-за опасений, касающихся сердечной функции, в частности, возникновения пируэтной тахикардии у некоторых пациентов, оценка работы сердца стала неотъемлемой частью профиля безопасности этого препарата. Ни один из современных назначаемых антимускариновых препаратов, используемых для лечения ГАМП, не давали побочных эффектов со стороны сердца даже при тщательном тестировании (Mohan с соавт., 1990).

Фармакокинетика солифенацина

В эволюции препаратов солифенацин показал самую высокую функциональную селективность в отношении мочевого пузыря по сравнению с другими органами в животных моделях. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* установлена более высокая селективность в отношении мочевого пузыря, чем к ткани слюнных желез и чем толтеродин и оксibuтинин. Именно селективность к мочевому пузырю стала основанием для применения солифенацина в лечении ГАМП (Hatanaka с соавт., 2003, Ohtake с соавт., 2003).

Солифенацин является конкурентным антагонистом M3-рецепторов. Пиковые уровни в плазме достигаются через 3–8 ч после перорального приема. Солифенацин имеет 98% связываемость с протеинами плазмы и хорошо распределяется в периферических тканях. Солифенацин имеет 90%

биодоступность и длительный период полувыведения (45–68 ч). Основным метаболитом его, как было выяснено, имеет тот же профиль родства с мускариновыми рецепторами, как солифенацин, но меньшую силу (Hedge с соавт., 1997).

Другие исследования на животных свидетельствуют, что метаболизм солифенацина опосредуется печеночным ферментом CYP3A4 и основные метаболиты могут быть выявлены в моче, кале и желчи (Onderwater, 1999). Солифенацин в терапевтических дозах не подавляет печеночные изоэнзимы системы цитохрома P450 и таким образом, как правило, не вызывает фармакокинетического взаимодействия препаратов, участвующих в CYP-зависимом метаболизме, при приеме с другими лекарствами. Солифенацин не лицензирован для назначения детям и беременным (Yamanouchi Pharma America, 2004).

Клиническая эффективность

Солифенацин доступен в двух дозировках – 5 и 10 мг, в форме таблеток для приема один раз в день, которые можно принимать как с едой, так и без еды. Исследования фазы 3 продемонстрировали дозозависимый эффект в уменьшении выраженности симптомов ГАМП, в частности, частых мочеиспусканий, императивов, ноктурии и ургентного недержания мочи. Пациенты обычно начинают с 5 мг и титруют дозу в соответствии с клинической необходимостью и личными предпочтениями до 10 мг через 4–6 нед терапии. В клинических исследованиях приблизительно 50% пациентов выбрали более высокую дозу при предложении это сделать (Naab с соавт., 2005). Побочные эффекты также дозозависимы, и включают сухость во рту, запоры и нарушение зрения.

Важно помнить, что в оригинальном 12-недельном исследовании 3-й фазы, в котором описывали начальную эффективность и переносимость препаратов, пациенты были рандомизированы без возможности выбора дозы 5 или 10 мг. В конечном счете, учитывая наше понимание выбора дозы пациентами, это должно было бы привести к тому, что 50% пациентов принимали слишком высокую или слишком низкую дозу в этом исследовании, что могло повлиять как на показатели эффективности, так и на показатели переносимости. В связи с этим, в 40-недельном расширении исследования всем пациентам рекомендовали принимать по 5 мг солифенацина в течение первых 4 нед в виде открытого исследования. В него включали пациентов, которые прошли 12-недельное оригинальное исследование и им через 4 нед предлагали повышенные дозы. И на этом этапе 50% пациентов повышали дозу со значительным улучшением эффективности, без особого влияния на переносимость (Yamanouchi Pharma America, 2004).

Клинические исследования

Существует несколько крупных рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность, безопасность, переносимость и приверженность приему солифенацина (таблица). Мы обсудим каждое из этих трех исследований.

Charple и соавторы (2004) выполнили исследование 2-й фазы для оценки эффективной дозы солифенацина для лечения ГАМП. Это было мультицентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое и толтеродин-контролируемое исследование. После слепого 2-недельного вводного плацебо-периода, пациенты были рандомизированы на 4 нед приема либо плацебо, либо солифенацина (в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или 20 мг), либо толтеродина с немедленным высвобождением (2 мг) 2 раза в день. Были включены 265 пациентов и 192 пациента завершили исследование.

Первичным показателем эффективности исследования были изменения среднего количества мочеиспусканий за 24 ч, по сравнению с начальным количеством. Вторичные показатели эффективности включали изменения объема мо-

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1

Клинические исследования, оценивающие эффективность солифенацина при лечении гиперактивного мочевого пузыря

Фаза клинических исследований	Дизайн исследований	Длительность (месяцы)	Первичные критерии эффективности	Вторичные критерии эффективности	Оценка качества жизни
2-я	Исследование определяющее дозировку. Рандомизированное, слепое, плацебо- и толтеродин-контролируемое.	2	Изменения с начальных показателей до последнего визита количества мочеиспусканий /24 часа	– изменение объема мочеиспускания; – эпизоды недержания, императивных позывов за 24 часа; – общий суммарный показатель анкеты Contilife	– Анкета Contilife
3-я	2 исследования 013, 014. Плацебо-контролируемые исследования, оценивающие солифенацин по 10 мг; Рандомизированное, двойное слепое, плацебо- и толтеродин-контролируемое исследование солифенацина; Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование солифенацина по 5 и 10 мг.	3	Среднее количество мочеиспусканий /24 часа	– изменения по сравнению с начальными показателями среднего количества императивных позывов, всех видов недержания, эпизодов ургентного недержания; – изменения по сравнению с начальными показателями среднего объема мочеиспускания	– Анкета Contilife; – КНҚ; – КНҚ
Расширенное исследование	Открытое исследование в течение 1 года по использованию солифенацина в дозировке 5/10 мг у пациентов с ГАМП	12	Среднее количество мочеиспусканий /24 часа	– императивные позывы, недержание, ноктурия/ 24 часа; – объем мочеиспускания – удовлетворенность лечением – переносимость лечения	– КНҚ
Прямое сравнение	Проспективное, двойное слепое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность солифенацина по 5 и 10 мг и толтеродина с замедленным высвобождением: исследование STAR	3	Среднее количество мочеиспусканий /24 часа	– императивы, ургентное недержание, все виды недержания, ноктурия; – прокладочный тест – количество пациентов, требующих увеличения дозы	– PBC
Пост-маркетинговое	Проспективное, двойное слепое исследование, состоящее из 2 групп, сравнивающее эффективность плацебо и солифенацина: SUNRISE – (доступны предварительные данные)	4	Изменения показателя анкеты PIUS	– общее количество эпизодов императивных позывов за 24 часа – визуальная аналоговая шкала беспокойства императивными позывами – количество эпизодов мочеиспусканий, недержания за 24 часа – визуальная аналоговая шкала удовлетворенности лечением – визуальная аналоговая шкала удовлетворенности лечением – визуальная аналоговая шкала беспокойства императивными позывами	– PBC – PIUS
Пост-маркетинговое	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами, исследование солифенацина в гибких дозировках: VENUS – (доступны предварительные данные)	3	Время предостережения Изменение количества эпизодов императивных позывов/ 24 часа	– шкала тяжести императивных позывов Indevus; – шкала восприятия императивных позывов	– шкала тяжести императивных позывов Indevus; – шкала восприятия императивных позывов

Аббревиатура: КНҚ – анкета здоровья Кинга, PBC – оценка состояния мочевого пузыря.

чи за одно мочеиспускание и среднее количество эпизодов недержания и императивных позывов за 24 ч. Изменения качества жизни оценивали при помощи опросника Contilife, состоящего из 27 пунктов.

Результаты исследования показали достоверное уменьшение среднего количества мочеиспусканий за 24 ч и увеличение среднего объема одного мочеиспускания в группе пациентов, принимавших 5, 10 и 20 мг солифенацина по сравнению с группой плацебо. Не наблюдалось статистически значимого уменьшения частоты мочеиспусканий и объема мочеиспускания в группах толтеролина и солифенацина по 2,5 мг при сравнении с плацебо (рис. 1).

Эффективность и переносимость солифенацина оказались дозозависимыми, с максимальным уменьшением частоты на фоне дозы 20 мг. Ни пациенты, получающие солифенацин, ни те, которые принимали толтеролин, не отмечали значительного уменьшения количества эпизодов недержания и императивов. Оценка качества жизни при помощи опросника Contilife показала улучшение по четырем доменам (дневная активность, эмоциональная сфера, сексуальность, и представление о самом себе) среди пациентов, получавших солифенацин, и улучшение дневной активности в группе толтеролина по сравнению с плацебо.

Самыми частыми побочными эффектами были сухость во рту и запоры. Максимальная частота случаев сухости была в группе солифенацина в дозе по 20 мг (n=14,38%), на втором месте была группа толтеролина (n=9,24%) и затем 5 и 10 мг солифенацина (n=5,14% в обеих группах).

У пациентов, получающих 20 мг солифенацина, отмечена самая высокая частота нежелательных явлений. За ними следовали пациенты группы толтеролина и самая низкая частота была среди тех, кто принимал 2,5 и 5 мг.

Четырнадцать пациентов (7%) прекратили участие в исследовании из-за побочных эффектов; 7 из них были в группе 20 мг солифенацина (один пациент прекратил участие во время вводного плацебо-периода), 6 – в группе 10 мг солифенацина и 1 пациент принимал солифенацин по 5 мг.

Было проведено 4 исследования 3-й фазы, 1-годичное открытое расширенное исследование и исследование, оценивающее безопасность и переносимость солифенацина у пациентов с ГАМП в прямом сравнении солифенацина с толтеролином.

Два первых клинических исследования 3-й фазы были разработаны для оценки эффективности и безопасности 10 мг солифенацина в двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаниях (исследования 013 и 014). Первичным критерием эффективности для обоих исследований было изменение количества мочеиспусканий за 24 ч от начала исследования до показателя через 12 нед. Среднее изменение количества эпизодов недержания за 24 ч и средний объем за одно мочеиспускание были вторичными показателями. Оба исследования показали, что солифенацин в дозе 10 мг более эффективен, чем плацебо в отношении уменьшения частоты мочеиспусканий, эпизодов недержания и императивных позывов и увеличения объема мочеиспускания. Статистически значимого уменьшения эпизодов ноктурии в обоих исследованиях не наблюдалось. В исследование были включены 1208 пациентов. Перед подбором доз препарата были проведены фармакокинетические испытания, перед и после приема препарата. В обоих исследованиях установлены легкие или умеренные побочные эффекты, самыми частыми были сухость во рту и запоры. В исследовании 013 один прекратил участие в исследовании из-за сухости во рту.

Cardozo и соавторы (2004) выполнили 12-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, оценивающее эффективность солифенацина в дозе 5 и 10 мг. Безопасность и переносимость солифенацина были вторичными объектами исследования.

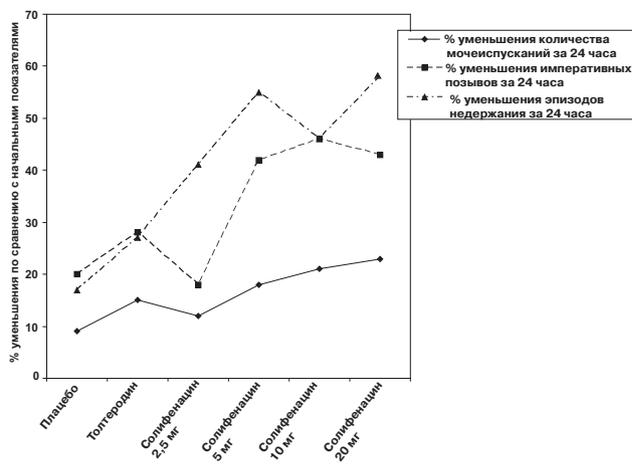


Рис. 1. Изменения показателей в дневнике мочеиспусканий в исследовании 2-й фазы, определяющие необходимую дозировку солифенацина

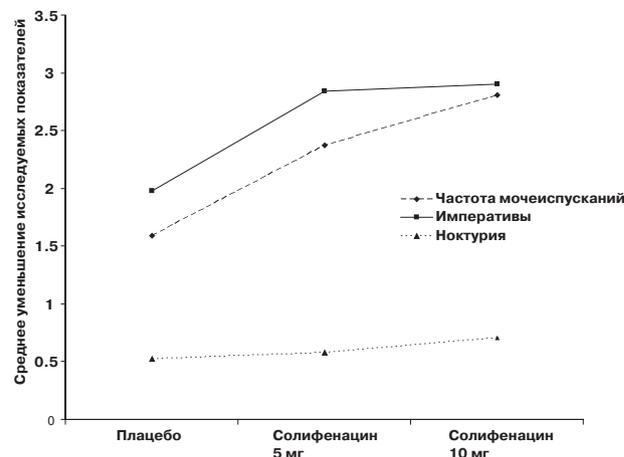


Рис. 2. Снижение, по сравнению с начальными показателями, количества мочеиспусканий, эпизодов императивных позывов за 24 часа, и эпизодов ноктурии у пациентов, получающих плацебо, 5 и 10 мг солифенацина в исследовании 3 фазы (взято из данных Cardozo с соавт., 2004 г.)

Пациенты были рандомизированы на одноразовый прием плацебо, 5 и 10 мг солифенацина.

Первичным критерием эффективности в этом 12-недельном исследовании было среднее изменение количества мочеиспускания за 24 ч. Изменения начальных показателей среднего количества императивных позывов, ночных мочеиспусканий и недержания и средний объем мочеиспускания являлись вторичными показателями. 907 пациентов принимали участие в исследовании и данные 857 пациентов были проанализированы. 281 пациент получал плацебо, 286 получали 5 мг солифенацина и плацебо и 290 получали 10 мг солифенацина.

Средние уменьшения количества мочеиспусканий, императивных позывов и эпизодов ноктурии за 24 ч показаны на рис. 2. Уменьшения частоты мочеиспусканий и эпизодов императивных позывов на фоне терапии солифенацином были статистически значимыми для обеих дозировок солифенацина. Одним из основных открытий этого исследования было достоверное уменьшение эпизодов ноктурии у пациентов, принимающих 10 мг солифенацина.

У половины пациентов, у которых отмечено недержание в начале исследования и которые получали терапию солифена-

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

цином (5 и 10 мг), прекратилось недержание в конце исследования. Частота сухости во рту составляла 7,7%, 23% и 2,3% для солифенацина по 5 мг, 10 мг и плацебо соответственно. 29 пациентов (3,2%) вышли из исследования из-за побочных эффектов; большинство из них получали 10 мг солифенацина (n=12, 3,9%), затем – пациенты из группы плацебо (n=10, 3,3%). Семь пациентов (2,3%), получавших солифенацин по 5 мг прекратили участие в исследовании из-за побочных эффектов.

В 12-недельном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3а фазы изучали эффективность 5 и 10 мг солифенацина, используя 2 мг толтеродина немедленного высвобождения в виде активного препарата сравнения (Chapple с соавт., 2004). Первичной целью была оценка эффективности солифенацина в дозировках 5 и 10 мг, в то время как вторичной целью было сравнение безопасности и эффективности с толтеродином немедленного высвобождения (НВ) в дозе 2 мг. После 2-недельного вводного плацебо-периода пациенты были рандомизированы на прием 2 мг толтеродина НВ 2 раза в день либо плацебо, либо солифенацина по 5 и 10 мг. Критериями результативности в исследовании были изменения среднего количества эпизодов императивных позывов, смешанного недержания и ургентного недержания, в начале и в конце исследования. Вдобавок оценивали среднее количество мочеиспусканий за 24 ч и средний объем мочеиспускания.

1077 мужчин и женщин получали один из исследуемых препаратов. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимом снижении количества эпизодов императивных позывов и ургентного недержания у пациентов, получавших солифенацин по сравнению с плацебо. Эти изменения не были статистически значимыми в группе, получавших толтеродин, по сравнению с плацебо. Отмечали достоверное снижение частоты мочеиспусканий на фоне всех активных препаратов, этот эффект более всего был выражен в группах солифенацина по 10 мг и 5 мг. Также отмечалось статистически достоверное улучшение объема мочеиспускания в группах солифенацина и толтеродина по сравнению с плацебо. Эти изменения показателей приведены на рис. 3.

Вышли из исследования из-за побочных эффектов 2,9% участников (n=31), больше всех из группы плацебо (n=10, 3,7%). Пять (1,9%) пациентов, принимавших толтеродин, и 16 пациентов, принимавших солифенацин (n=9, 3,2%), принимавших 5 мг, n=7, принимавших 10 мг, вышли из исследования из-за побочных эффектов.

Частота сухости во рту была 14%, 21,3% и 18,6% в группах 5 мг и 10 мг солифенацина и группе толтеродина соответственно. Запоры наблюдались у большего количества па-

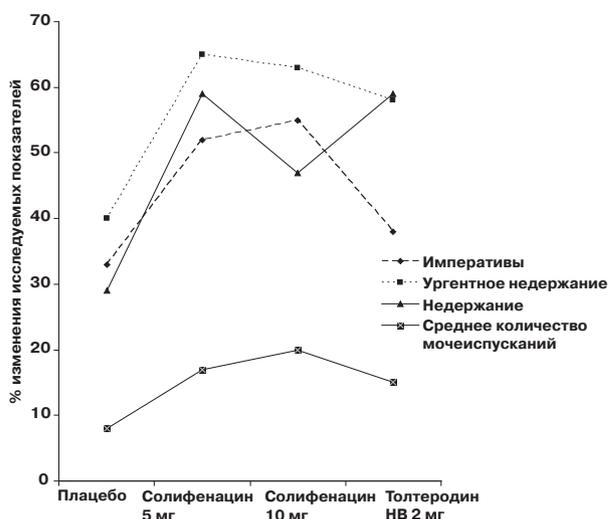


Рис. 3. Процент изменения, по сравнению с начальными показателями, среднего количества эпизодов императивных позывов, недержания и ургентного недержания, и среднего количества мочеиспусканий за 24 часа (взято из данных Chapple с соавт., 2004 г.)

циентов, получавших солифенацин, чем толтеродин.

В исследовании установлено, что 5 и 10 мг солифенацина были более эффективными, чем плацебо, в терапии ГАМП.

Эти предварительные исследования привели к исследованию STAR – прямому сравнительному исследованию, изучающему лидера препарат толтеродин с замедленным высвобождением и солифенацин в гибкой дозировке. Исследование было проспективным двойным слепым, с двумя основными параллельными группами, проводилось в течение 12 нед (Chapple и соавт., 2005). 1200 пациентов были рандомизированы, 593 начали с приема 5 мг солифенацина и 607 с 4 мг толтеродина с замедленным высвобождением. Дизайн этого исследования приведен на рис. 4.

Результаты исследования свидетельствуют, что солифенацин был не хуже, чем толтеродин, в отношении уменьшения количества мочеиспусканий за 24 ч; 2,45 и 2,24 эпизода соответственно. Терапия солифенацином показала достоверное улучшение в отношении императивных позывов, noctурии, ургентного недержания и всех видов недержания при сравнении с толтеродином. Уменьшение использования

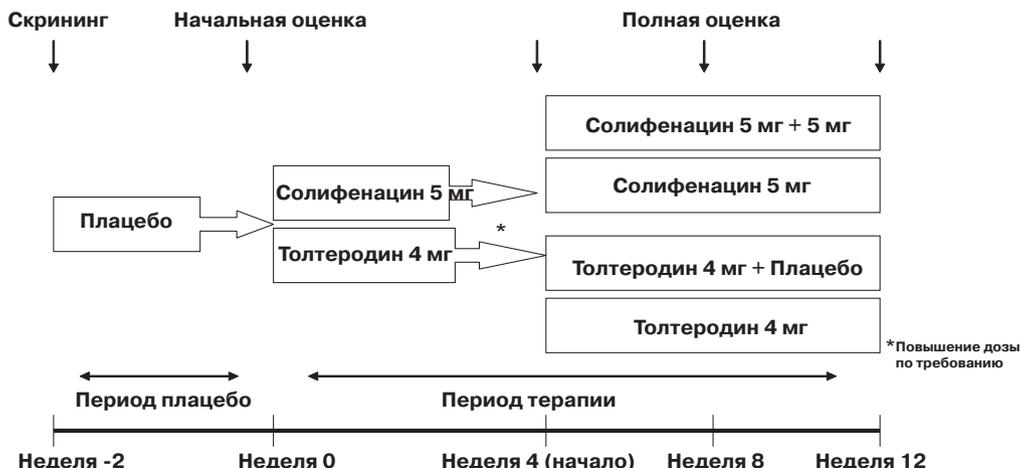


Рис. 4. Дизайн исследования STAR

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

подгузников было достоверно выше в группе солифенацина по сравнению с группой толтероидина (1,72 и 1,19 соответственно). Через четыре недели после начала лечения 48% пациентов, принимавших солифенацин, и 51% – толтероидин, потребовали повышения дозы.

Опросник по состоянию мочевого пузыря является одобренной анкетой с одним пунктом, в котором пациенту необходимо выбрать один из 6 ответов, описывающих тяжесть состояния их мочевого пузыря. Оценка показателя опросника свидетельствует о более выраженном улучшении в группе солифенацина, чем в группе толтероидина (1,51 и 1,33 соответственно).

Побочные эффекты были связаны с антимукарбиновой терапией и были от легкой до средней степени тяжести.

В процессе исследования было сделано заключение, что гибкая дозировка солифенацина является более эффективной при терапии ГАМП, чем самая высокая лицензированная доза толтероидина замедленного высвобождения.

Длительность большинства клинических исследований составляет 12 нед, что связано, среди прочих факторов, с ограничением финансирования, интенсивностью контроля и этическими факторами длительной терапии плацебо. Пациенты находятся под строгим наблюдением и получают некоторые стимулы (бесплатные испытуемые препараты) для выполнения исследования. Нельзя легко экстраполировать результаты этих краткосрочных исследований на долгосрочную эффективность и приверженность терапии.

Участникам 12-недельного исследования было предложено принять участие в 40-недельном открытом исследовании с расширением с применением препарата обеих дозировках – солифенацин (5 и 10 мг). Целью исследования была оценка долгосрочной эффективности и переносимости солифенацина (Naab с соавт., 2005). Участники наблюдались в трех интервалах. Использовали такие традиционные критерии эффективности, как частота мочеиспусканий, императивы, urgentное недержание, эпизоды ноктурии за 24-часовой период и объем мочеиспускания.

В исследовании принимали участие 1633 пациента. Среди них 42% (685) пациентов начинали и продолжали участие в исследовании с дозировкой солифенацина 5 мг. Повышение дозы исследуемого препарата выбрали 6,6% (108) – но затем вернулись к предыдущей дозе. Повысили дозу и продолжали с 10 мг солифенацина 51% пациентов, 81% пациентов закончили исследование.

На рис. 5 представлены изменения показателей дневника мочеиспускания в течение годового периода. В конце периода исследования среднее количество эпизодов недержания и частота мочеиспускания за 24 ч, уменьшились на 66% и 23% соответственно, 58% пациентов, которые имели больше, чем один эпизод недержания в день в начале исследования, начали удерживать мочу в конце исследования.

Прекратили участие в исследовании 4,7% пациентов из-за побочных эффектов (0,4% – из-за сухости во рту). Сухость во рту была у 10% пациентов, принимавших препарат в дозе 5 мг, и у 17% – 10 мг солифенацина. Общий показатель сухости во рту составлял 21%. Более половины эпизодов сухости во рту, запоров и нарушения зрения были легкой степени тяжести.

В конце исследования пациенты отвечали на вопросы об удовлетворенности терапией и о ее переносимости, 85% были удовлетворены и 99% отметили, что переносимость солифенацина удовлетворительная или приемлемая.

Анкета здоровья Кинга (КНЖ) (Kelleher с соавт., 1997) – 10-доменный инструмент определения качества жизни, разработанный для оценки качества жизни пациентов с симптомами нижних мочевых путей, использовалась в двух из исследований 3-й фазы (Chapple с соавт., 2004; Cardozo с соавт., 2004) и в открытом расширении исследования. Домены КНЖ оценивают общее восприятие здоровья, влияние недержания,

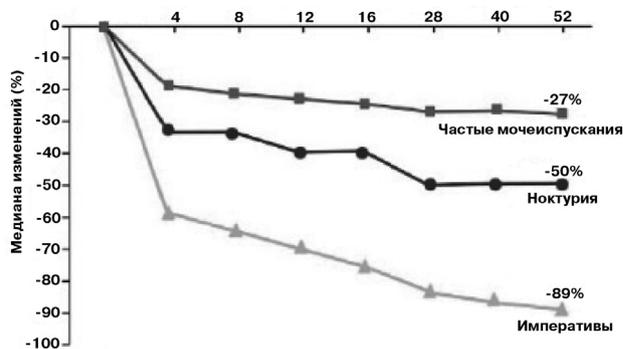


Рис. 5. Медиана процентных изменений эпизодов учащенного мочеиспускания, императивов и ноктурии у пациентов, которые долго принимали солифенацин. Перепечатано с разрешения Naab F., Cardozo L., Chapple C. с соавт. Long term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. Eur Urol, 47:376-84. Epub 2005 Jan 5

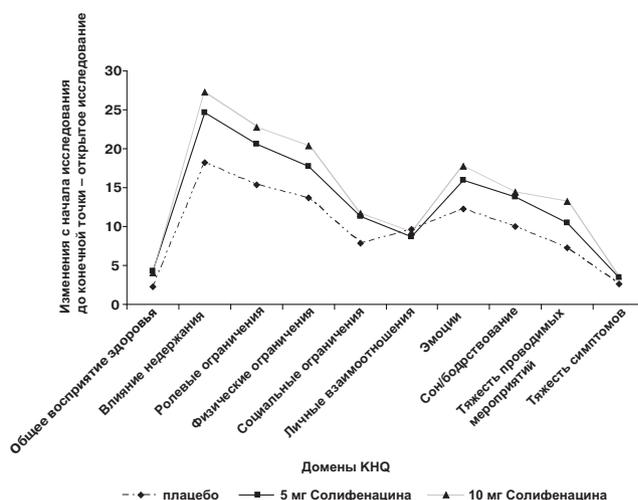


Рис. 6. Обобщенные изменения, по сравнению с начальными показателями, доменов КНЖ в двух исследованиях 3-й фазы по солифенацину

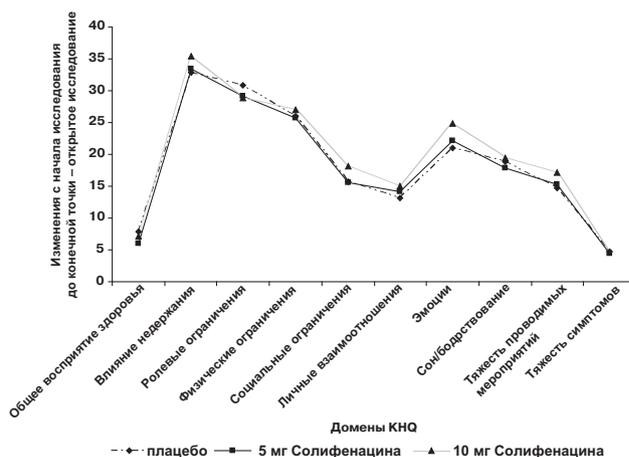


Рис. 7. Изменения, по сравнению с начальными показателями, доменов КНЖ в открытом расширенном исследовании солифенацина

ролевые, социальные и физические ограничения, личные взаимоотношения, сон/бодрствование, эмоции, тяжесть симптомов и проводимых мероприятий. КНQ переведен на 34 языка и одобрен, его используют во многих исследованиях по лекарственной терапии ГАМП (Kelleher с соавт., 2005).

Анализ данных качества жизни 12-недельного исследования был выполнен Sharples с соавторами (2004). Он показал достоверное улучшение 5 доменов КНQ у пациентов, получающих 5 и 10 мг солифенацина, по сравнению с плацебо (ролевые ограничения, физические ограничения, эмоции, оценка тяжести состояния и выраженность симптомов). Пациенты, получавшие 10 мг солифенацина, также сообщали о достоверно лучшем показателе по домену влияния недержания мочи. Результаты исследования 3-й фазы, выполненного Cardozo с соавторами (2004), также показали статистически достоверное улучшение 5 доменов анкеты КНQ для обеих доз солифенацина по сравнению с плацебо (влияние недержания, ролевые ограничения, эмоции, сон/бодрствование и тяжесть симптомов). Пациенты, получающие 10 мг солифенацина, также отмечали улучшение домена физических ограничений и общей оценки тяжести состояния (рис. 6).

Данные качества жизни долгосрочного расширенного исследования показали достоверное улучшение доменов 9 из 10 КНQ (за исключением домена личных взаимоотношений). Почти две трети этих улучшений произошли в первые 3 мес лечения и оставались до конца исследования. Анализ этих данных показал достоверное улучшение всех доменов качества жизни у пациентов, получающих 5 и 10 мг солифенацина, что составляло 17% по домену общего восприятия здоровья и улучшения на 35–48% во всех остальных доменах. Улучшение качества жизни продолжалось в течение всего 40-недельного периода расширения (рис. 7).

Предыдущие исследования солифенацина использовали в виде первичного критерия эффективности изменения частоты мочеиспусканий. Два последних исследования использовали в виде первичных критериев императивные позывы. В исследовании Venus (Vesicare efficacy and safety in patients with urgency study = Изучение эффективности и безопасности Везикара у пациентов с императивными позывами) оценивали эффективность и безопасность дозировок 5 и 10 мг солифенацина при помощи нового показателя императивных позывов, который называют «время предостережения». Время предостережения определяется, как «время от первого ощущения императива до произвольного или непроизвольного мочеиспускания» (Chalifoux, 1980). Время предостережения измеряли при помощи секундомера в течение 1 дня перед визитами, связанными с исследованием.

В исследовании участвовали 739 пациентов, 372 получали либо 5, либо 10 мг солифенацина и 367 получали плацебо. Результаты исследования показали достоверное улучшение времени предостережения у пациентов, получавших солифенацин – 186,4 с по сравнению с 54,7 с в группе плацебо. Качественную оценку императивов проводили при помощи шкалы восприятия императивных позывов (UPS) – одобренная шкала с тремя пунктами; Шкалы тяжести императивных позывов Indevus (IUSS) – опросник с одним пунктом, оценивающий тяжесть императивных позывов (Togliа с соавт., 2006). Предыдущие клинические исследования, оценивающие толтеродин и дарифенацин, использовали показатель «время предостережения» в виде конечного критерия эффективности; тем не менее в них не было показано достоверного улучшения времени предостережения (Togliа, 2006; Zinner с соавт., 2006).

Cardozo и соавторы (2003) раньше показали достоверное улучшение времени предостережения для дарифенацина по сравнению с плацебо в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Используемая доза

дарифенацина была 30 мг, а именно, двойная максимальная дозировка, лицензированная для терапии ГАМП.

В 16-недельном исследовании Sunrise (solifenacin in the treatment of urgency symptoms of OAB in a rising dose, randomized, placebo controlled, double blind, efficacy trial = солифенацин в лечении императивных симптомов ГАМП в повышаемой дозировке, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное-слепое исследование эффективности) оценивали влияние 5 и 10 мг солифенацина на тяжесть и степень беспокойства императивных позывов. В большинстве клинических исследований терапии ГАМП используют частоту мочеиспусканий и эпизоды недержания в виде первичных критериев эффективности, так как их легко объективно оценить. Императивный позыв измерять сложно, но он остается определяющим и самым беспокоящим симптомом ГАМП и соответственно самым важным как для пациентов, так и для врачей (Cardozo с соавт., 2006). Всем пациентам было предложено повышение дозы в середине исследования, так как распределение дозы солифенацина основывалось на второй рандомизации, когда пациенты, получающие 5 мг солифенацина, имели 50% шанс получить дозу 10 мг. Тяжесть и степень беспокойства от императивных позывов были выбраны как первичные критерии эффективности в исследовании. Одобренная шкала императивных позывов, состоящая из 5 пунктов; PIUS и визуальная аналоговая шкала (VAS) использовались для оценки степени беспокойства императивов. Восприятие состояния мочевого пузыря, что также является разработанной и одобренной анкетой с одним вопросом, и визуальная аналоговая шкала удовлетворенности лечением также были использованы. Традиционные дневники мочеиспусканий, в частности, частота мочеиспусканий, эпизодов императивных позывов и недержания за 24 ч, использовали в виде вторичных критериев эффективности.

503 пациента получали солифенацин, начиная с дозы 5 мг, которая могла быть повышена до 10 мг при необходимости. 206 пациентов получали плацебо. Пациенты, получавшие солифенацин, достигли значительно лучшего снижения количества эпизодов императивов, ургентного недержания и частоты мочеиспускания по сравнению с плацебо. Эти тенденции также были отмечены в качественной форме. Кроме того отмечалось снижение степени беспокойства от императивных позывов на 42,4% и 31,7% по шкалам VAS и PBC соответственно. Удовлетворенность лечением достоверно выросла.

Частота сухости во рту и запоров была выше у пациентов, получавших солифенацин (15,8% и 6,9% соответственно), чем в группе плацебо (2,7% и 2,2% соответственно). Частота нарушения зрения была одинаковой. Уровни выходов из исследования в группах солифенацина и плацебо были также одинаковыми (12,1% и 11,6%) (Cardozo с соавт., 2006). Полные данные этого исследования не были опубликованы в период подготовки данной статьи.

ВЫВОДЫ

Солифенацин появился на фармацевтическом рынке в 2005 году как первый препарат для приема один раз в день, с гибкой дозировкой, являющийся селективным к М3-рецепторам антимускариновым препаратом для терапии ГАМП. Эффективность и переносимость солифенацина для терапии всех симптомов ГАМП были оценены в нескольких больших плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. Долгосрочная безопасность, эффективность, переносимость и приверженность терапии были установлены в открытом 40-недельном продолжении одного из исследований. Исследования показали, что 50% пациентов выбирают более высокую или более низкую дозировку в клинических испытаниях, при возможности. Бо-

лее высоки дозы солифенацина не связаны с более частым прекращением участия в исследовании. Было показано, что солифенацин улучшает восприятие пациентами своей симптоматики со стороны мочевого пузыря и качества жизни пациентов, которые страдают от ГАМП. Кроме того, недавние исследования, использующие некоторые методики измерения императивных позывов, показали, что несмотря на используемую методику, солифенацин в любом случае уменьшает выраженность этой симптоматики. Большое пост-маркетинговое исследование, напрямую сравниваю-

щее солифенацин в гибкой дозировке с толтеродином с замедленным высвобождением, показало значительное преимущество терапии солифенацином.

В клинической практике пациенты начинают с 5 мг солифенацина и им предлагают титровать дозу в течение 4–6 нед терапии. Это может улучшить эффективность терапии и позволит создать оптимальный контроль ГАМП. Будет ли титрование оптимальной дозы в клинической практике отображать результаты клинических исследований еще следует установить.

Огляд застосування соліфенацину в терапії нетримання сечі
Ramandeep Basra, Con Kelleher
Переклад – М.Г. Романюк

Гіперактивний сечовий міхур (ГАМП) є поширеним станом, який чинить негативний вплив на якість життя. Наявність ургентного нетримання сечі значно додає морбідність пацієнтам з ГАМП порівняно з тими, хто добре утримує сечу. Первинної терапією ГАМП і ургентного нетримання сечі є комбінація поведінкової терапії та антимускаринових препаратів. Ідеальний антимускариновий препарат повинен ефективно зменшувати вираженість симптомів ГАМП і мати мінімальну кількість побічних ефектів; він повинен випускатися у формі з уповільненим вивільненням для прийому один раз на добу і в такому ефек-

тивному дозуванні, яке дозволило б легко титрувати дозу більшості пацієнтів з наведеними вище проблемами. Сукцинат соліфенацину з'явився в 2005 році і продемонстрував як в короткострокових, так і в тривалих клінічних дослідженнях відповідність цим вимогам. Соліфенацин – це конкурентний антагоніст М3-рецепторів з великим періодом напіввиведення (45–68 год). Він доступний у двох дозуваннях, зокрема 5 і 10 мг у формі таблеток для одного прийому на добу. Ефективність та переносимість соліфенацину при лікуванні хворих з усіма симптомами ГАМП були оцінені в низці великих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень. Довгострокова безпека, ефективність, переносимість і прихильність терапії були встановлені у відкритому дослідженні тривалістю 40 тиж.

Ключові слова: соліфенацин, нетримання сечі, гіперактивний сечовий міхур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. 2000. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care*, 6(11 Suppl):S580–90. 1997.
- Birns J, Malone-Lee JG, and the Oxybutynin CR study group. Controlled-release oxybutynin maintains efficacy with a 43% reduction in side effects compared to conventional treatment. *Neurourol Urodyn*, 16:429–30.
- Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. 1998. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol*, 275:R1654–60.
- Cardozo L, Prescott K, Serdarevic D, et al. 2003. Can medication prolong warning time [poster]. Presented at ICS, Florence Italy.
- Cardozo L, Lisek M, Millard R, et al. 2004. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*, 172:1919–24.
- Cardozo L, Dewilde T, Feyereis J, et al. 2006. Solifenacin significantly reduces both urgency severity and bother: Results from the flexible dose, placebo controlled, multinational Sunrise study. IUGA, Athens, Greece.
- Cardozo L, Nagy G, Kiss L, et al. 2006. Solifenacin in the treatment of urgency symptoms of overactive bladder in a flexible dose, placebo controlled trial. The sunrise study IUGA, Athens, Greece.
- Chalfoux P. 1980. Urinary continence/incontinence. Recognizing warning time: a critical step towards continence. *Geriatr Nurs*, 1:254–5.
- Chapple CR. 2000. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology*, 55(5A Suppl):33–46.
- Chapple CR, Arano P, Bosch J, et al. 2004. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int*, 93:71–7.
- Chapple C, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. 2004. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*, 93:303–10.
- Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. 2005. 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*, 48:464–70.
- Haab F, Cardozo L, Chapple C, et al. 2005. Long term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol*, 47:376–84. Epub 2005 Jan 5.
- Hatanaka T, Ukai M, Ohtake A, et al. 2003. In vitro tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats and monkeys [poster]. ICS, Florence Italy.
- Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, et al. 1997. Functional role of M2 and M3 receptors in the urinary bladder of rats in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol*, 120:1409–18.
- Hedge SS, Eglen RM. 1999. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*, 64:419–28.
- Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, et al. 2006. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol*, 50:1306–14.
- Kay G, Crook T, Rekedal L, et al. 2006. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 50:317–26. Epub Apr 19.
- Kelleher C, Cardozo L, Chapple C, et al. 2005. Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int*, 95:81–5.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al. 1997a. A medium term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol*, 104:988–93.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al. 1997b. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol*, 104:1374–9.
- Milson I, Abrams P, Cardozo L, et al. 2001. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 87:760–6.
- Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al. 1990. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA*, 264P:2788–90.
- Ohtake A, Hanataka T, Ikeda K, et al. 2003. In vivo bladder selective profile of solifenacin succinate (YM905) over salivary gland in mice and rats [poster]. ICS Florence Italy.
- Onderwater RCA. 1999. Identification of human liver CYP isoforms involved in the metabolism of YM905. Yamanouchi Europe BV, Registration number D199900072-01.00. International study ID 905-ME-020.
- Ouslander JG. 2004. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*, 350:786–99.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. 2003. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 20:327–36.
- Toglia M, Andoh M, Hussain I. 2006a. Solifenacin improves urgency symptoms as assessed by voiding diaries and patient-reported outcomes (PRO) in patients with overactive bladder [poster]. ICS, Christchurch, New Zealand.
- Toglia M, Andoh M, Hussain I. 2006b. Solifenacin improved warning time significantly compared to placebo in patients with overactive bladder [poster]. IUGA, Athens, Greece.
- Yamanouchi Pharma America, Inc. Nov 2004. Vesicare prescribing information [online]. Accessed 17 October 2006. URL: http://www.vesicare.com/assets/Vesicare_prescribing_info.pdf.
- Zinner N, Susset J, Gittelman M, et al. 2006. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist; an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract*, 60:119–26.