

Přichází mirabegron: první inovace v léčbě OAB po 30 letech

V moderním prostředí kongresového centra pražského hotelu Hilton proběhlo počátkem března slavnostní představení dlouho očekávané novinky. Vysoce inovativní přípravek mirabegron (Betmiga; Astellas) je vůbec prvním agonistou $\beta 3$ -adrenergických receptorů, který je indikován k léčbě dospělých se syndromem hyperaktivního močového měchýře. Před zaplněným auditoriem se svými sděleními postupně předstoupili tři přední specialisté – prof. MUDr. Alois Martan, DrSc., přednosta Gynekologicko–porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D., primář Urologického oddělení LF OU a FN Ostrava a prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc., přednosta Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Urol. praxi, 2014; 15(3): 138–139

A. Martan se zabýval především diagnostikou, epidemiologií a dopady syndromu hyperaktivního měchýře (OAB – Overactive Bladder), časté (postihuje asi 11–22% žen starších 40 let) a vlastně uměle vytvořené medicínské entity, u níž se lékaři leckdy nezabývají ověřováním příčin a soustřeďují se především na terapii: „*Ta může být v řadě případů nadměrná. V budoucnu bychom se proto měli více zaměřovat na zjišťování skutečných příčin OAB a na správnou indikaci léčby. Bude se také zřejmě vyvíjet a měnit klasifikace tohoto syndromu, jednou z možností je dělení na neurogenní a non-neurogenní OAB (s podskupinou, kde bude možné jasně určit příčinu s předpokladem reverzibility, a s podskupinou idiopatickou),*“ upozorňuje v úvodu.

Neúprosné statistiky

Syndrom OAB postihuje hlavně starší osoby a jeho rizikovými faktory jsou věk, obezita, opakované infekce dolních cest močových a také deprese (až polovina depresivních žen trpí příznaky OAB, zřejmě díky snížené hladině serotoninu). Jeho dopady jsou opravdu široké. Ovlivňují nejen společenské postavení a zaměstnání, ale také psychiku a sexuální život nemocných. OAB způsobuje ztrátu společenské role pacientů, kteří se tak dostávají do izolace, omezují svoje fyzické i duševní aktivity. „*Základní příznak – urgency – se objevuje nepravidelně, při různých náplni močového měchýře, což je pro nemocné mimořádně limitující. Nemohou chodit do společnosti, protože netuší, zda stačí doběhnout na toaletu včas, pohybují se jedine díky pečlivému „namapování“ toalet, v zaměstnání chodí močit „preventivně“, což jejich situaci ještě dále zhoršuje,*“ podotýká A. Martan a zdůrazňuje náročnost objektivizace a kvantifikace něčeho tak subjektivního, jako jsou urgentní obtíže. Základem je mikční deník, používají se také různé dotazníky, především PPIUS (Patient Perception of Intensity of Urgency Scale).

Statistiky jsou neúprosné. Asi 67% žen trpí omezením kvality života v důsledku příznaků OAB, až dvě třetiny nemocných udává, že OAB ovlivňuje jejich sexuální život. Většina postižených navíc ani nevyhledá lékaře v domnění, že OAB nelze vyléčit. „*Na prvním místě je stud, někteří postižení míní, že jde o normální součást stárnutí a raději volí samoléčbu (hygienické pomůcky). Často si také neví rady (vyšší věk někdy provázený demencí, nízká sociální úroveň) a mívají obavy z vyšetřovacího procesu. Leckdy je příčinou i strach z chirurgické léčby,*“ sděluje A. Martan a zdůrazňuje, že – navzdory tomu, že se situace zlepšuje – stále existují chyby i na straně lékařů, kteří nemyslí na obtíže OAB a často ani neznají diagnostické a terapeutické možnosti: „*OAB naše nemocné nezabije, pouze jim ukradne život.*“ O jejich problémech, diagnostice a léčbě s nimi musíme trpělivě hovořit, pomáháme tím eliminovat stud. Terapii by měli zahajovat lékaři první linie a při neúspěchu odesílat do specializovaných center.“

Otázka perzistence

Podle platných doporučení Evropské urologické asociace a Mezinárodní společnosti pro kontinenci by měly být prvními kroky v terapii OAB změna životního stylu a cvičení svalů pánevního dna, resp. fyzioterapie. „*Tyto základní stavební kameny léčby jsou bohužel neprávem opomíjeny, vždyť každá redukce hmotnosti o 5 kg významně přispívá ke snížení symptomů. Rovněž fyzioterapii příliš nepoužíváme. Zapomeňme na Kegelovy cviky, měli bychom si ale zvyknout na to, že odborníci této specializace budou do terapie tak navýšost funkční poruchy, jakou je kontinence moči, zasahovat stále výrazněji,*“ předpokládá J. Krhut.

Nejefektivnějším a bezpečným nástrojem v současné terapii OAB jsou bezpochyby anticholinergika. V poslední době se začíná hovořit o perzistenci, tedy o schopnosti pacientů užívat tato léčiva dlouhodobě, což je pro úspěšnost terapie zcela zásadní. Perzistence anticholinergik

v krátkodobých studiích (8–12 týdnů) může být vysoká (až 93%), jak je tomu ale v běžné klinické praxi? „*Zde je situace úplně odlišná, nebojím se říci tristní. Mezinárodní data od plátců zdravotní péče ukazují, že perzistence nemocných k anticholinergní léčbě je po jednom roce kolem 20% a po dvou letech dokonce ještě nižší. Česká data hovoří o 20% perzistenci po jednom roce, na našem pracovišti jsme došli někde ke 30%,*“ vypočítává J. Krhut a dodává, že anticholinergika jsou kvalitní léčiva, lékaři s nimi ale asi neumí moc dobře pracovat. Kde je tedy chyba? Proč je pacienti vysazují?

V rámci jednoleté studie z reálné klinické praxe, kterou připomíná J. Krhut, vysadila terapii anticholinergiky asi polovina nemocných, nejčastěji kvůli jejich nedostatečné efektivitě a nežádoucím účinkům: „*Nabízí se hypotéza – nedokážeme zřejmě dlouhodobě úspěšně balancovat mezi razancí terapie (tak abychom dosáhli její dobré efektivity) a přijatelným rizikem nežádoucích účinků. Problém současné farmakoterapie tedy zdaleka není vyřešen, je zde velká potřeba dalších, ještě kvalitnějších léčiv.*“

Aktuální trendy

Jaké jsou trendy týkající se OAB, které by nás k lepší efektivitě, snášenlivosti a perzistenci mohly posunout? Zdá se, že máme velké rezervy v diagnostice – momentálně stojíme na „křižovatce“, kdy se po letech pokusů o maximální simplifikaci a zvýšení „uchopitelnosti“ pro odbornou i laickou veřejnost zdá, že OAB není stejné u všech a stejné pro všechny. Podle posledních zjištění se má za to, že u 30% nemocných, jejichž obtíže jsou mylně považovány za idiopatické, bude skutečnou příčinou subklinická infekce. „*Neméně důležitá je také objektivizace symptomů OAB. Jako cesta do budoucna se nejspíše jeví biomarkery, podle některých studií bude nejen pro diagnostiku velmi efektivní NGF (neurální růstový faktor), možná bude schopen informovat*

i o úspěšnosti terapie. Dalším trendem je zlepšení edukace pacientů – prosté předepsání léku obvykle velmi tvrdě narazí na nerealná očekávání nemocných. U respondérů můžeme očekávat asi 40–50% redukcí urgencí a to také musíme našim nemocným sdělovat,“ varuje J. Krhut s tím, že moderní terapie OAB musí být individualizovaná s využitím stávajících i nových léčebných modalit, s přesnou titrací dávek, bez obav ze switchování a lékových kombinací. Její nedílnou součástí samozřejmě musí být výše zmiňované nefarmakologické postupy.

Přichází mirabegron

Základním cílem dobře vedené terapie OAB by mělo být dosažení maximální spokojenosti nemocných a optimálního vyvážení mezi účinností (úleva od symptomů), snášenlivostí (minimum nežádoucích účinků) a zmiňovanou perzistencí (maximalizace délky trvání léčby). Velkým krokem vpřed se v tomto smyslu může stát inovativní perorální přípravek mirabegron. „V této oblasti se jedná po 3 dekadách o novou strukturální entitu s novým mechanismem účinku. Mirabegron je první, vysoce selektivní agonista β_3 -adrenergických receptorů, který je indikován k léčbě dospělých s OAB. Podle klinických studií je účinný u všech skupin pacientů, a to i bez předchozí terapie nebo po přerušení léčby pro nedostatečnou účinnost či pro výskyt nežádoucích účinků. Uvolňuje detruzor v průběhu plnění, zvyšuje jímací kapacitu měchýře a prodlužuje intermikční interval. Výsledkem je zlepšení snášenlivosti při srovnatelné účinnosti se stávajícími antimuskariniky,“ popisuje T. Hanuš.

Na rozdíl od anticholinergik, která zamezují nežádoucím stahům a snižují kontraktilitu detruzoru, působí mirabegron na sympatickou část inervace močového měchýře. Funguje tak, že se naváže a následně zaktivuje β_3 -receptory (vykazuje také nízkou aktivitu na β_1 a β_2 -receptorech i na muskarinových M2-receptorech). Aktivované β_3 -receptory relaxují hladkou svalovinu měchýře, což způsobuje zvýšení jeho kapacity a změny ve způsobu stahování (ve smyslu omezení kontrakcí a redukce nežádoucí mikce). To vše se děje bez ovlivnění tlaku při vyprazdňování, při podávání nového přípravku navíc není ovlivněn ani reziduální objem močového měchýře.

Co říkají klinické studie?

Tato tvrzení jsou podpořena pozitivními výsledky klinických studií na nebývalých počtech nemocných (41 studií na více než 10 000 subjektů) po celém světě. V rámci fáze III probíhala nejprve dvoutýdenní příprava placebem, následovaná 12týdenní, dvojité zaslepenou léčbou se čtyřtýdenním následným sledováním a vyhodnocením výsledků. Společnými primárními ukazateli účinnosti byly změna od výchozí do poslední návštěvy (ukončení léčby) v průměrném počtu epizod inkontinence a v průměrném počtu mikcí za 24 hodin podle tří denního mikčního deníku. Sekundární parametry účinnosti se týkaly změny od počátku do konce terapie v průměrném mikčním objemu, dále změny od počátku do 4. týdne léčby v průměrném počtu epizod a v průměrném počtu močení za 24 hodin. „Ve všech studiích převažovaly ženy

(kolem 70 %) s urgentní inkontinencí nebo frekvencí či smíšeným typem OAB, více než polovina nemocných měla předchozí terapii, přerušenu kvůli nedostatečné účinnosti či snášenlivosti. Třetinu a více účastníků tvořili jedinci starší 65 let, což se velmi blíží rozložení nemocných v běžné klinické praxi. Hodnocení primárních cílových ukazatelů jednoznačně potvrdilo prospěšnost mirabegronu v dávce 100 i 50 mg, totéž platí i pro sekundární endpointy – zvýšení vymočené porce bylo nejvyšší u mirabegronu v dávce 100 mg. Mirabegron také významně zlepšil epizody urgencye a nykturie od začátku do poslední návštěvy. Podle dotazníku HEOR vede mirabegron ve srovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení kvality života, zlepšuje také spokojenost s terapií a pacienti vnímají stav měchýře při poslední návštěvě,“ hodnotí T. Hanuš a dodává, že mirabegron byl podle dlouhodobé studie bezpečnosti publikované v roce 2012 v časopise *European Journal of Urology* během 12měsíčního období dobře snášen. Nežádoucí účinky, na které si nemocní při užívání anticholinergik stěžují nejčastěji, tedy sucho v ústech a zácpa, se při podávání nového léku vyskytovaly srovnatelně s placebem (sucho v ústech 2,8 %).

Lze proto konstatovat, že klinická data týkající se mirabegronu, který je k dispozici v síle 50 mg, ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním, jsou robustní a dokládají, že nový lék by měl poskytnout optimální vyváženost mezi účinností a bezpečností, což by mělo podle T. Hanuše zlepšit v současnosti nedobrou perzistenci OAB terapie.

MUDr. Martin Vaněk
Czech Health Media, s. r. o.