

Darifenacin v praksi: rezultati šestmesečne raziskave IV. faze

Darifenacin in a real-world practice:
results of a 6-month phase IV. trial

Tine Hajdinjak,¹ Jurij Leskovar²

¹ Odsek za urologijo,
Oddelek za kirurgijo,
Splošna bolnišnica
Murska Sobota

² Oddelek za urologijo,
UKC Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

Tine Hajdinjak,
Črnogorska 14,
2000 Maribor, e-mail:
tine.hajdinjak@gmail.
com

Ključne besede:

antiholinergična zdravila,
čezmerno aktivni sečni
mehur, neželeni učinki,
kakovost življenja,
sodelovanje bolnika

Key words:

cholinergic antagonists,
urinary bladder,
overactive, adverse
effects, patient
compliance, quality of
life

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;
82: 288–97

Prispelo: 23. jul. 2012,
Sprejeto: 18. feb. 2013

Raziskavo je financiralo
podjetje Novartis.

Izvleček

Izhodišča: Zdravljenje simptomov čezmerno aktivnega sečnega mehurja (PASM) bolniki marsikdaj prekinajo, poročajo o neželenih učinkih (NU) in menjajo zdravila. Kateri dejavniki vplivajo na to, smo za novejši M3 selektivni antiholinergik darifenacin preučevali v razmerah vsakodnevne klinične prakse.

Metode: Opazovalna prospektivna 24-tedenska multicentrična raziskava IV. faze. Bolnikom s PASM je bil predpisan darifenacin. Ocenjevali so se NU in sodelovanje pri zdravljenju. Uspeh zdravljenja se je ocenjeval kot sprememba na 6-stopenjski lestvici ocene stanja.

Rezultati: 710 bolnikov: 218 moških in 492 žensk, povprečna starost 61 let. 19,2 % bolnikov je odstopilo ali ni opazilo izboljšanja, 48,2 % je poročalo o izboljšanju za 1–2 stopnji in 32,7 % o izboljšanju za 3 stopnje ali več. Večje izboljšanje je bilo ugotovljeno pri tistih, ki so na začetku poročali o hujših težavah in pri mlajših. Spol, predhodno zdravljenje z antiholinergikom ali pojav NU niso bili povezani z uspehom zdravljenja.

Darifenacin je prejelo 6 mesecev 581 (81,8 %) bolnikov, 542 (76,3 %) pa jih je nadaljevalo z zdravljenjem po koncu raziskave. Napovedni dejavniki za prekinitev zdravljenja so bili: pojav NU, starost (mlajši so pogosteje prenehali zdravljenje) in trajanje simptomov (tisti s krajšim trajanjem težav so pogosteje prekinili zdravljenje). Stopnja težav, jemanje antiholinergika pred tem ali spol niso bili povezani s prenehanjem jemanja zdravila.

O NU je poročalo 192 (27 %) bolnikov, ženske pogosteje kot moški. Trajanje simptomov ali stopnja težav niso bili povezani z NU.

Zaključki: Darifenacin je enako učinkovit pri obeh spolih in je lahko antiholinergik prve izbire in enako koristi po neuspehu zdravljenja z drugim antiholinergikom.

Abstract

Introduction: Patients often stop treatment and report adverse events when treated with drugs for overactive bladder (OAB). Which predictors influence compliance and treatment success was studied for M3 selective anticholinergic darifenacin in a real-world situation.

Methods: Prospective observational multicentre 24-week phase IV trial. Patients with OAB were prescribed darifenacin. Adverse effects and compliance with treatment were evaluated. Treatment success was evaluated as change in the bother score on the 6-point scale for condition assessment.

Results: 710 patients: 218 males, 492 females, mean age 61 years. 19.2 % were either lost or reported no improvement, 48.2 % reported improvement by 1 or 2 grades and 32.7 % improved by 3 or more grades. Better treatment success was found among those with more problems (higher bother) and younger. Gender, previous exposure to anticholinergics or presence of adverse effects were not related to treatment success.

581 (81.8 %) of included patients were on treatment for the duration of the study and 542 (76.3 %) continued after 6 months. The most significant predictor for discontinuation of treatment was the presence of adverse events (reactions), others were age (younger tend to stop treatment) and duration of problems (those with shorter duration tend to stop). Grade of problems, previous anticholinergic or gender were not related to discontinuation of treatment.

Adverse events were reported by 192 patients (27 %). Females reported adverse events more often than males. Duration or grade of symptoms and age were not related to adverse events.

Conclusions: Darifenacin is equally effective in both genders. It is the first-choice anticholinergic and is also useful in cases where other anticholinergics fail.

Uvod

Čezmerno aktiven sečni mehur (PASM) je eno najpogostejših kroničnih bolezenskih stanj. Za zdravljenje simptomov PASM je na voljo več zdravil, tako starejših kot novejših, ki spadajo v skupino antiholinergikov. Zlasti za skupino novejših zdravil velja, da sta učinkovitost in profil neželenih učinkov (NU) načeloma primerljiva.^{1,2} Opažajo pa, da se zdravila pri zdravljenju pogosto menjavajo, bolniki zdravljenje marsikdaj prenehajo in poročajo o NU. Zato se pojavljajo praktična vprašanja, kot so: koliko bolnikov bo zdravilo pripravljeno redno jemati, kako dolgo, koliko jih bo z zdravljenjem zadovoljnih in kateri so napovedni dejavniki, ki bi nam lahko pri predpisovanju antiholinergikov pomagali. Nenazadnje, odzivi bolnikov v vsakodnevni praksi so lahko drugačni od odzivov v kliničnih raziskavah III. faze pred registracijo zdravila. Zato je bila zastavljena raziskava IV. faze, ki je poskušala prispevati k odgovoru na vprašanje, kaj lahko od novejšega M3 selektivnega antiholinergika darifenacina pričakujemo v klinični praksi.

Materiali in metode

Select Plus je bila prospektivna opazovalna multicentrična 6-mesečna raziskava IV. faze, ki je potekala pri ponudnikih zdravstvenih storitev primarne, sekundarne in terciarne ravni. Protokol je pregledala in odobrila Državna komisija za medicinsko etiko (št. 110/06/07).

Odrasle osebe, moški in ženske, ki so obiskali urološko ali ginekološko ambulantno zaradi simptomov PASM, niso prejeli antiholinergičnih zdravil in pri njih ni bilo kontraindikacij za predpisovanje antiholinergika, so bili povabljeni k sodelovanju. Simptomi PASM so bili opredeljeni kot urgenco (nuja, občutek nenadnega siljenja na vodo, ki ga je težko odložiti), frekvenca (več kot 8 uriniranj v 24 urah) ali urgentna inkontinenca (neželeno uhajanje urina, ki se pojavi neposredno po urgenci ali hkrati z občutkom urgence).

Ob vključitvi v raziskavo so bolniki poročali o trajanju težav s PASM (manj kot leto dni, 1–5 let ali več kot 10 let) in ocenili teža-

ve v zvezi s PASM na šeststopenjski opisni lestvici (ne povzroča težav, zelo malo težav, malo težav, zmerne težave, resne težave, veliko resnih težav). Prejeli so zdravstvenovzgojno knjižico Jurija Leskovarja *Prekomerno aktivni sečni mehur* in dobili recept za darifenacin (Emselex) 7,5 mg dnevno. Knjižica je vsebovala razlago anatomije in fiziologije simptomov PASM z opisanimi koristnimi napotki za obvladovanje težav z mehurjem in vajami za treniranje mehurja in mišic medeničnega dna.

Pri drugem obisku (dva tedna po začetku jemanja darifenacina) so ocenjevali NU. Dovoljena je bila prilagoditev odmerka (dvig s 7,5 mg na 15 mg dnevno).

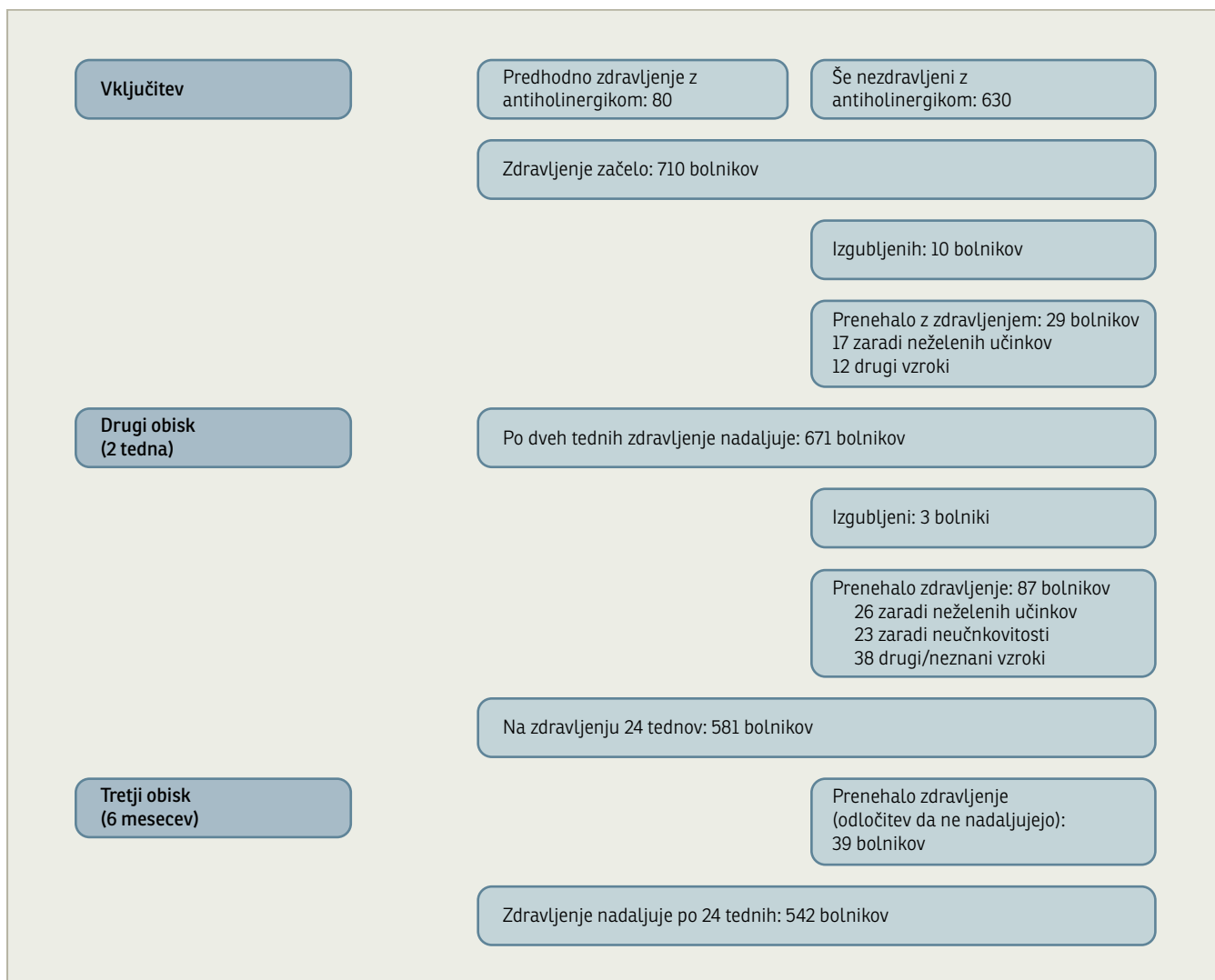
Tretji obisk je bil predviden 24 tednov (6 mesecev) po prvem predpisu darifenacina. Opravljeni sta bili ocena NU in rednost jemanja zdravila (nad 80 % predpisanih odmerkov ali manj). Bolnike, ki so jemali zdravilo ob tretjem obisku, smo vprašali, ali so pripravljeni zdravljenje nadaljevati. Ocenili so težave v zvezi s PASM na šeststopenjski lestvici tako kot pred začetkom zdravljenja. Koristnost vzgojnoizobraževalne knjižice so ocenjevali z vidika boljšega razumevanja bolezni in z vidika vpliva na sodelovanje pri zdravljenju po tristopenjski lestvici (zelo koristno, koristno, nekoristno).

Uspeh zdravljenja smo ocenili kot razliko med oceno težav zaradi PASM pri prvem in tretjem obisku na šeststopenjski lestvici. Razliko v stopnjah v oceni težav pred začetkom jemanja in šest mesecev po začetku jemanja zdravila smo združili v tri skupine: simptomi so se poslabšali ali ostali enaki, simptomi so se izboljšali za 1–2 stopnji ali simptomi so se izboljšali za 3 ali več stopenj. Iskali smo napovedne dejavnike, ki bi lahko vplivali na ugotovljeni uspeh zdravljenja.

Ocena potrebne velikosti vzorca za zaznavo NU s pogostostjo 1 na 333 s 95-odstotno zanesljivostjo je bila 1000 bolnikov.

NU so bili zabeleženi pri obeh kontrolnih pregledih (pri 2 in 24 tednih) kot opis NU, intenzivnost NU (blag, srednji ali resen) in ocena povezanosti NU z zdravilom po mnenju lečečega zdravnika (povezan, nepovezan).

Za statistično analizo smo uporabili program R verzijo 2.14.1 (The R Foundation for



Slika 1: Prikaz števila bolnikov v posameznih fazah raziskave.

Statistical Computing, Dunaj, Avstrija) in G*Power 3.1 (Univerza v Dusseldorfu, Nemčija).

Rezultati

Število vključenih bolnikov je doseglo številko 710. To je omogočilo s 95-odstotno zanesljivostjo zaznati NU s pogostostjo 1 na 235. Slika 1 prikazuje število sodelujočih bolnikov med potekom raziskave.

Med vključenimi bolniki je bilo 218 (30,7 %) moških in 492 (69,3 %) žensk. Povprečna starost sodelujočih je znašala 61 let (mediana 62), rang med 18 in 90, 50 % sodelujočih med 52 in 71 let. Moški so bili nekoliko starejši od žensk ($p < 0.001$): mediana starost moških je znašala 66 let (26–90), mediana starosti žensk pa 59 (18–90).

80 bolnikov (11 %) je že prej prejelo antiholinergike.

Vsi bolniki so poročali o vsaj enem simptomu PASM v skladu z vključitvenimi merili. O urgenci je poročalo 697 bolnikov (98 %), o frekvenci 641 bolnikov (90 %) in o urgentni inkontinenci 484 bolnikov (68 %).

Pred zdravljenjem so bolniki svoje težave v zvezi s PASM na 6-stopenjski lestvici ocenili, kakor sledi: 2 zelo malo težav, 15 malo težav, 240 zmerne težave, 338 resne, 115 veliko resnih težav. Če to združimo v tri skupine, dobimo 36,2 % bolnikov z zmernimi ali blažjimi težavami, 47,6 % bolnikov z resnimi težavami in 16,2 % bolnikov z veliko resnih težav.

Bolnikove težave niso bile povezane s starostjo. Mlajši in starejši bolniki so bili v vseh treh skupinah (ANOVA $p = 0.97$). Težave pa so bile povezane s spolom (hi-kva-

drat, $p = 0.012$): več moških je ocenilo težave na zmerne ali lažje (44 % proti 33 %) in več žensk je ocenilo svoje simptome kot zelo resne (18 % proti 12 %).

Na drugi obisk, 2 tedna po predpisu zdravljenja, ni prišlo 10 bolnikov (1,4 %). Nadalnjih 30 bolnikov se je odločilo prenehati zdravljenje (4,2 % od 710). Zdravljenje je torej nadaljevalo 671 bolnikov (94,5 %). Odmerek se je zvišal pri 192 bolnikih (28,7 % od 670 bolnikov).

Ocena težav ob zadnjem obisku (po 6 mesecih ali prej, če so prej prenehali sodelovati v raziskavi; podatki so za 657 bolnikov) je pokazala zmerne ali blažje težave pri 612 bolnikih (93 %), resne težave pri 36 bolnikih (6 %) in veliko resnih težav pri 3 bolnikih (1 %). Rezultati zdravljenja glede na bolnikovo oceno težav so prikazani v Tabeli 1. Po 6-stopenjski opisni lestvici težav (0–5) so bolniki poročali o 8 različnih kategorijah učinka zdravljenja: od poslabšanja za 2 stopnji do izboljšanja za 5 stopenj (to ustreza najboljšemu možnemu izboljšanju). Večina bolnikov (74,5 %) je poročala o izboljšanju za 1–3 stopnje. O enakem stanju kot pred zdravljenjem je poročalo 11 %, 2 % pa je poročalo o poslabšanju. Če upoštevamo vse v raziskavo vključene bolnike, lahko za 19,2 % (136/710) bolnikov ugotovimo, da se jim stanje ni izboljšalo ali so se izgubili, 48 % (342/710) jih je poročalo o izboljšanju za eno do dve stopnji na 6-stopenjski lestvici, 32,7 %

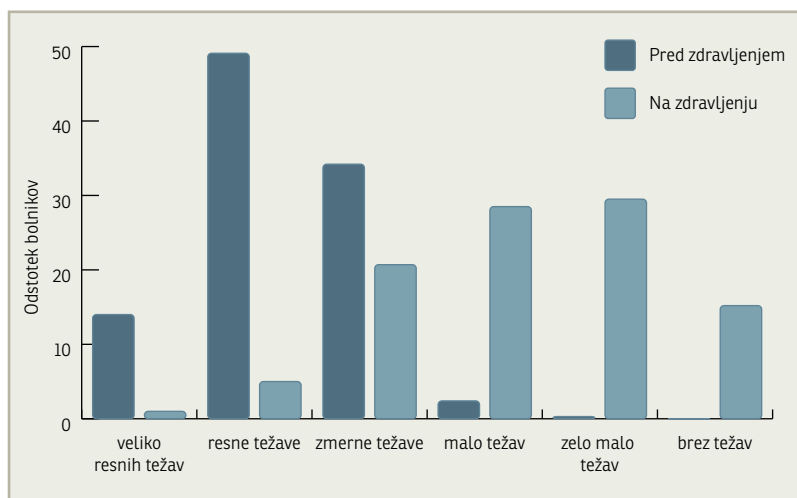
(232/710) bolnikov pa je poročalo o izboljšanju za 3 ali več stopenj.

Uspeh zdravljenja, opredeljen kot sprememba kategorije težav na 6-stopenjski lestvici, smo primerjali s podatki o bolnikih. Izboljšanje je bilo povezano s starostjo (mlajši so navajali očitnejše izboljšanje) in rednostjo jemanja zdravila (čim bolj redno jemanje, tem večje izboljšanje). Spol bolnika ali dotlejšnje jemanje drugega antiholinergika nista bila povezana z uspehom zdravljenja. Ocena težav pred zdravljenjem in ob zdravljenju za skupino bolnikov, ki so prvič prejeli antiholinergik, in za tiste bolnike, ki so že bili zdravljeni z antiholinergikom, je predstavljena na Slikah 2 in 3. Regresijski model je pokazal, da so za uspeh zdravljenja odločilni dejavniki po pomembnosti: hujše težave, rednost jemanja zdravila, krajše trajanje težav, nižja starost (mladost), mejno statistično značilno pa moški spol. Neizpostavljenost antiholinergičnemu zdravilu doslej, ki je bila univariantno negativno, vendar statistično neznačilno povezana z uspehom antiholinergičnega zdravljenja, se je kot statistično neznačilna izkazala tudi v multivariantnem modelu. Prisotnost NU ni bila povezana z uspehom zdravljenja.

Darifenacin je jemalo 581 bolnikov (81,8 %) ves čas trajanja raziskave, tj. 24 tednov. 542 bolnikov (76,3 % od vključenih 710 bolnikov in 93,3 % od tistih, ki so vztrajali v raziskavi vseh predvidenih 24 tednov) je izrazilo željo po nadaljevanju zdravljenja z darifenacinom po koncu raziskave. Zdravljenje je nadaljevalo približno 80 % bolnikov, ki so stanje pred zdravljenjem opredelili kot zmerne ali blažje težave, in 89 % bolnikov, ki so stanje pred zdravljenjem opredelili kot veliko resnih težav. Razlika (čim blažji simptomi tem več prekinitev zdravljenja) je pokazala trend. Med bolniki, ki so vztrajali pri zdravljenju 6 mesecev, je prisotnost NU bistveno vplivala na njihovo pripravljenost na nadaljevanje zdravljenja. Med tistimi, ki so poročali o NU, jih je bilo 88 % pripravljenih nadaljevati zdravljenje, med tistimi, ki o NU niso poročali, pa 95 % (hi-kvadrat, $p = 0.003$). Napovedni dejavniki bolnikove pripravljenosti nadaljevati zdravljenje tudi po koncu raziskave so bili po vrstnem redu pomembnosti: prisotnost NU, starost

Tabela 1: Rezultati zdravljenja PASM z darifenacinom kot sprememba bolnikove ocene stanja na 6-stopenjski lestvici težav (0 – ocena je enaka kot pred začetkom zdravljenja, negativna vrednost – poslabšanje, pozitivna vrednost – izboljšanje. Podatki o 657 bolnikih vključujejo tudi tiste, ki so zdravljenje prenehali prej kot v 6 mesecih.

Sprememba ocene stanja po kategorijah	Število bolnikov	%
-2	2	0,3
-1	11	1,7
0	70	10,7
1	148	22,5
2	194	29,5
3	148	22,5
4	78	11,9
5	6	0,9



Slika 2: Darifenacin zmanjša težave zaradi PASM pri bolnikih, ki antiholinergičnih zdravil za zdravljenje PASM še nikoli niso prejeli.

(starejši so bili bolj pripravljeni nadaljevati zdravljenje) in trajanje težav (bolniki, ki poročajo o dalj časa trajajočih težavah – npr. nekaj let v primerjavi s tistimi, ki poročajo o le nekaj tednov trajajočih težavah – so bolj pripravljeni zdravljenje nadaljevati). Stopnja težav, zdravljenje z antiholinergikom pred tem ali spol niso bili povezani s pripravljenostjo nadaljevati zdravljenje po koncu raziskave.

Učinkovitost in prenosljivost zdravljenja po oceni bolnika in zdravnika na 4-stopenjski lestvici (zelo dobra, dobra, zadovoljiva, nezadovoljiva) je predstavljena za tiste, ki so prejeli darifenacin vseh 24 tednov (581 bolnikov), v Tabeli 2.

Koristnost vzgojne knjižice za izboljšanje poznavanja bolezni in za spodbudo za sodelovanje pri zdravljenju so bolniki ocenili kot zelo koristno v 48,9 % in 47,5 %, koristno v 49,5 % in 50,5 % ter nekoristno v 1,5 % in 1,7 %. Vzgojne knjižice ni ocenilo 10,5 % bolnikov. Z uporabo preprostega tri-stopenjskega ocenjevalnega orodja nismo mogli oceniti vpliva knjižice na uspešnost zdravljenja. Ugotovili pa smo, da je bilo ocenjevanje knjižice povezano s poročanjem o NU:

bolniki, ki niso ocenili knjižice, so tudi redkeje poročali o NU (hi-kvadrat, $p = 0.025$).

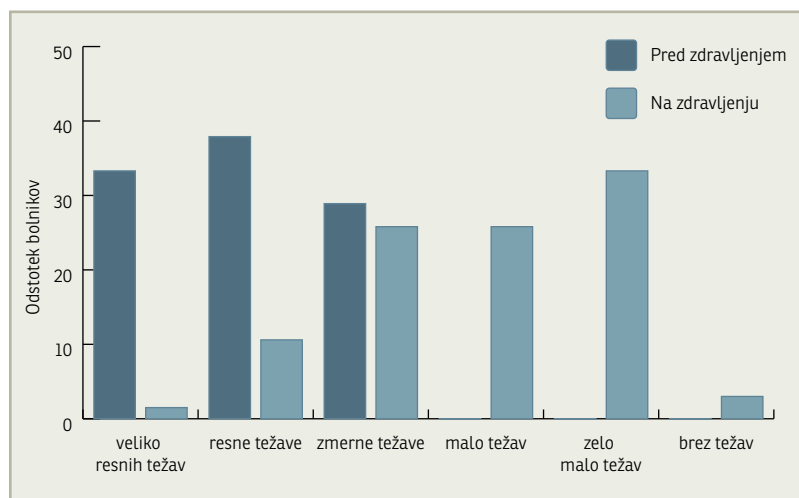
Ocena rednosti jemanja zdravila: med bolniki, ki so darifenacin prejeli 24 tednov, jih je 88,8 % poročalo, da so vzeli 80 % predpisanih odmerkov zdravila ali več, in 11,2 %, da so vzeli manj kot 80 % predpisanih odmerkov zdravila. Povezave med uspešnostjo zdravljenja in rednostjo jemanja zdravila (pod 80 % odmerkov ali 80 % in več) med bolniki, ki so prejeli zdravilo ves čas študije, ni bilo. Rednost tudi ni bila povezana s pripravljenostjo za nadaljevanje zdravljenja po koncu raziskave. Ugotovili pa smo, da je rednost jemanja zdravila povezana s poročanjem o NU: bolniki, ki so poročali o NU, so zdravilo manj verjetno redno jemali (hi-kvadrat, $p = 0.022$).

Pri drugem obisku (po dveh tednih jemanja darifenacina) je 151 bolnikov (21,6 % od 700) poročalo o NU. Suha usta in zaprtje sta bila najpogostejša. Suhe oči, glavobol in težave pri uriniranju so bili redki. V času raziskave sta bila ugotovljena dva resna NU: en zastoj urina in eno zmerno poslabšanje testov jetrne funkcije. Resni NU so se torej pojavili pri 0,28 % (95-odstotni interval zaupanja 0,05 % do 1,13 %) vseh bolnikov, ki jim je bil predpisan darifenacin.

Izraženost NU so ocenili kot blago (101 bolnik), zmerno (34 bolnikov) ali močno (17 bolnikov). Vsi bolniki, ki so ocenili izraženost NU učinkov kot blago, so zdravljenje nadaljevali. Med bolniki, ki so ocenili izraženost kot zmerno, jih je zdravljenje prekinilo 11 (32 %), med bolniki, ki so izraženost NU ocenili kot močno, pa jih je 10 (59 %) prekinilo jemanje zdravila. Ta razlika je bila statistično pomembna (hi-kvadrat, $p < 0.001$): 7 od 17 (41 %) bolnikov, ki so ocenili, da so NU močno izraženi, je nadaljevalo zdravljenje,

Tabela 2: Ocena bolnikov in zdravnikov o učinkovitosti in prenosljivosti darifenacina. Podatki 581 bolnikov, ki so zdravilo prejeli 6 mesecev.

	Nezadovoljivo	Zadovoljivo	Dobro	Zelo dobro
Zdravnikova ocena učinkovitosti	1 %	9 %	42 %	48 %
Bolnikova ocena učinkovitosti	2 %	11 %	44 %	43 %
Zdravnikova ocena prenosljivosti	0,2 %	6 %	45 %	49 %
Bolnikova ocena prenosljivosti	1 %	9 %	44 %	46 %



Slika 3: Darifenacin zmanjša težave zaradi PASM pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni z drugimi antiholinergičnimi zdravili.

9 bolnikov, ki niso poročali o NU (9/700, 1,3 %), je prekinilo zdravljenje.

Zvišanje odmerka s 7,5 mg na 15 mg ni bilo povezano s pogostostjo NU ($p = 0.828$).

O NU so bolniki poročali ne glede na stopnjo težav (hi-kvadrat, $p = 0.27$). Bolniki z zmernimi ali blažjimi težavami so o NU poročali v 20,9 %, bolniki z resnimi težavami v 20,2 % in bolniki, ki so ocenili, da jim PASM povzroča veliko resnih težav, so o NU poročali v 27,2 %.

Spol je bil povezan s pogostostjo NU (Fischerjev test, $p = 0.026$): o njih je poročalo 16,4 % moških in 23,9 % žensk. Moški so izraženo NU ocenjevali nekoliko blažje kot ženske, saj so ženske poročale o blago izraženih NU v 49 %, zmerno izraženih v 39 % in močno izraženih v 12 %, moški pa v 69 %, 22 % oz. v 9 %; razlika ni bile statistično značilna (hi-kvadrat, $p = 0.23$).

Starost bolnikov ni bila povezana s pogostostjo poročanja o NU (brez NU, povprečna starost 61 let, z NU pa je bila povprečna starost 63 let, Welch t-test, $p = 0.10$) ali z izraženo NU (ANOVA, $p = 0.83$).

Zdravniki so ocenili vzročno povezanost med NU in zdravilom v 145 primerih (95,4 % od 152 poročil o NU), v 7 primerih pa so ocenili, da NU niso povezani z zdravilom.

Pri tretjem obisku je o NU poročalo nadaljnjih 38 bolnikov. Njihove značilnosti so bile podobne tistim, ki so o NU poročali že po dveh tednih.

Skupaj je 192 bolnikov (27,4 %) poročalo o NU med 24-tedenskim zdravljenjem z darifenacinom: 98 bolnikov je o NU poročalo samo na začetku zdravljenja (po prvih 2 te-

dneh), 56 bolnikov pa je o njih poročalo tako po dveh kot po 24 tednih.

Poskus iskanja značilnosti, ki bi še pred predpisovanjem zdravila napovedale, kateri bolniki bodo poročali o NU, je odkril samo ženski spol. Trend se je nakazoval tudi pri starosti (starejši bolj verjetno poročajo o NU). Trajanje simptomov ali resnost težav nista bila povezana s pogostostjo poročanja o NU.

Razpravljanje

Čezmerno dejaven sečni mehur (PASM) v povprečju prizadene 12,8 % žensk in 10,8 % moških v splošni populaciji in v vseh starostnih skupinah.³ Zdravljenje s pomočjo elektrostimulacije zahteva močno angažiranje bolnika in je zamudno, zdravljenje s pomočjo toksina botulina pa je primerno samo za hujšo stopnjo težav, ker je invazivno in ima lahko resnejše stranske učinke, na primer zastoj urina.^{4,5} Zdravljenje z zdravili (antiholinergiki) nima teh ovir in je najpogostejši ukrep prve izbire. Pogostost PASM se povečuje s starostjo. Pri starosti 60 let se pogostost približa 20 %, pri starosti 80 let pa trpi zaradi PASM 55 % žensk in 50 % moških.^{3,6} S staranjem prebivalstva bo torej breme PASM naraščalo, zato bo poznavanje odziva bolnikov na zdravila za zdravljenje simptomov PASM, kar na primeru novejšega M3 selektivnega antiholinergika darifenacina obravnava pričujoča raziskava, postajalo vse koristnejše.

Zdravila je smiselno in potrebno spremljati tudi potem, ko so že registrirana in na trgu.⁷ Pomarketiške študije niso pomembne samo pri zdravljenju, pri katerih je rezultat podaljšano preživetje, kot so npr. zdravila za zdravljenje raka, ko je morda izid bolj enostavno oceniti, temveč tudi na področju zdravil, katerih glavni učinek je izboljšanje kakovosti življenja.⁸ Številni antiholinergiki za zdravljenje simptomov PASM so na trgu in tekmujejo za tržni delež, za pozornost zdravnikov in upraviteljev sistemov zdravstvenih zavarovanj. Pred desetletjem se je pojavljal dvom o njihovi učinkovitosti v primerjavi s placebom,⁹ ki je zdaj izginil, še vedno pa so potrebne raziskave, ki bi proučile značilnosti zlasti novejših antiholinergič-

kov.¹⁰ V skladu s sodobnimi trendi raziskav primerjalne učinkovitosti so tudi opazovane raziskave, ki pridobivajo podatke klinične prakse, pomembne za ocenjevanje učinkovitosti, kar bo lahko pomembno vplivalo na prihodnje odločitve o financiranju zdravstvenih sistemov in načinih zdravstvenega varstva. Čeprav naj bi veljalo, da so glede rezultatov zdravljenja novejši antiholinergiki primerljivi in je izbira zdravila odvisna predvsem od osebne odločitve (zdravnika in bolnika), vendarle ne gre za enaka zdravila. Kemijsko gre za različne učinkovine z različnimi profili zaviranja posameznih tipov muskarinskih receptorjev. Zato menimo, da je pomembno poznati profil NU in dejavnike, ki vplivajo na bolnikovo sprejemanje zdravila in vztrajanje pri zdravljenju za konkretno zdravilo in za bolnike v naših razmerah. Z vključitvijo 710 bolnikov, od tega 218 moških, se naša raziskava po moči primerja in za moške celo preseгла veliko Kesslerjevo metaanalizo NU pri antiholinergičnih zdravilih, pri kateri je vseh 6 raziskav o darifenacinu imelo skupaj vključenih 1211 oseb, od tega le 150 moških.¹¹ To pomeni, da se pričujoča raziskava uvršča med največje doslej opravljene raziskave o pojavnosti NU po jemanju darifenacina pri moških v svetu. Kesslerjeva metaanaliza nudi možnost primerjave NU antiholinergičnih zdravil.¹¹ V naši raziskavi smo zaradi večje moči raziskave (več vključenih bolnikov) zabeležili nekaj NU, ki jih sicer metaanaliza za darifenacin ni navajala (dermatološke, povezane s sečili). Izkazalo pa se je, da za vse skupine NU (srce, prebavila, živčevje ...) za darifenacin velja, da so redkejši in blažji v primerjavi s povprečnimi poročanji pri vseh drugih antiholinergikih. To potrjuje zelo ugoden profil NU pri darifenacinu, k čemur najverjetneje prispeva njegova visoka M3 selektivnost, ki je višja v primerjavi z vsemi drugimi antiholinergiki.¹²⁻¹⁴

Pomen naše raziskave je bil tudi v tem, da je obravnavala zdravilo v dejanski klinični praksi multicentrično in je zajela bolnike tako na primarni (ginekološke ambulate) kot sekundarni (ginekološki oddelki bolnišnic in urološke ambulate) in terciarni ravni (ginekološka in urološka klinika). Tako pridobljeni podatki so za prakso pomemb-

no dopolnilo rezultatom raziskav III. faze, pridobljenim v kliničnem okolju terciarnih ustanov.

Pri uvajanju antiholinergika je eno od vprašanj, kako izbrati ustrezni odmerek zdravila, saj je pričakovati, da višji odmerek vpliva na večjo pogostost NU, kar se negativno odraža v pripravljenosti bolnikov za zdravljenje. Vsi bolniki so začeli z odmerkom 7,5 mg dnevno, po dveh tednih pa so bili ponovno pregledani in so imeli možnost izbrati višji odmerek. Čas za prilagoditev odmerka pri dveh tednih se zdi sprejemljiv v večini raziskav.¹⁵ Potrjen je bil tudi z analizo, ki je posebej preučevala čas nastopa učinka pri darifenacinu in ugotovila, da je to pri dveh tednih.¹⁶ Prožnost pri izbiri odmerka darifenacina (dvig odmerka glede na zahtevo bolnika) je svetoval tudi Chapple¹⁷ in je bila v naši raziskavi zelo ugodno sprejeta. Menimo, da zaradi takšnega pristopa ni bilo povišanja pogostosti ali intenzivnosti NU pri višjem odmerku. Dvig odmerka pri 28,7 % bolnikov v naši raziskavi je nekoliko nižji od tistega, o katerem poroča Haab (50 %).¹⁵

Pogosto opažamo, da bolniki zdravljenje z antiholinergikom kmalu potem, ko ga »preizkusijo«, prenehajo. Za zdravila, ki predvsem izboljšujejo kakovost življenja, ostaja odprto vprašanje trajanje zdravljenja. Seveda ima darifenacin indikacije, pri katerih je odgovor glede trajanja zdravljenja jasen, saj je zdravljenje trajno. Gre za nevrourološke bolnike, pri katerih s pomočjo darifenacina poskušamo vzdrževati čim boljšo podajnost mehurja, s čemer zmanjšujemo tveganje za okvaro zgornjih sečil. Drug primer je uporaba darifenacina po uroloških posegih za zmanjšanje draženja mehurja, kar je potrebno le, dokler traja vzrok draženja, npr. v mehur vstavljeni kateter ali opornica. Naša raziskava ni vključevala teh dveh skupin bolnikov (nevrouroloških bolnikov z indikacijo na podlagi izvida urodinamskih preiskav ali bolnikov po uroloških posegih). Wagg poroča o zelo nizkem vztrajanju bolnikov pri zdravljenju z antiholinergikom zaradi simptomov PASM (le polovica po 3 mesecih¹⁸) v splošni populaciji, kot jo je zajela tudi naša raziskava. Opisane nizkega vztrajanja nismo potrdili, 76,3 % bolnikov

je namreč izbralo nadaljevanje zdravljenja z darifenacinom po zaključeni 6-mesečni raziskavi. To je več, kot je poročal Lee, pri katerem je 65 % bolnikov zahtevalo ponovno zdravljenje.¹⁹ O še nižjem vztrajanju poroča D'Souza,²⁰ vendar je bil v njeni raziskavi uporabljen starejši antiholinergik z več NU, kar lahko delno razloži slabše vztrajanje pri zdravljenju, še posebej zato, ker tudi mi poročamo, da prisotnost NU lahko napoveduje prekinitve zdravljenja. Tudi Leejeva raziskava je uporabljala drug antiholinergik – tolterodin. Nadalje je lahko bolnikova odločitev glede nadaljevanja zdravljenja pri zdravlilu, ki predvsem vpliva na kakovost življenja, povezana s ceno zdravljenja, kar v našem primeru ni ovira za bolnike, saj v naših razmerah zdravilo plača zdravstveno zavarovanje.

Podatke o dolgotrajnem zdravljenju z darifenacinom prikazujeta študiji Haaba¹⁵ in Hilla.²¹ V naši raziskavi je približno četrtna bolnikov prenehala z zdravljenjem v prvih 6 mesecih, kar je v skladu z ugotovitvami Haaba, da je približno tretjina bolnikov prenehala zdravljenje v dve-letnem obdobju, in Hillovimi ugotovitvami, da je 64 % starejših bolnikov (do 89 let starosti) lahko jemalo darifenacin kar dve leti. To kaže, da je s pravilnim pristopom mogoče doseči, da pri dolgotrajnem zdravljenju z darifenacinom (nad pol leta) jemanje zdravila preneha le četrtna do tretjina tistih, ki jim je bilo predpisano.

Nefarmakološki ukrepi (poduk, zmanjšanje uživanja kofeina, prilagoditev količine dnevno zaužite tekočine, treniranje mehurja in mišic medeničnega dna) so pri simptomih PASM pomemben del obravnave bolnika. Analiza skupine Cochrane priporoča, da je za optimalne rezultate potrebno kombinirati farmakološke in nefarmakološke ukrepe.²² To priporočilo smo upoštevali v naši raziskavi, zato je vsak bolnik poleg ustnega poduka prejel tudi posebno knjižico z informacijami, priporočili in navodili. V nasprotju z zaključki analize Cochrane novejša raziskava Chancellorja ni ugotovila merljivih prednosti nefarmakoloških ukrepov ob zdravljenju z darifenacinom.²³ Raziskava Chancellorja je vključevala predvsem ženske. O nasprotnem poročila Burgio, ki je

v raziskavo vključil samo moške, ki so prejeli tudi antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa.²⁴ Ugotovil je namreč, da je bilo samo nefarmakološko zdravljenje v njegovi raziskavi enako učinkovito kot farmakološko. Torej se postavlja dvom o smiselnosti uporabe antiholinergika v preučevanih okoliščinah. Vendar je Burgio uporabljal starejši antiholinergik oxybutynin, zato njegovih rezultatov ne moremo posplošiti na sedanjo generacijo antiholinergični zdravil, še posebej ne na visoko M3 selektivni darifenacin.²⁵⁻²⁷

Žal se naš namen oceniti uspešnost našega nefarmakološkega pristopa s pomočjo dveh vprašanj, ki sta se ocenjevali na 3-stopenjski lestvici, ni izkazal za dovolj diskriminatornega, da bi našli morebitno povezavo med oceno nefarmakološkega ukrepa in drugimi preučevanimi parametri. Naši rezultati se torej skladajo z rezultati Chancellorja²³ in potrjujejo smiselnost antiholinergičnega zdravljenja pri simptomih PASM, saj nismo mogli dokazati dodatne koristi nefarmakoloških ukrepov ob zdravljenju z darifenacinom.

Splošno sprejeto je dejstvo, da je darifenacin učinkovito zdravilo za zdravljenje simptomov PASM.²⁶ Manj je znanega o dejavnikih, ki v praksi napovedujejo bolnikovo zadovoljstvo: rednost jemanja,²⁸ NU in izkušnje predhodnega zdravljenja z antiholinergiki pred jemanjem darifenacina. Ugotovili smo, da so z večjo verjetnostjo prekinitve zdravljenja povezani pojav NU, mladost in krajše trajanje simptomov pred začetkom zdravljenja. Stopnja težav, spol ali dotlejše zdravljenje niso povezani z verjetnostjo prekinitve zdravljenja. Pogostost poročanja o NU je višja pri ženskah, ni pa povezana s trajanjem simptomov, stopnjo težav ali starostjo. Spol ali zdravljenje z antiholinergiki pred tem nista povezana s stopnjo izboljšanja simptomov PASM pri zdravljenju z darifenacinom. Večje izboljšanje je opaziti pri tistih, ki so pred zdravljenjem navajali hujše težave, pri mlajših in ob zgodnejšem začetku zdravljenja (pri krajšem trajanju težav pred začetkom zdravljenja).

Zaključki

Darifenacin pomembno zmanjša težave zaradi PASM pri obeh spolih. Tako po mnenju zdravnikov kot po mnenju bolnikov je zelo učinkovit. Darifenacin bolniki dobro prenašajo. Profil NU je ugoden v primerjavi z drugimi antiholinergiki. V raziskavi je več kot 75 % bolnikov, ki jim je bil predpisan darifenacin, zdravljenje nadaljevalo več kot 6 mesecev. Zato je lahko darifenacin prva izbira med antiholinergičnimi zdravili za zdravljenje PASM. Zdravljenje z darifenacinom je bilo enako učinkovito ne glede na to, ali je bolnik pred tem že jemal drugi antiholinergik.

Dodatek

Seznam zdravnikov, ki so sodelovali v raziskavi Select plus.

Ljubljana: Bojan Tršinar, Boris Sedmak, Andrej Kmetec, Miro Mihelič, Adolf Lukanovič, Matija Barbič. Andrej Zore, Branko Cvjetičanin, Marko Lovšin, Aleš Sedlar, Anton Vrhovec, Bojan Štrus, Borut Gubina, Dominik Cotič, Igor Sterle, Jure Bizjak, Sašo Kostoski, Simon Hawlina, Tomaž Smrkolj, Ziljana Križaj.

Maribor: Jurij Leskovar, Dejan Bratuš, Alojzij Kolenc, Gregor Hlebič, Jana Stanonik Godina, Milan Pavlovič, Rajmund Lah, Ratimir Šalinović, Tine Hajdinjak, Uroš Kacjan.

Celje: Igor Bizjak, Klemen Jagodič, Ljubo Breskvar, Marko Erklavec, Sandi Poteko, Štefan Tisel, Vladimir Weber, Darja Dovnik Gašperlin.

Slovenj Gradec: Franc Kramer, Marijan Lužnik, Marko Zupančič, Zoran Krstanski.

Kranj: Marko Lavrič, Lucija Vrabič Dežman, Marjeta Podlipnik.

Nova Gorica: Alenka Zavrtanik, Barbara Venier, Bogdan Breclj, Ivan Kavčič.

Izola: Davor Čosić, Janislav Ravnika, Željko Vidaković, Nives Rožič.

Novo mesto: Aleš Pišek, Boris Pogačar.

Murska Sobota: Boštjan Šutar, Lidija Ouček Farkaš, Simona Čopi, Vladimir Vojvodič;

Ormož: Lidija Kšivanek Goršič.

Trbovlje: Miroslav Jurca.

Zagorje: Marko Mlinarič.

Vrhnika: Marija Ilijaš Koželj.

Literatura

- Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1156–62.
- Goepel M, Schultz-Lampel D. Anticholinergic agents for overactive bladder syndrome: current head-to-head comparison. *Urologe A.* 2011; 50: 802–5.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *European Urology.* 2006; 50: 1306–15.
- Tršinar B, Tršinar P. Influence of the duration of treatment on the effectiveness of anal maximal electrical stimulation in children with nonneurogenic overactive bladder and micturition problems. *Zdrav Vestn* 2012; 81: 25–31.
- Leskovaar J, Hajdinjak T. Effect of botulinum toxin type A on idiopathic and neurogenic detrusor overactivity. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 475–81.
- Wehrberger C, Madersbacher S, Jungwirth S, Fischer P, Tragl K-H. Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in a geriatric cohort—a population-based analysis. *BJU International.* 2012; 110: 1516–21.
- Sox HC, Helfand M, Grimshaw J, Dickersin K, Tovey D, Knottnerus JA, et al. Comparative effectiveness research: Challenges for medical journals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 8: ED000003.
- Goozner M. FDA increases focus on postmarketing studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 1302–4.
- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003781.
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD005429.
- Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehre M, Schünemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS ONE.* 2011; 6: e16718.
- Jakobsen SM, Kersten H, Molden E. Evaluation of brain anticholinergic activities of urinary spasmolytic drugs using a high-throughput radio receptor bioassay. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 501–5.
- Miller DW, Hinton M, Chen F. Evaluation of drug efflux transporter liabilities of darifenacin in cell culture models of the blood-brain and blood-ocular barriers. *Neurourol. Urodyn.* 2011; 30: 1633–8.
- Meek PD, Evang SD, Tadrous M, Roux-Lirange D, Triller DM, Gumustop B. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 7–18.
- Haab F, Corcos J, Siami P, Glavind K, Dwyer P, Stiel M, et al. Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. *BJU Int.* 2006; 98: 1025–32.
- Khullar V, Foote J, Seifu Y, Egermark M. Time-to-effect with darifenacin in overactive bladder: a pooled analysis. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1573–80.
- Chapple CR, Rosenberg MT, Brenes FJ. Listening to the patient: a flexible approach to the use of antimuscarinic agents in overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 104: 960–7.
- Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU international* 2012; 110: 1767–74.
- Lee Y-S, Choo M-S, Lee JY, Oh S-J, Lee K-S. Symptom change after discontinuation of successful antimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms: a randomised, multicentre trial. *Int. J. Clin Pract* 2011; 65: 997–1004.
- D'Souza AO, Smith MJ, Miller L-A, Doyle J, Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm.* 2008; 14: 291–301.
- Hill S, Elhilali M, Millard RJ, Dwyer PL, Lheritier K, Kawakami FT, et al. Long-term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analysis of results from a 2-year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2697–704.
- Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003193.
- Chancellor MB, Kianifard F, Beamer E, Mongay L, Ebinger U, Hicks G, et al. A comparison of the efficacy of darifenacin alone vs. darifenacin plus a Behavioural Modification Programme upon the symptoms of overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 606–13.
- Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, Hammontree L, Ouslander JG, Markland AD, et al. Behavioral Versus Drug Treatment for Overactive Bladder in Men: The Male Overactive Bladder Treatment in Veterans (MOTIVE) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2209–16.
- Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M₃ selective receptor antagonist (M₃ SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005; 23: 248–52.
- Steers WD. Darifenacin: Pharmacology and clinical usage. *Urol. Clin. North Am.* 2006; 33: 475–482, viii.
- Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M₃-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 511–23.
- Brubaker L, Fanning K, Goldberg EL, Benner JS, Trocio JN, Bavendam T, et al. Predictors of discontinuing overactive bladder medications. *BJU Int* 2010; 105: 1283–90.