



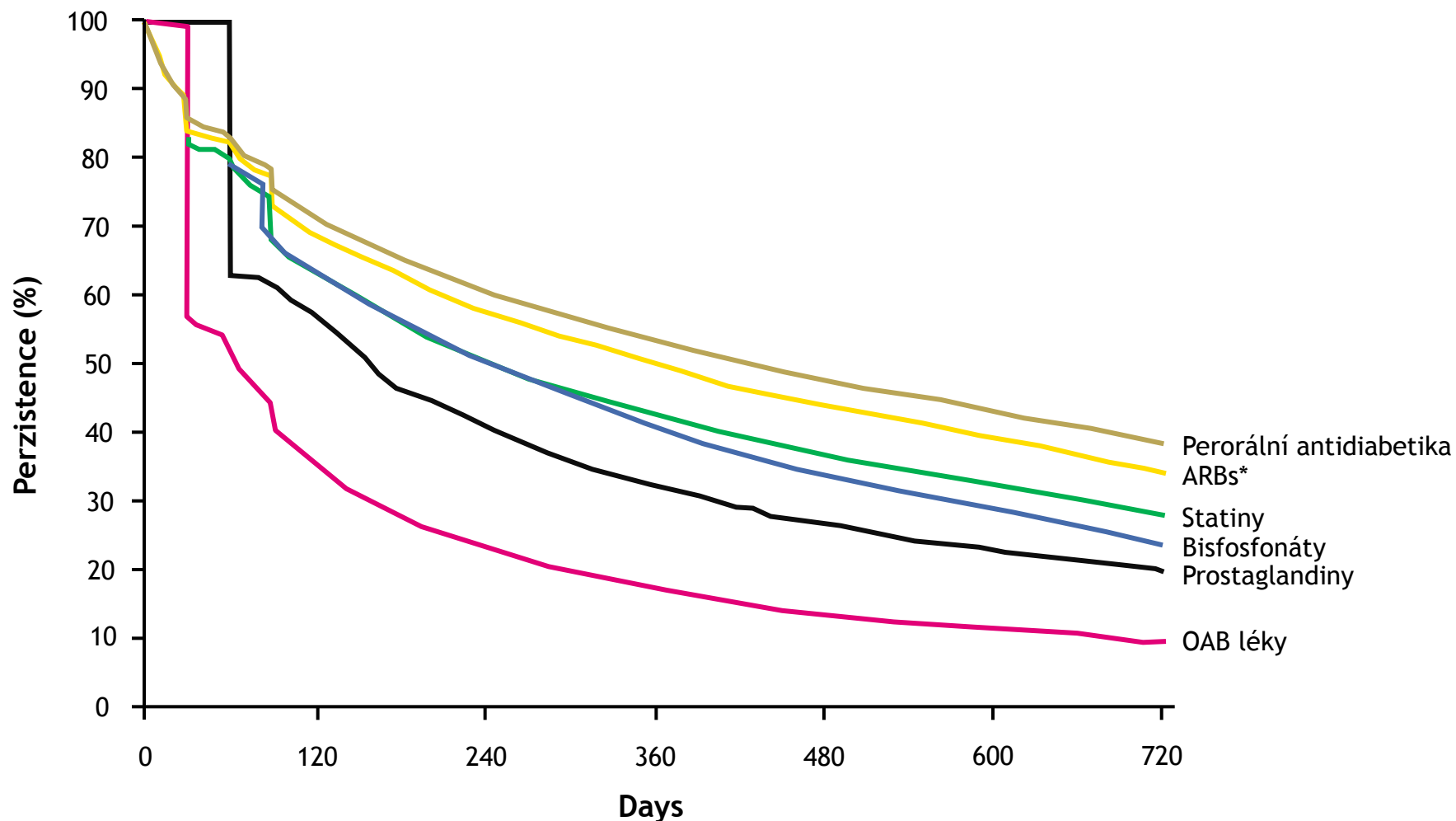
FARMAKOTERAPIE PORUCH MOČENÍ

Roman Zachoval

NOVINKY VE FARMAKOTERAPII HYPERAKTIVNÍHO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (OAB)

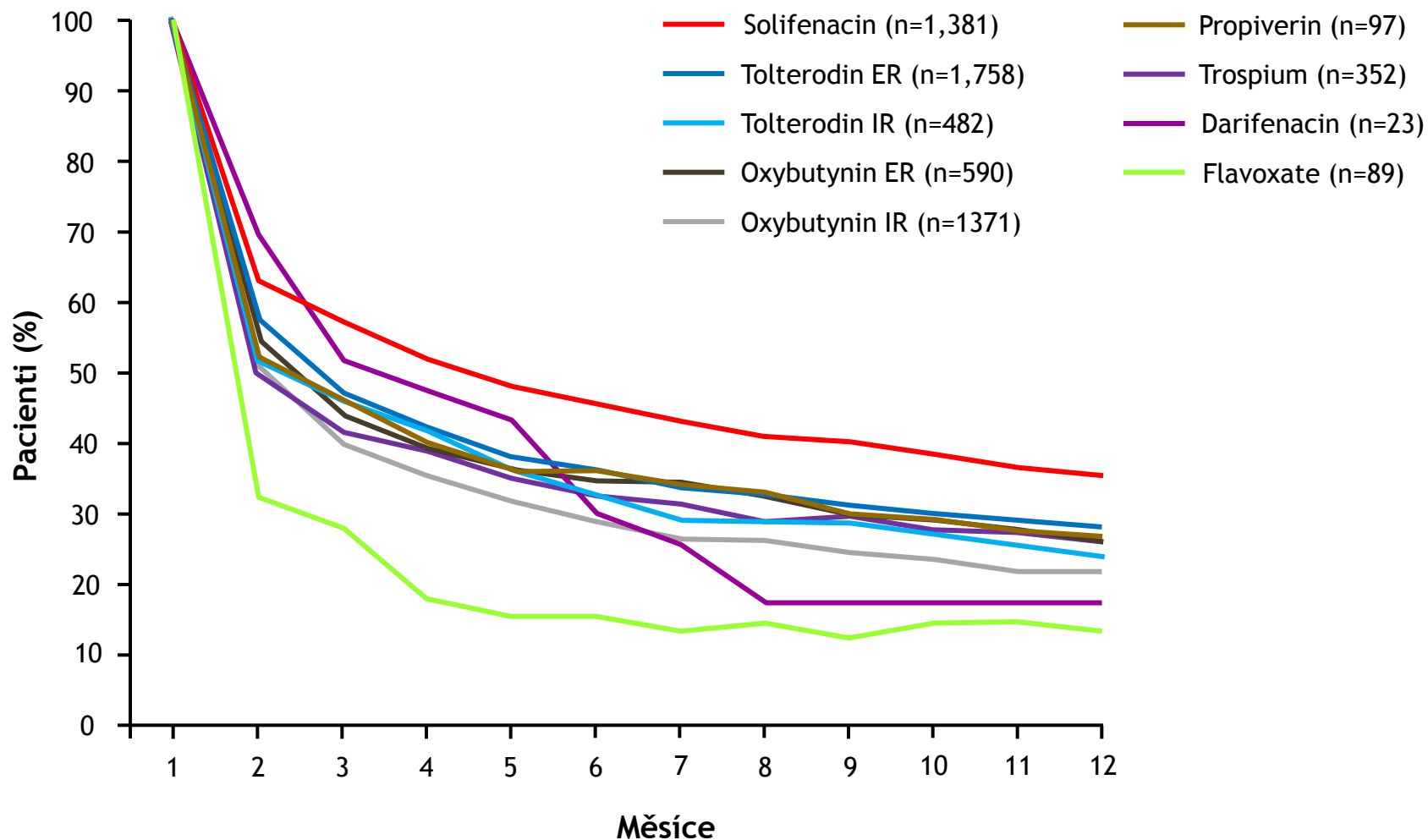
- mirabegron
 - darifenacin
-

Přerušení farmakoterapie u různých skupin léčiv: OAB terapie – nejnižší perzistence k léčbě



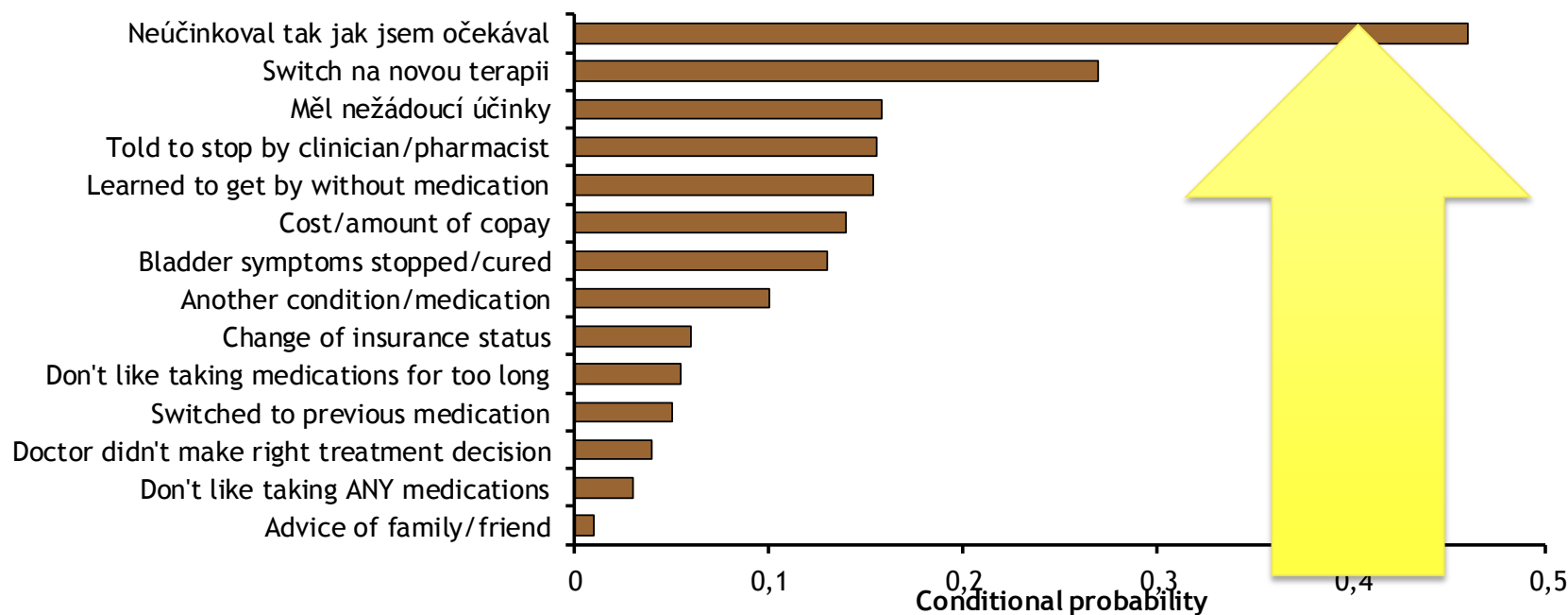
*ARBs: angiotensin receptor blockers, sartany

Perzistence k léčbě antimuskariny – současná výzva terapie

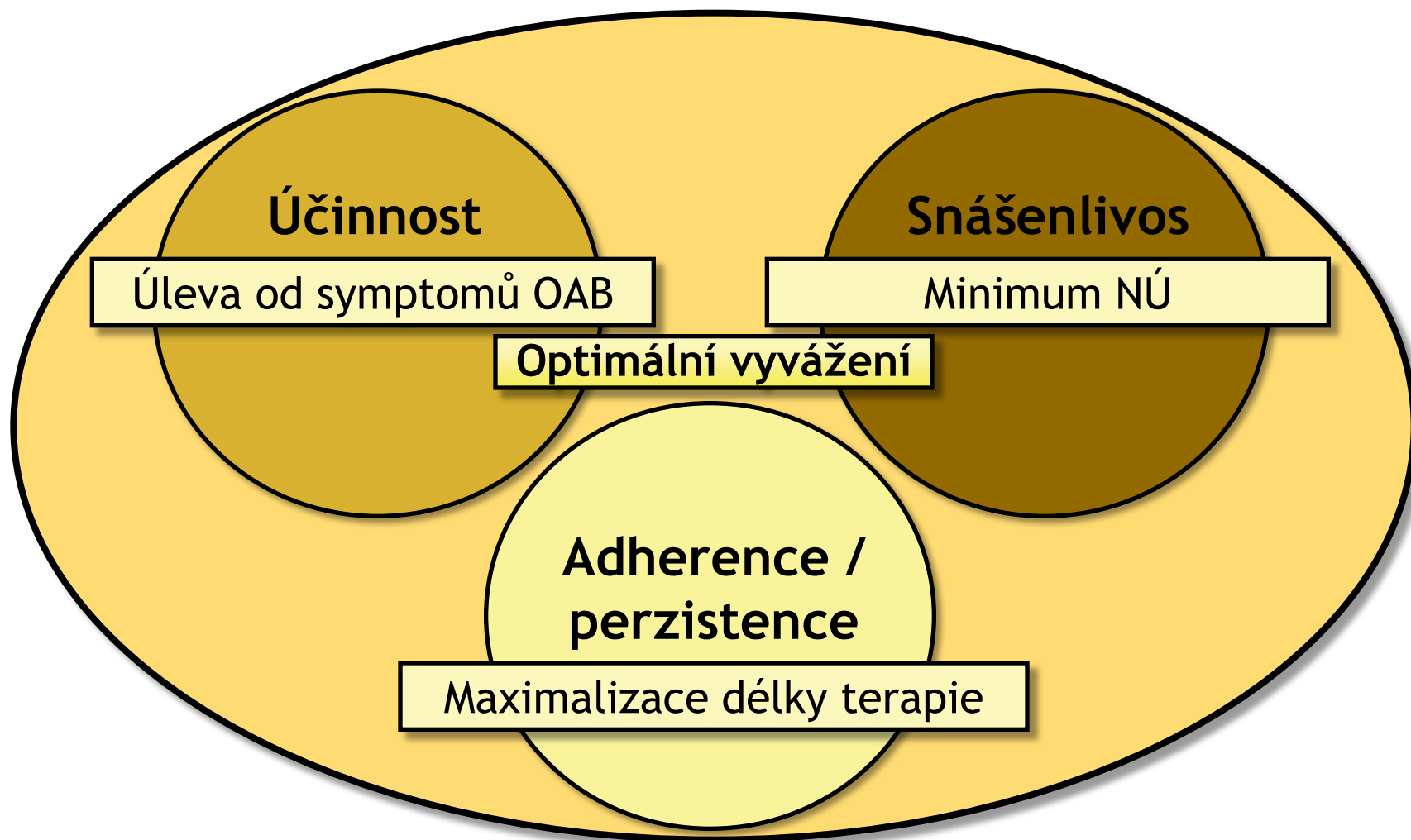


ER, extended release; IR, immediate release

Pacienti přerušují léčbu antimuskariniky nejčastěji z důvodu nedostatečné účinnosti



Můžeme dosáhnout optimálního vyvážení?

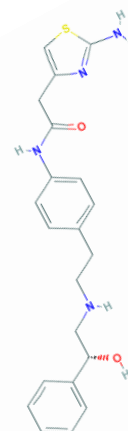
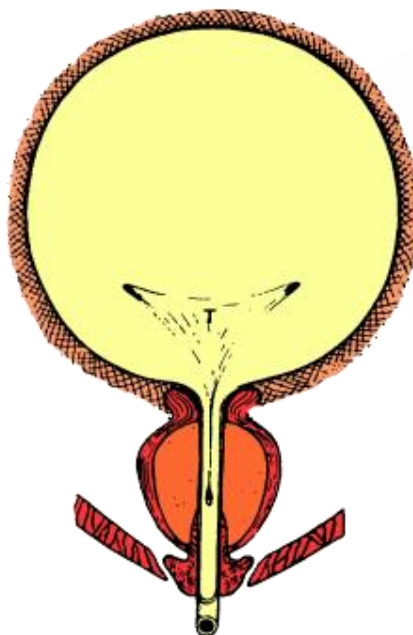


Mirabegron – nová strukturální entita i mechanismus účinku

M3 antagonisté



antimuskarinika



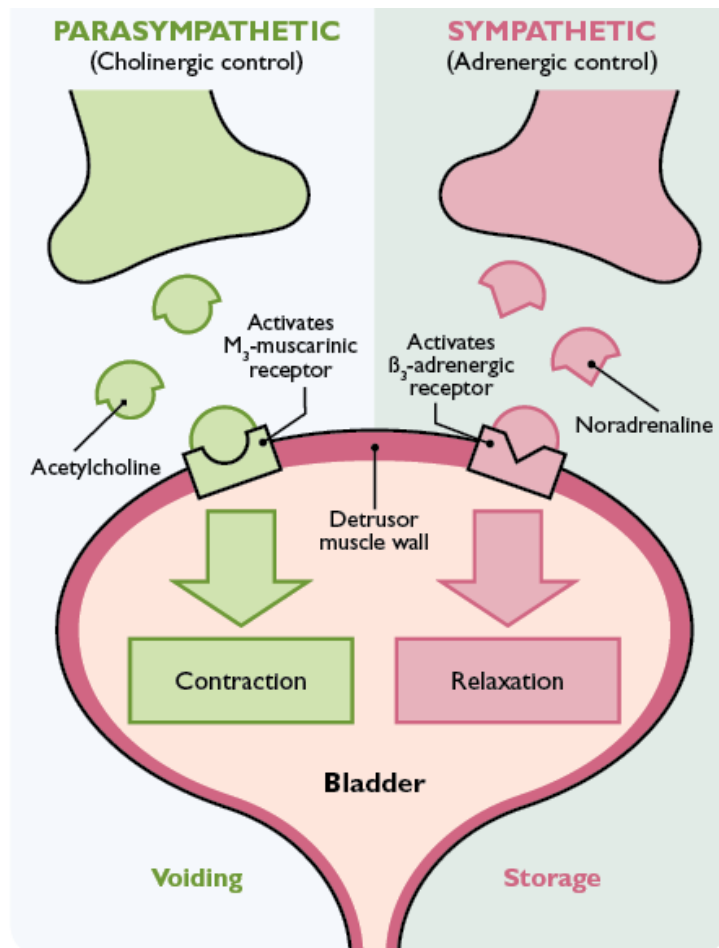
$\beta 3$ agonisté



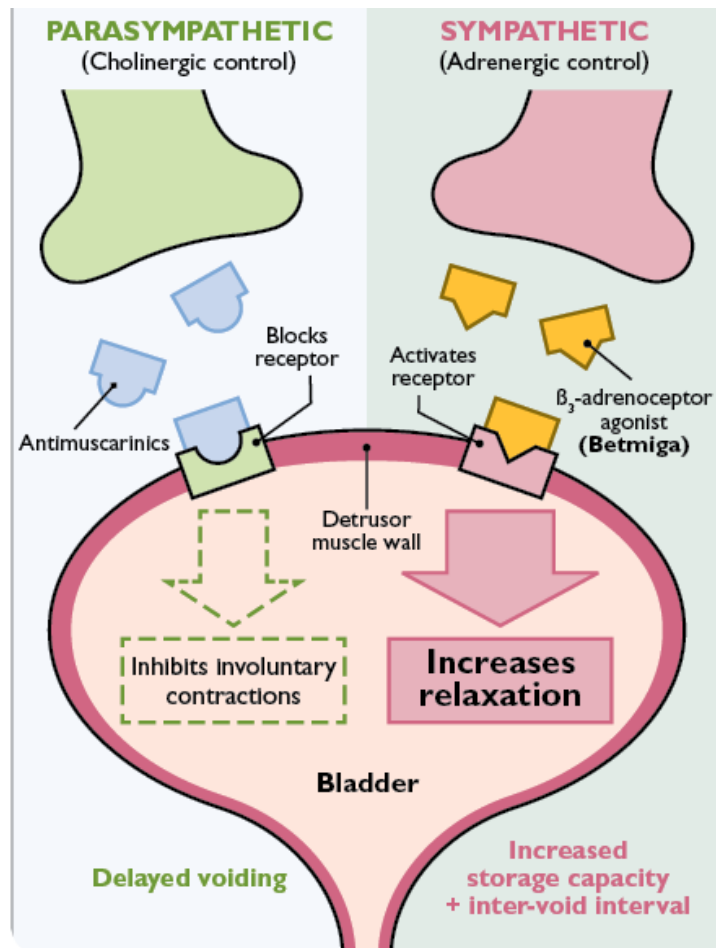
mirabegron

Mirabegron - mechanismus účinku

Nervové dráhy kontroly močového měchýře



Mechanismus účinku OAB léčiv



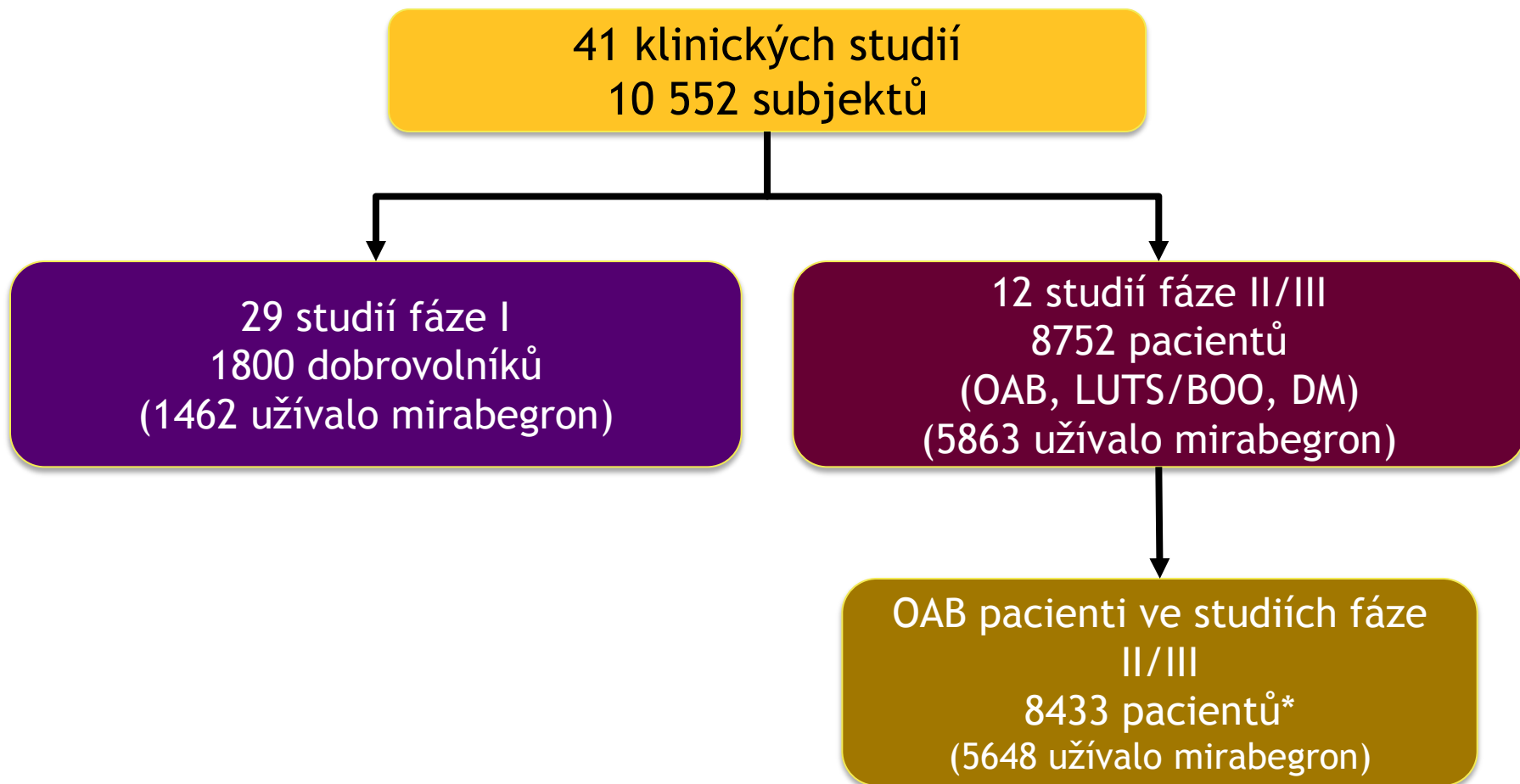
Mirabegron - farmakologie

- ◆ mirabegron má nízkou aktivitu na β_1 - and β_2 -AR
- ◆ nízká aktivita i na ostatní receptorech (alfa 1A-AR, muskarinické M2- receptory, NA/DA transportéry)

Lidské receptory	β_1		β_2		β_3	
	EC ₅₀ (nmol/L)	IA	EC ₅₀ (nmol/L)	IA	EC ₅₀ (nmol/L)	IA
Mirabegron	-	0.1	-	0.2	1.5 [0.89-3.2]	0.8
Isoproterenol	34 [23-50]	1.0	21 [10-42]	1.0	49 [39-61]	1.0

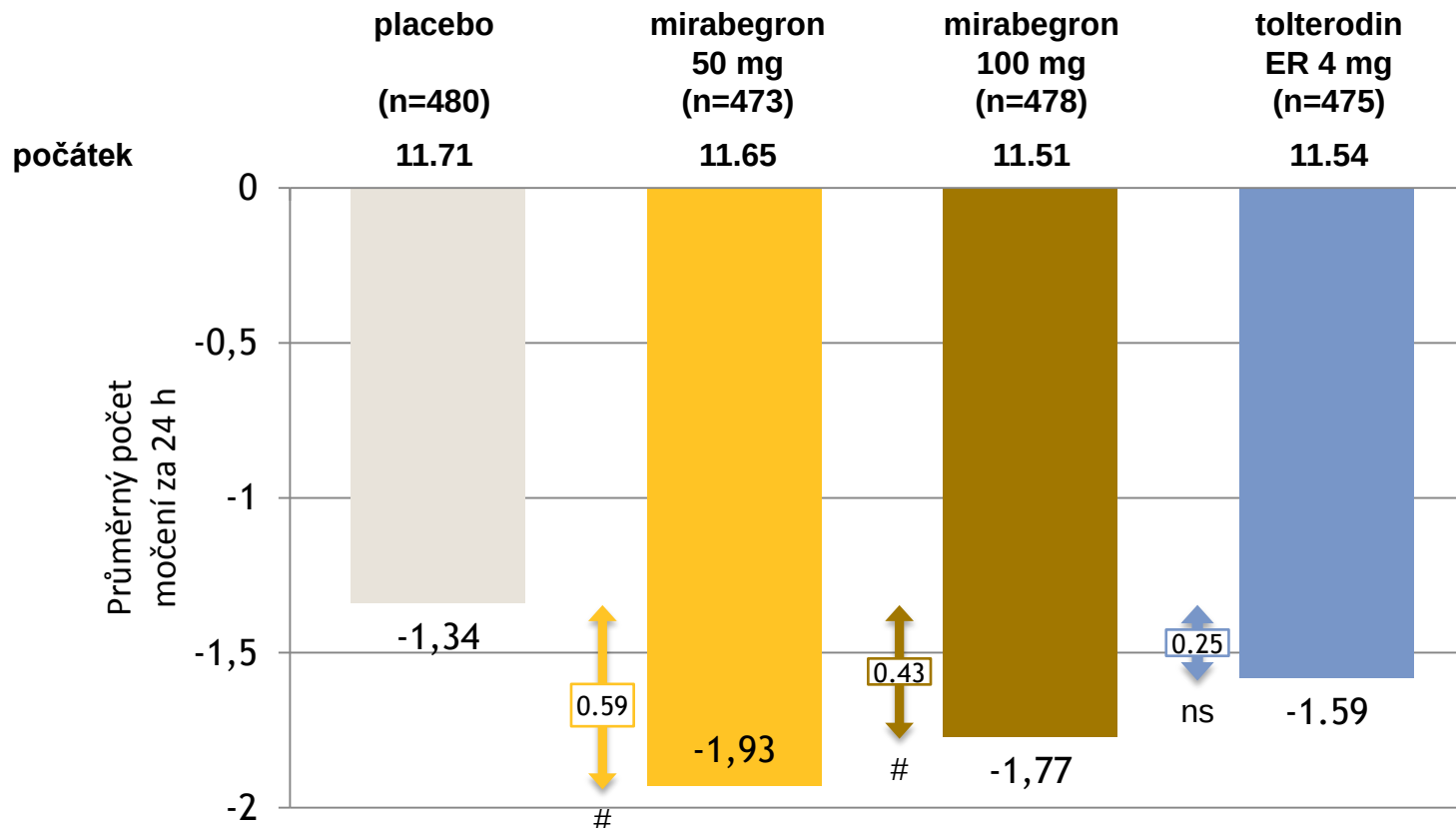
IA (intrinsic activity - vnitřní aktivita) relativní hodnota vztažená k maximálnímu účinku úplného agonisty isoproterenolu

Mirabegron - souhrn klinických dat



Průměrný počet močení za 24 hodin

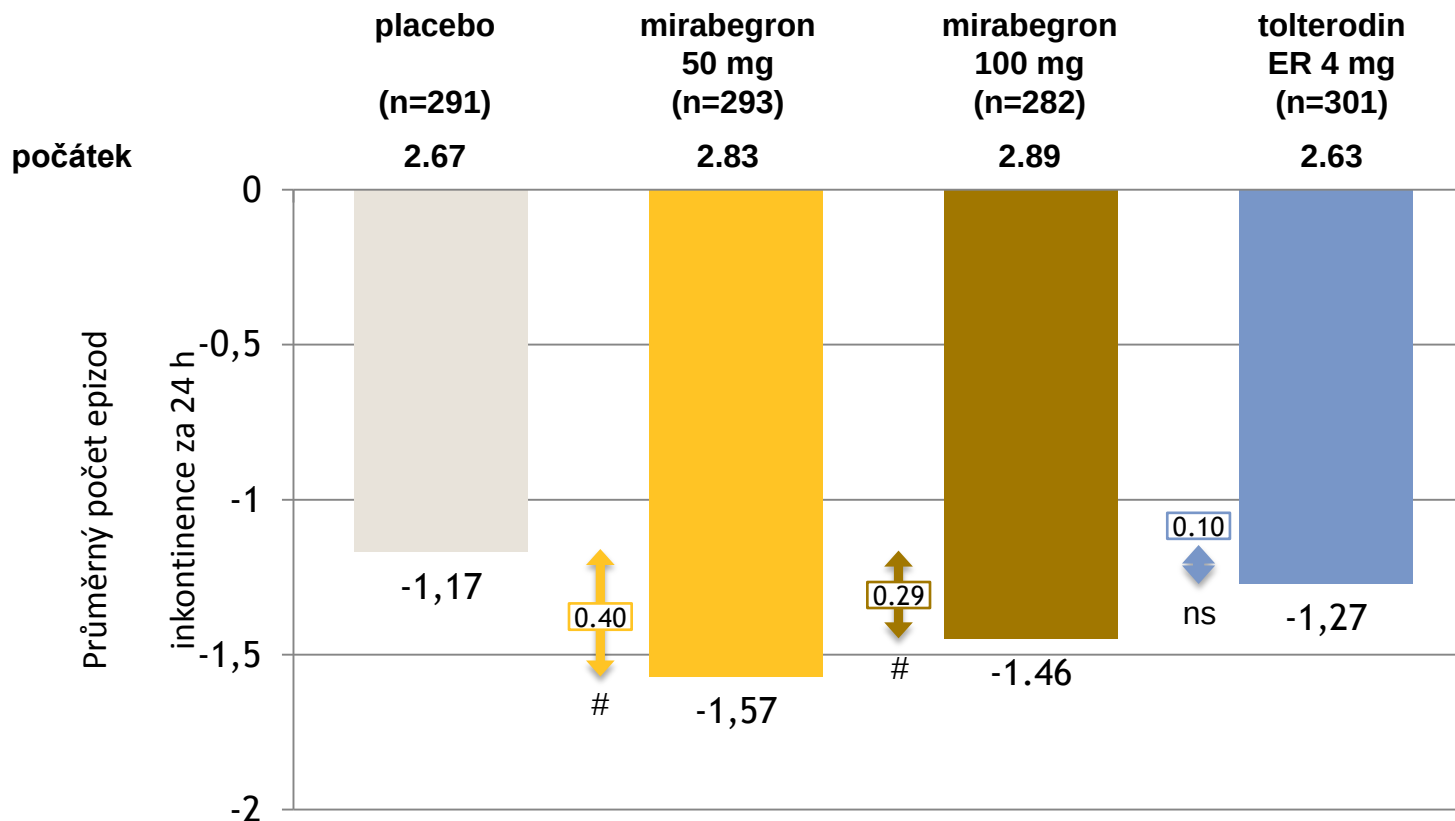
Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy (FAS)



Statisticky významné zlepšení proti placebo
ns: žádné statisticky významné zlepšení proti placebo

Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin

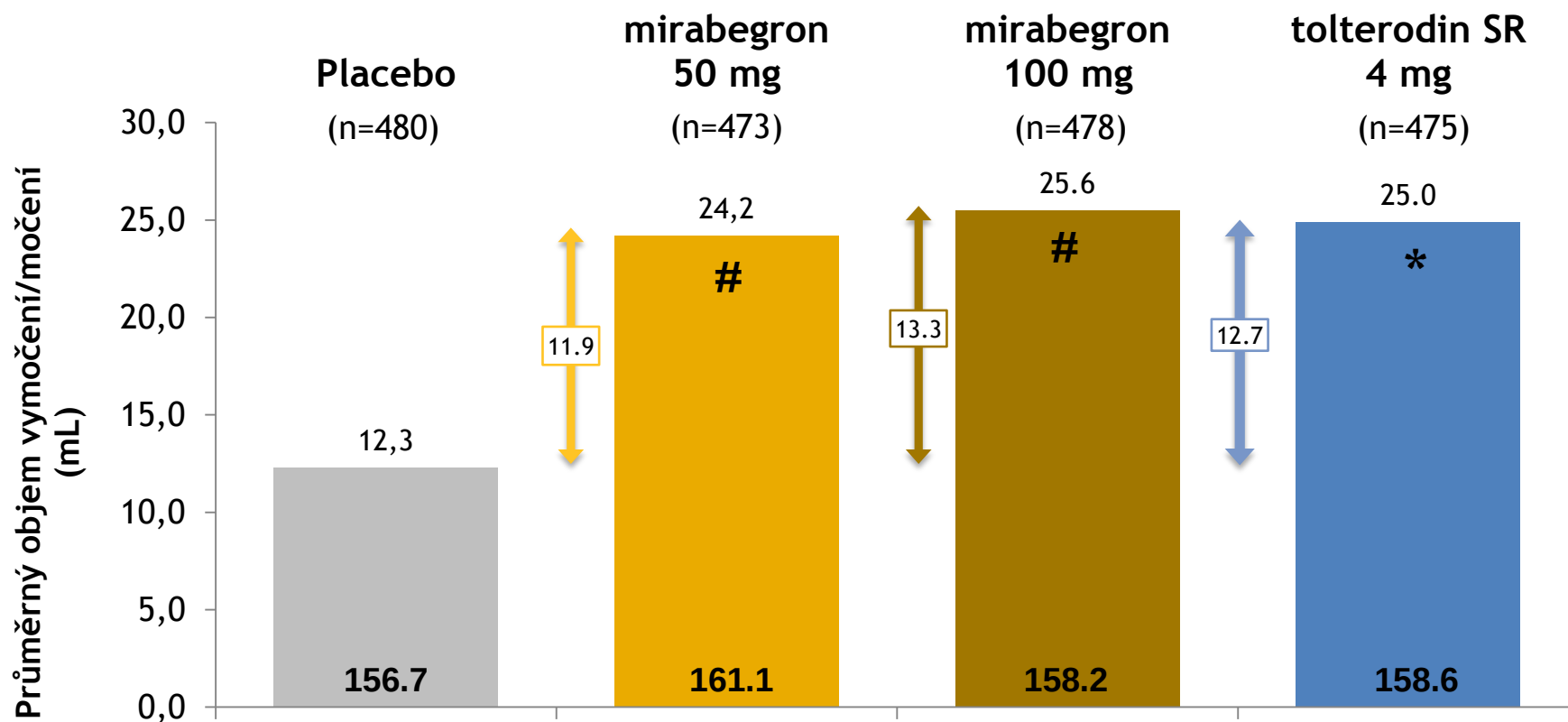
Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy (FAS)



Statisticky významné zlepšení proti placebu
ns: žádné statisticky významné zlepšení proti placebu

Průměrný vymočený objem/močení

◆ Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy (FAS)

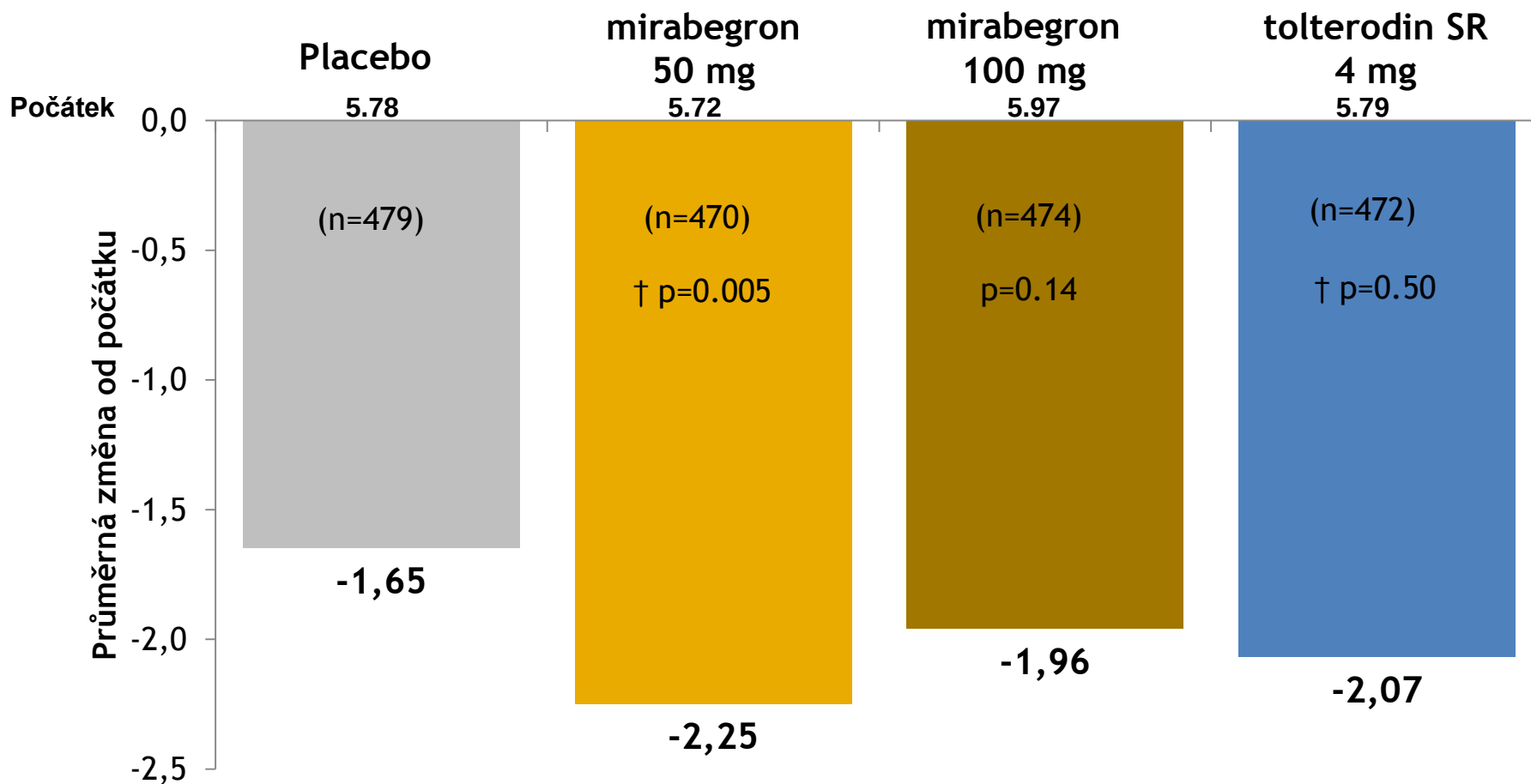


Statisticky významné zlepšení proti placebu

• Statisticky významné zlepšení proti placebu

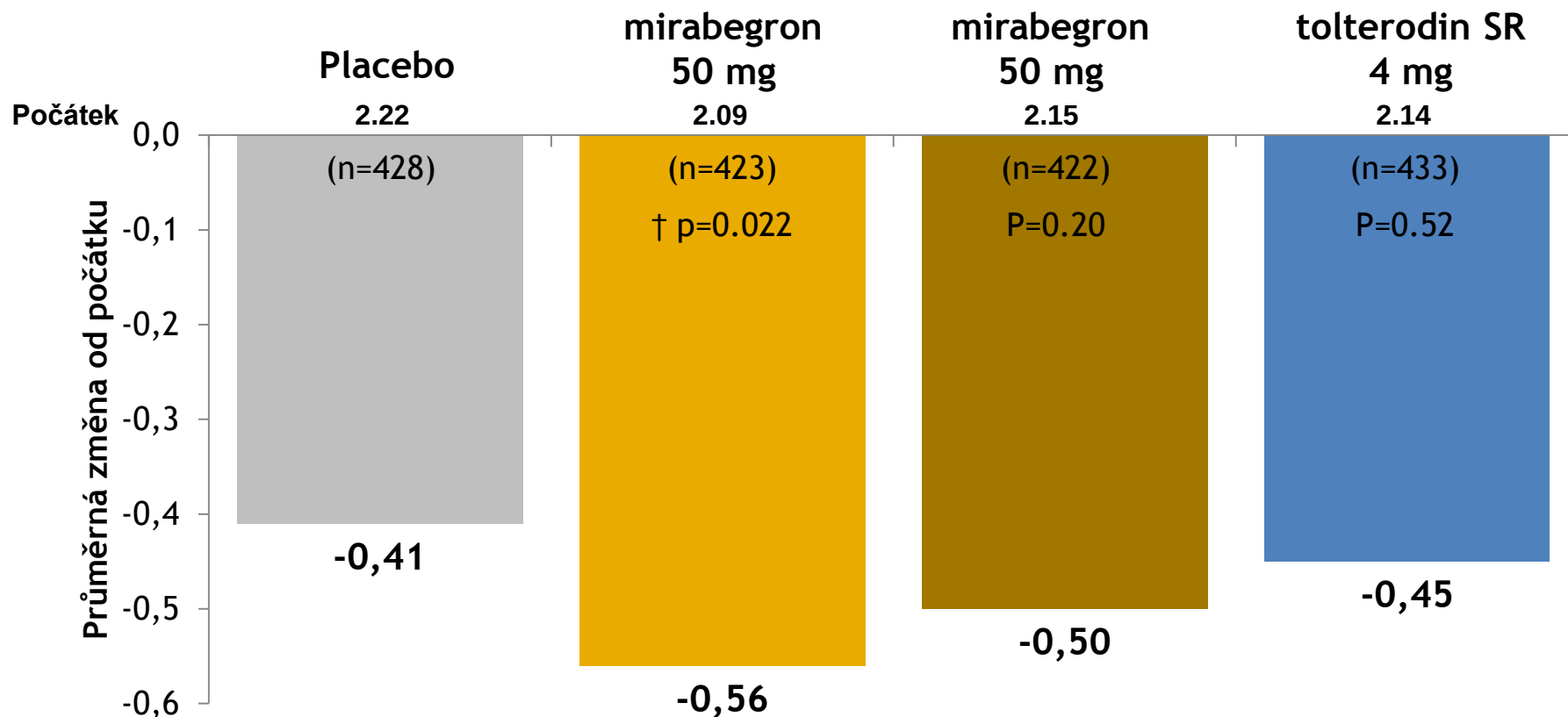
Epizody urgencí (stupeň 3 nebo 4)

- ◆ Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy v průměrném počtu epizod urgencye (PPIUS, stupeň 3 nebo 4) za 24 hodin (FAS)



Nykturie

- ◆ Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy v průměrném počtu epizod nykturie za 24 hodin (FAS)

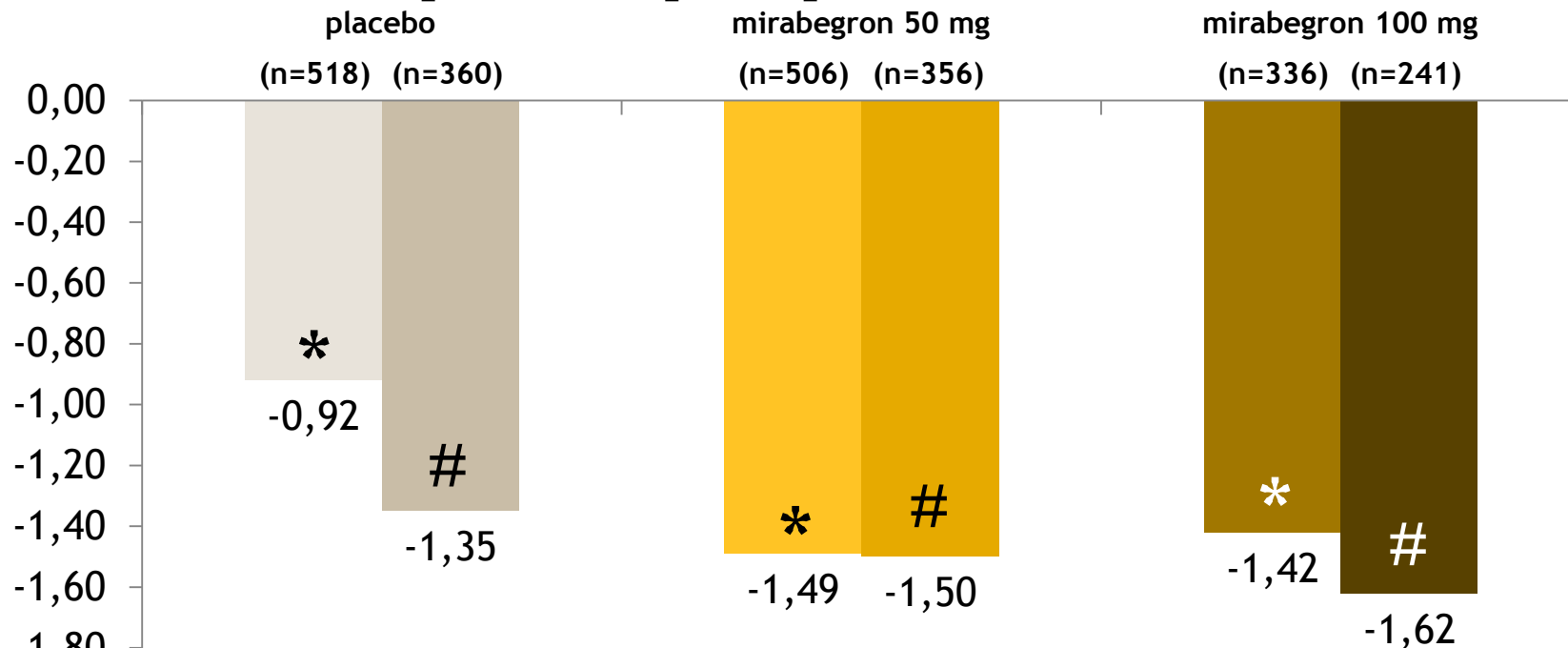


Kvalita života

- ◆ dotazníky HEOR prokázaly, že mirabegron vedl ke statisticky významnému zlepšení ve srovnání s placebem při poslední návštěvě pro:
 - ◆ OAB-q (100 mg, 50 mg mimo parametry spánků a sociální)
 - ◆ patientskému vnímání stavu měchýře PPBC (50 mg, 100 mg)
 - ◆ TS-VAS (25 mg, 50 mg, 100 mg)
 - ◆ prokázáno zlepšení, ale bez údajů o statistické významnosti
 - ◆ Vliv na práci a denní aktivity
 - ◆ EQ-5D
-

Analýza podskupin: Předcházející léčba OAB Inkontinence

**Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy v
průměrném počtu epizod inkontinence**



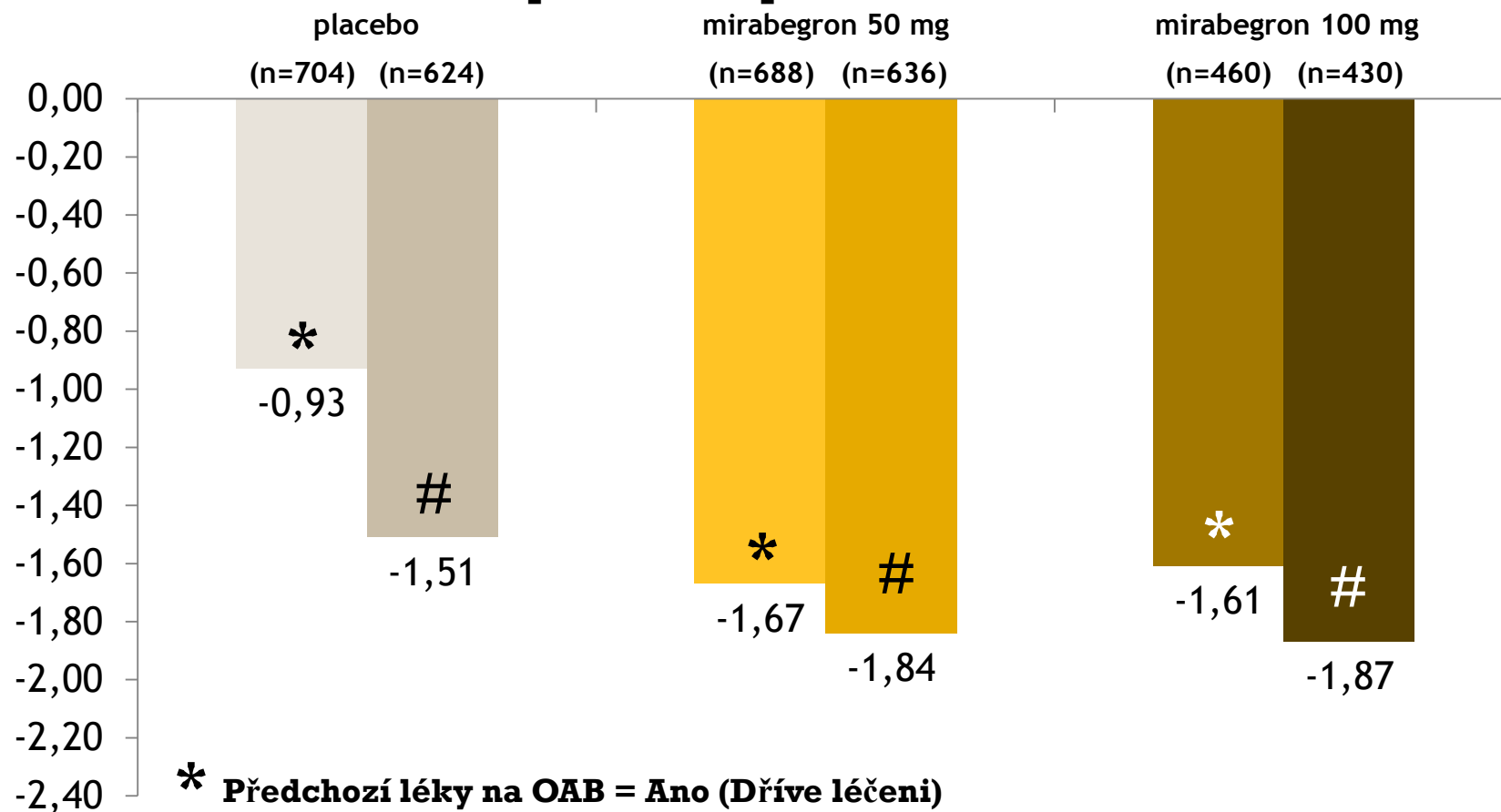
*** Předchozí léky na OAB = Ano (Dříve léčení)**

Předchozí léky na OAB = Ne (Bez předchozí léčby)

Analýza podskupin: Předcházející léčba OAB

Močení

**Průměrná změna od počátku do poslední návštěvy v
průměrném počtu močení**



*** Předchozí léky na OAB = Ano (Dříve léčení)**

Předchozí léky na OAB = Ne (Bez předchozí léčby)

Výsledky analýzy podskupin: Přechozí léčba OAB

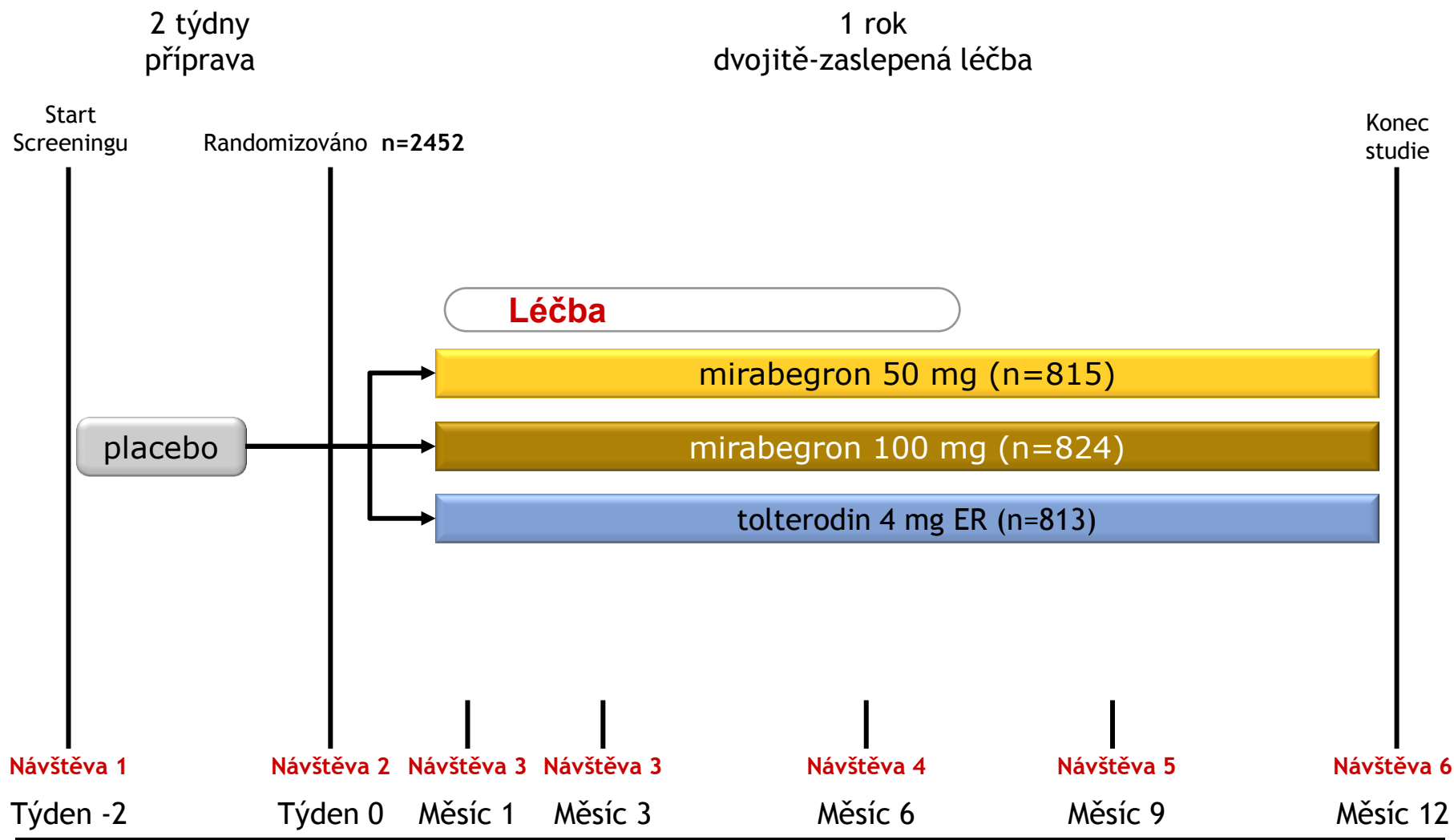
- ◆ mirabegron je účinný u pacientů bez předchozí léčby antimuskariniky i u pacientů, kteří ukončili předchozí léčbu OAB antimuskariniky.
 - ◆ mirabegron je účinný u pacientů, kteří ukončili předchozí antimuskarinickou léčbu OAB pro nedostačnou účinnost.
-

Časté nežádoucí účinky (≥ 2 % ve kterékoliv léčebné skupině)

Nežádoucí příhody vzniklé při léčbě *

Nežádoucí příhody n (%)	Placebo (n=494)	Mirabegron		Tolterodin SR 4 mg (n=495)
		50 mg (n=493)	100 mg (n=496)	
Hypertenze	38 (7.7)	29 (5.9)	27 (5.4)	40 (8.1)
Nasofaryngitida	8 (1.6)	14 (2.8)	14 (2.8)	14 (2.8)
Sucho v ústech	13 (2.6)	14 (2.8)	14 (2.8)	50 (10.1)
Bolest hlavy	14 (2.8)	18 (3.7)	9 (1.8)	18 (3.6)
Nachlazení	8 (1.6)	11 (2.2)	10 (2.0)	7 (1.4)
Infekce močových cest	7 (1.4)	7 (1.4)	9 (1.8)	10 (2.0)
Zácpa	7 (1.4)	8 (1.6)	8 (1.6)	10 (2.0)

Dlouhodobá studie bezpečnosti



Časté ($\geq 2\%$ pacientů v jakékoliv léčebné skupině) nežádoucí příhody vzniklé při léčbě

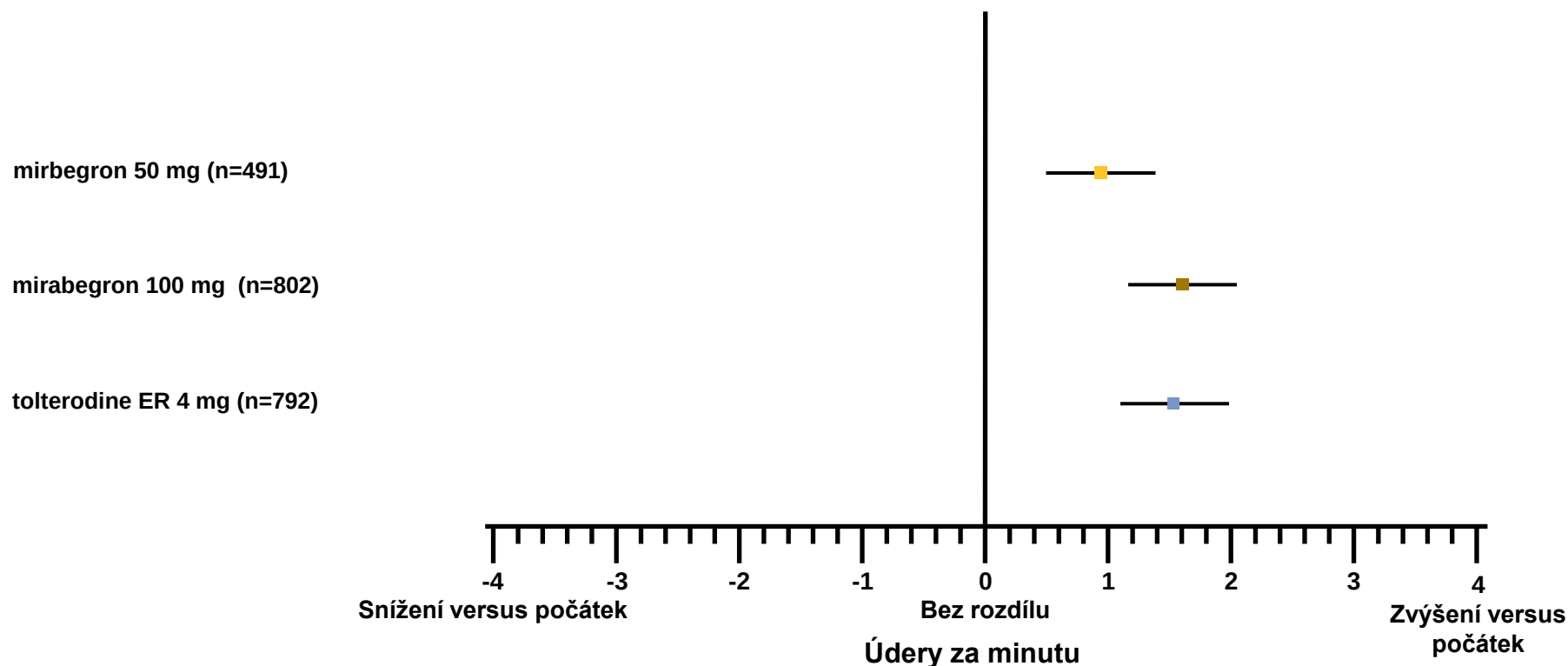
Dlouhodobá studie bezpečnosti

MedDRA (v9.1) termín	mirabegron		tolterodin ER 4 mg (n=812) n (%)
	50 mg (n=812) n (%)	100 mg (n=820) n (%)	
Hypertenze	75 (9.2%)	80 (9.8%)	78 (9.6%)
Infekce močových cest	48 (5.9%)	45 (5.5%)	52 (6.4%)
Nasofaryngitida	32 (3.9%)	35 (4.3%)	25 (3.1%)
Bolest hlavy	33 (4.1%)	26 (3.2%)	20 (2.5%)
Bolest zad	23 (2.8%)	29 (3.5%)	13 (1.6%)
Zácpa	23 (2.8%)	25 (3.0%)	22 (2.7%)
Chřipka	21 (2.6%)	25 (3.0%)	28 (3.4%)
Sucho v ústech	23 (2.8%)	19 (2.3%)	70 (8.6%)
Sinusitida	22 (2.7%)	18 (2.2%)	12 (1.5%)
Průjem	15 (1.8%)	24 (2.9%)	16 (2.0%)
Bolesti kloubů	17 (2.1%)	19 (2.3%)	16 (2.0%)
Závratě	22 (2.7%)	13 (1.6%)	21 (2.6%)
Cystitida	17 (2.1%)	11 (1.3%)	19 (2.3%)
Tachykardie	8 (1.0%)	19 (2.3%)	25 (3.1%)

Souhrn vybraných příhod

Kategorie	mirabegron 50 mg (n=812)	mirabegron 100 mg (n=820)	tolterodin ER 4 mg (n=812)
Prodloužení QTc	3 (0.4%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)
Hypertenze	89 (11.0%)	83 (10.1%)	86 (10.6%)
Srdeční arytmie	32 (3.9%)	34 (4.1%)	49 (6.0%)
Retence moči*	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)
Akutní retence moči	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Přecitlivělost	45 (5.5%)	44 (5.4%)	42 (5.2%)
Synkopa/Záchvat	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
Hepatotoxicita	17 (2.1%)	19 (2.3%)	15 (1.8%)

Průměrná změna tepové frekvence od počátku do poslední návštěvy, měřená v patientském deníku



Studie zahrnovala: 178-CL-049.

Horizontální sloupce představují 95% intervaly spolehlivosti (IS) pro korigovaný průměr. Oblast ve středu symbolu je proporcionální celkovému počtu pacientů v porovnávaných léčebných skupinách. Korigovaný průměr a 95% IS byli počítány s použitím ANCOVA modelu s léčebnou skupinou, pohlavím, údaji před studií a rozšířenou zeměpisnou oblastí jako fixními faktory a počátkem jako spoluproměnnou.

ANCOVA: analýza kovariance; M: mirabegron; T: tolterodin ER 4 mg.

PERSISTENCE IN THE TREATMENT OF OAB WITH MIRABEGRON IN A MULTICENTER CLINICAL STUDY

Mašata J.⁽¹⁾, Švabík K.⁽¹⁾, Hanuš T.
(2), Krhut J.⁽³⁾

Zachoval R.⁽⁴⁾, Halaška M.⁽⁵⁾

¹ Dept. of Obstet. Gynecol., 1st Faculty of Med., Charles Univ.
and Gen. Faculty Hosp., Prague, Czech Republic

² Dept. of Urology, 1st Faculty of Med., Charles Univ. and
Gen. Faculty Hosp., Prague, Czech Republic

³ Dept. of Urology, Univ. Hosp., Ostrava, Czech Republic

⁴ Dept. of Urology, Thomayer Hosp. Prague, Czech Republic

⁵ Dept. of Obstet. Gynecol., 1st Faculty of Med., Charles
Univ.
and Hosp. Bulovka, Prague, Czech Republic



PERSISTENCE IN THE TREATMENT OF OAB WITH MIRABEGRON IN A MULTICENTER CLINICAL STUDY

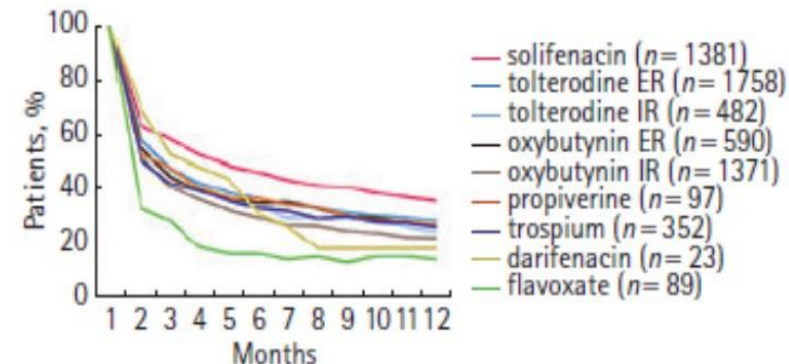
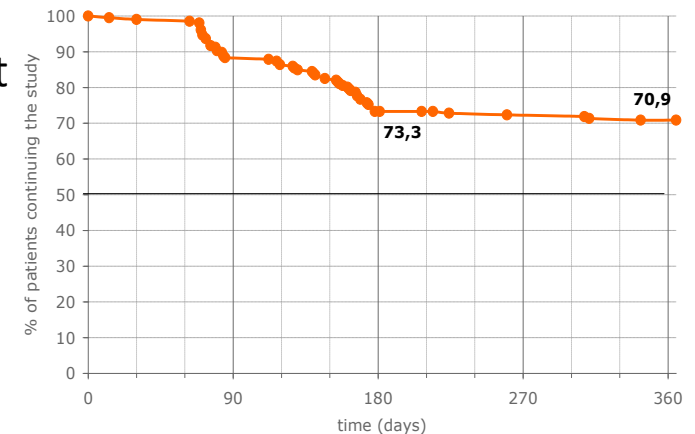
Discussion

Persistence with anticholinergic treatment of OAB after 12 months is generally about 25-30 % (Wagg A, et al.); with the Mirabegron treatment in our study it was approximately 71 %.

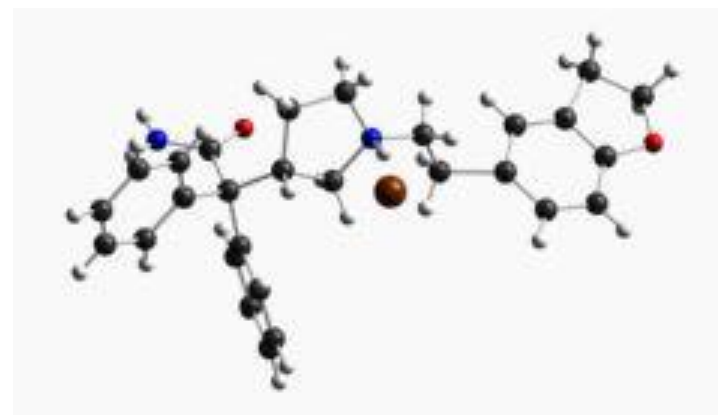
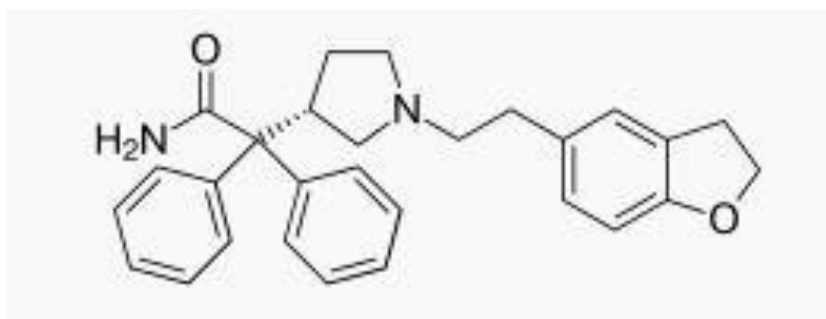
Conclusions

Our hypothesis, that persistence in treatment with Mirabegron would be relatively high due to reduced side effects and minimal early study termination due to the low efficacy of this drug, was confirmed by our results: high rate of persistence with Mirabegron at 12 months (± 2 weeks) check-up (71%).

Persistence with mirabegron in patients with OAB

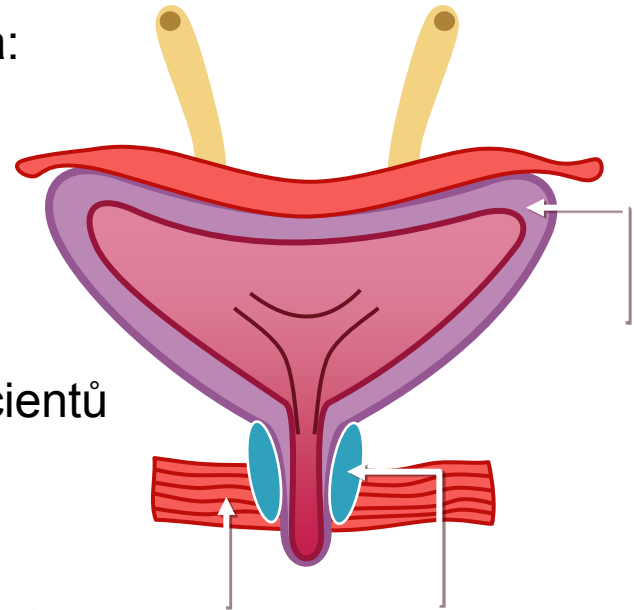


Darifenacin



Anticholinergika – terapie 1. volby OAB

- Kontrakce močového měchýře je způsobena:
 - uvolněním acetylcholinu z cholinergních nervových zakončení
 - stimulací muskarinových receptorů m. detrusor
- Muskarinová receptorová sensitivita je u pacientů s OAB zvýšena
- Mechanismus účinku anticholinergik je zprostředkován muskarinovými receptory
- M_3 receptory jsou primárními mediátory detruzorové kontrakce
- Anticholinergika mohou ovlivňovat jiné subtypy receptorů než M_3



Lokalizace a funkce muskarinových receptorů v lidském těle

	Lokalizace	Funkce
M ₁	Mozková kůra, hippocampus, slinné žlázy, oko	Kognitivní funkce a paměť, sekrece slin a slz
M ₂	Hladké svalstvo, hippocampus, mezimozek, myokard, oko	Srdeční činnost, sekrece slz
M ₃	Hladké svalstvo, slinné žlázy, oko, mozek	Kontrakce močového měchýře, střevní motilita, sekrece slin a slz, akomodace vizu
M ₄	Striatum, slinné žlázy	?
M ₅	Substantia nigra, oko	?

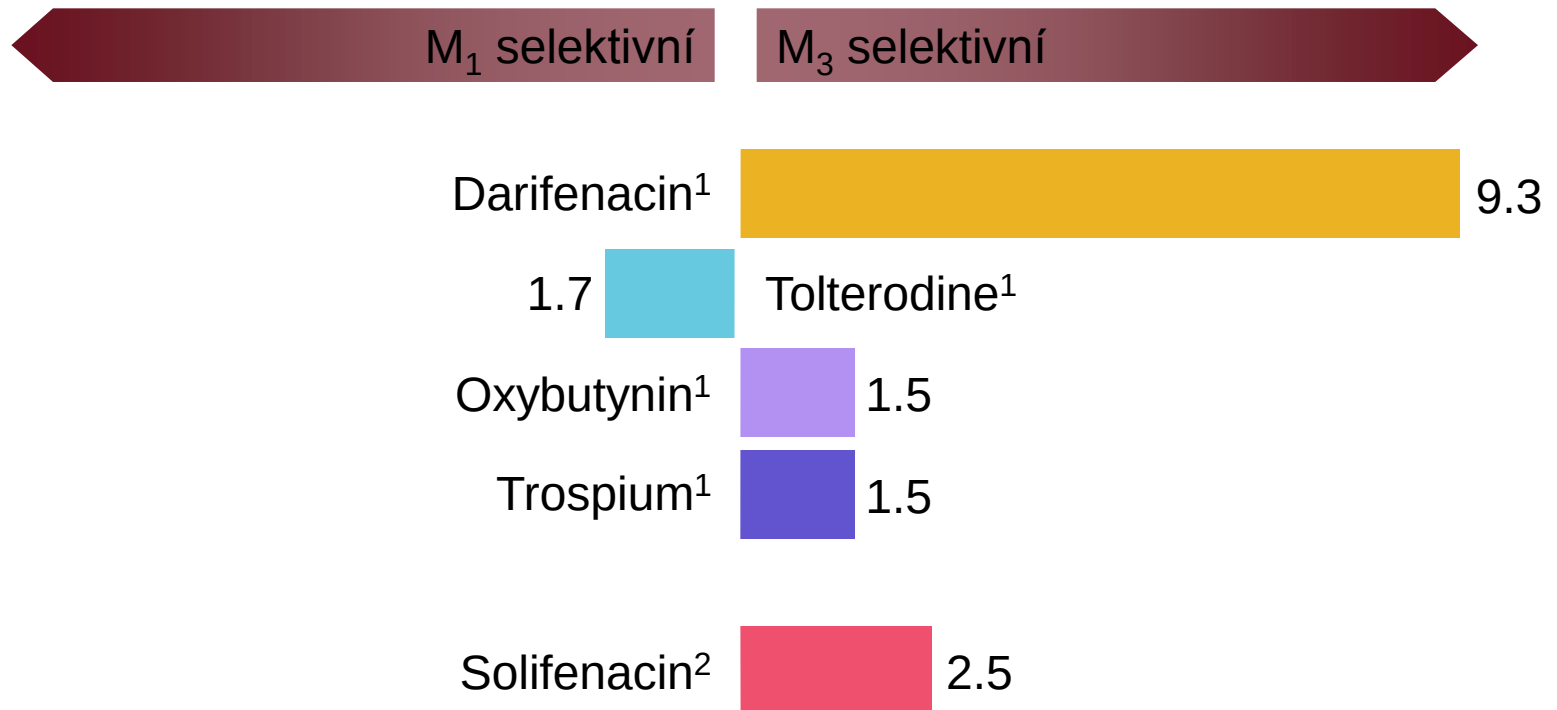


Darifenacin – vysoce receptorově selektivní anticholinergikum

Poměr afinity	M ₃ vs M ₁	M ₃ vs M ₂	M ₃ vs M ₄	M ₃ vs M ₅
Darifenacin	9.3	59.2	59.2	12.2
Oxybutynin	1.5	12.3	6.9	27.0
Tolterodine	0.6	3.6	7.3	6.3
Trospium	1.5	1.3	2.0	4.6
Propiverine	0.6	9.6	2.8	0.8
Solifenacin	2.5	12.6	–	–

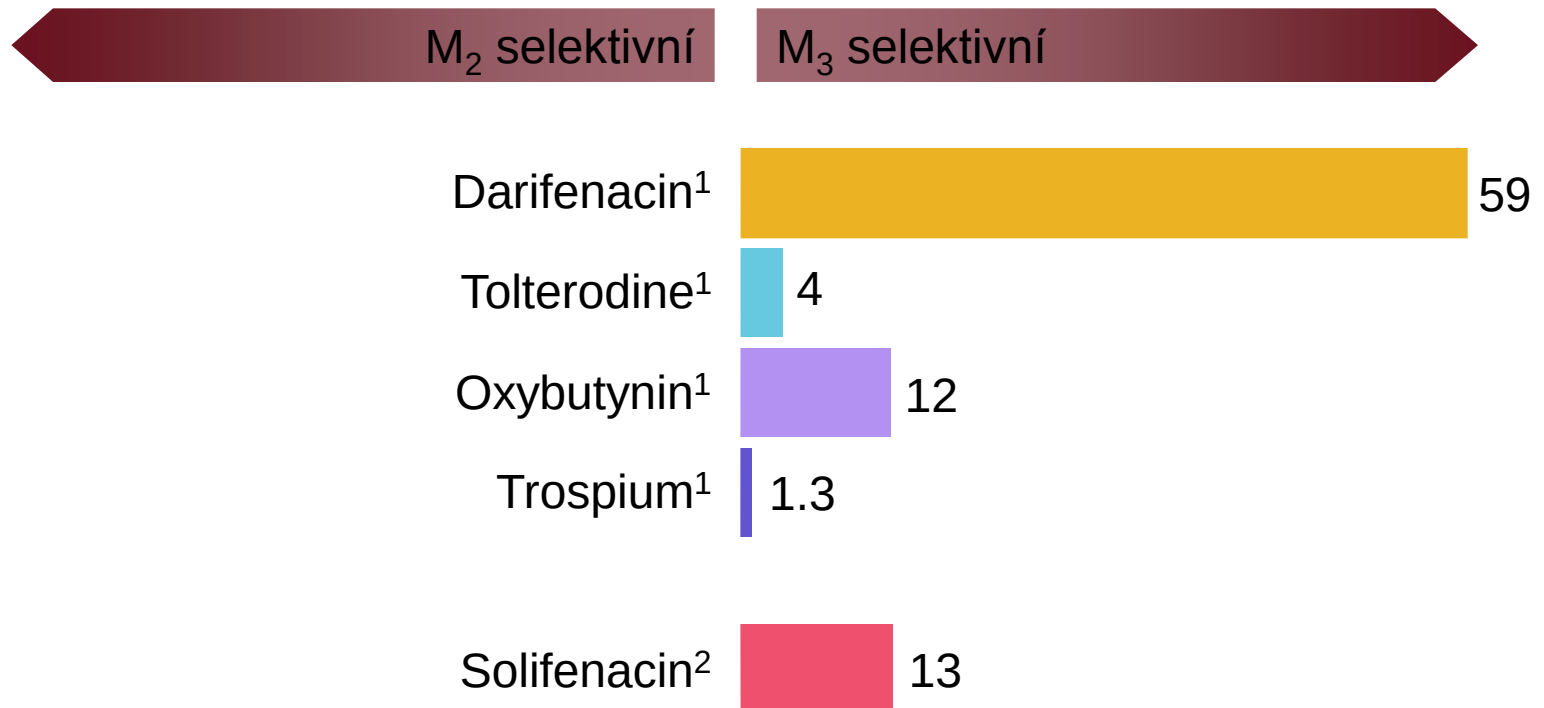
Darifenacin - poměr selektivity M₃/M₁

Poměr *in vitro* vazebné afinity (pK_i) pro lidské receptory M₃:M₁



Darifenacin - poměr selektivity M₃/M₂

Poměr *in vitro* vazebné afinity (pK_i) pro lidské receptory M₃:M₂



M₃ orgánová selektivita

- M₁ and M₂ receptory hrají důležitou roli ve funkci CNS a kardiovaskulárního systému
 - role M₁ receptorů na kognitivní funkci
 - ovlivnění M₂ receptorů může způsobit bradykardii a snížení srdečního výkonu

Darifenacin – klinické studie

- Fáze I-III

- 98 klinických studií

- 10,514 pacientů

- 7,363 darifenacin 3.75 mg – 75 mg denně

- 1,216 darifenacin – 24 týdnů

- 672 darifenacin - 52 týdnů

- 46 jedinců 75 mg for 6 days (5 x maximální doporučená dávka)

- 716 darifenacin – 2 roky

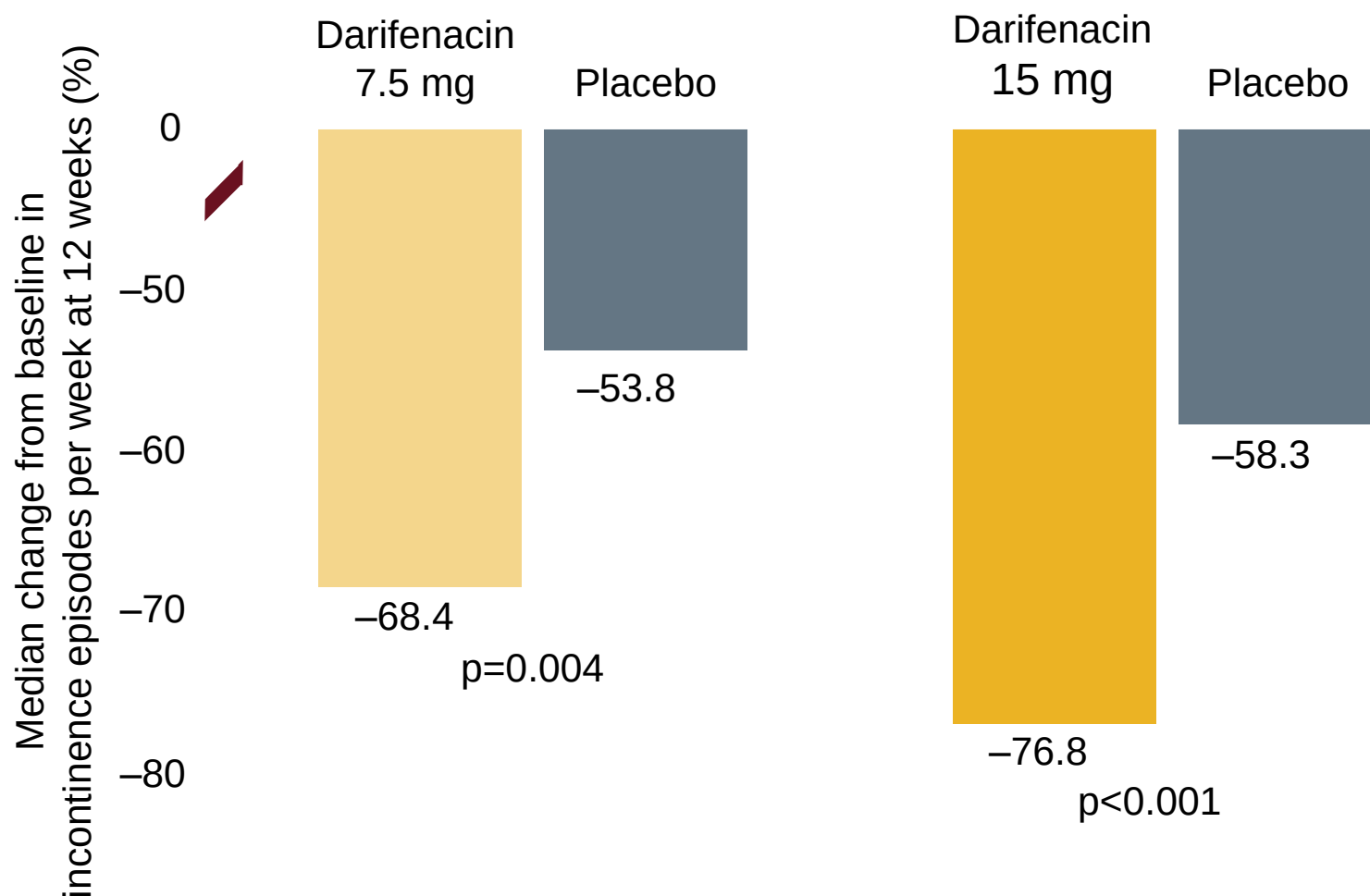
- Fáze IV

- darifenacin vs placebo u pacientů nad 65 let

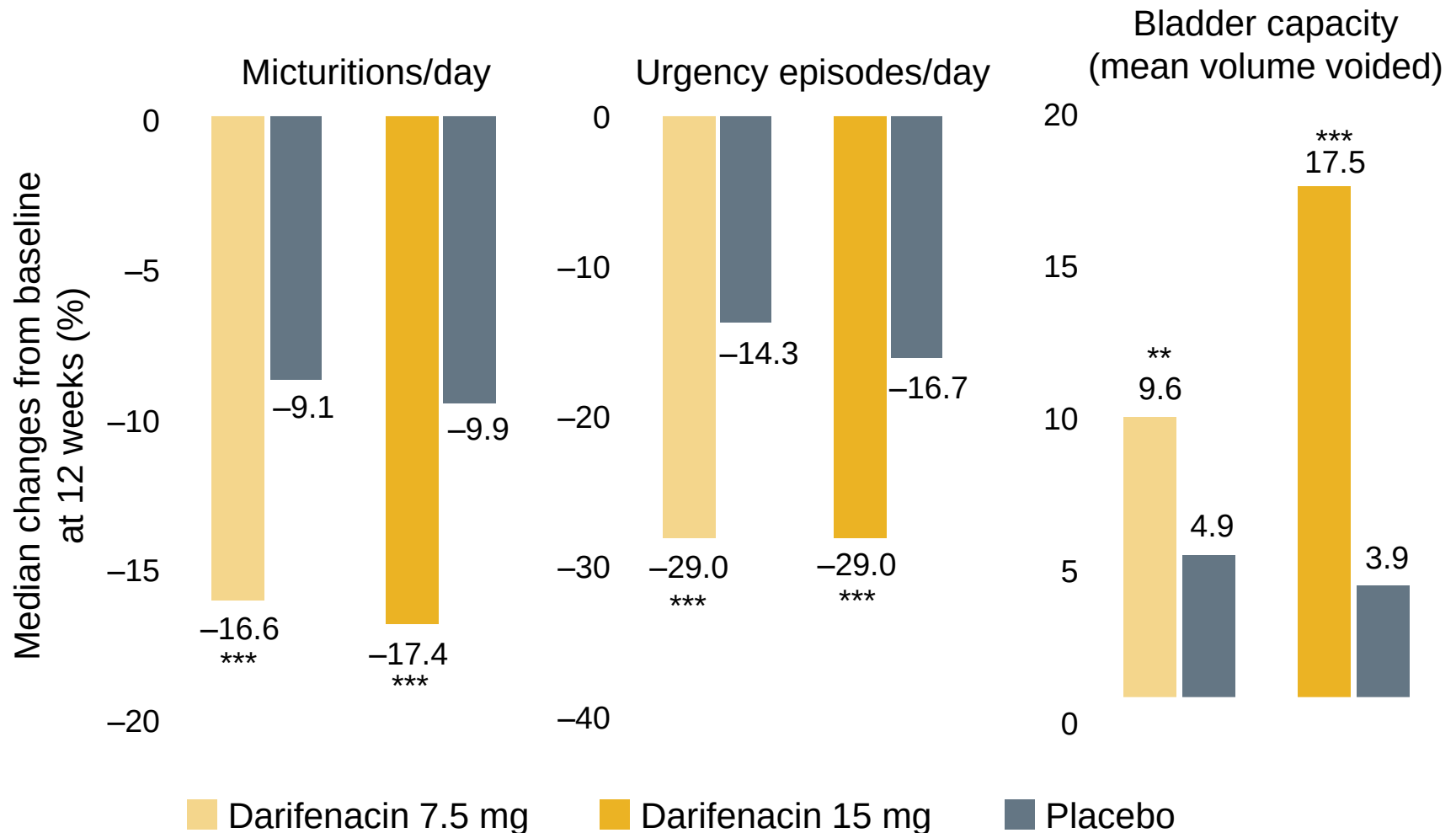
- darifenacin – ovlivnění kognitivních funkcí

- darifenacin vs tolterodin při hodnocení KV činnosti u zdravých jedinců

Redukce epizod inkontinence



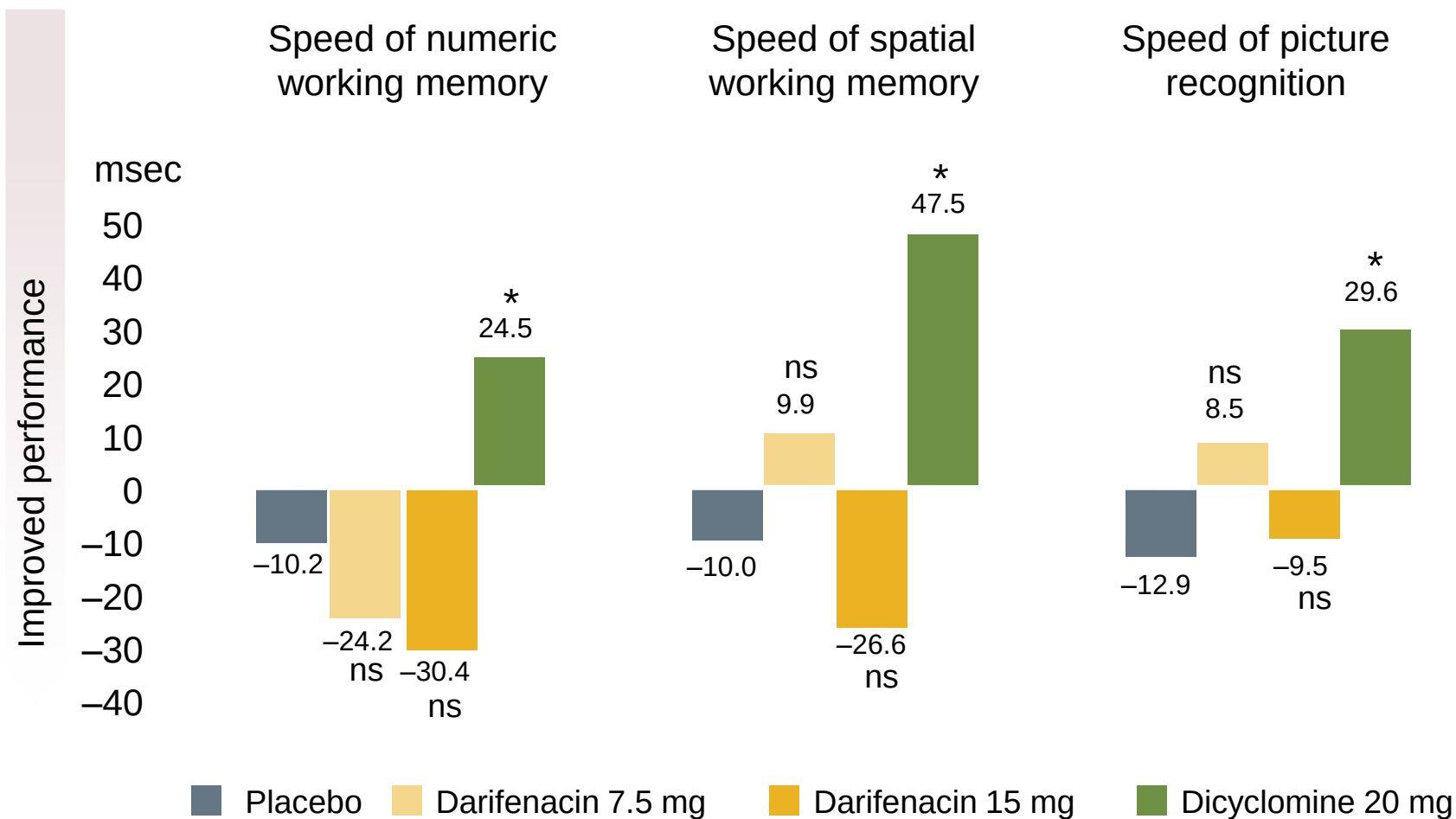
Zlepšení symptomů OAB



Souhrn účinnosti:

- signifikantní zlepšení symptomů OAB při léčbě 12 týdnů
- stabilní účinek po 2 letech
- dobrá účinnost u starších pacientů

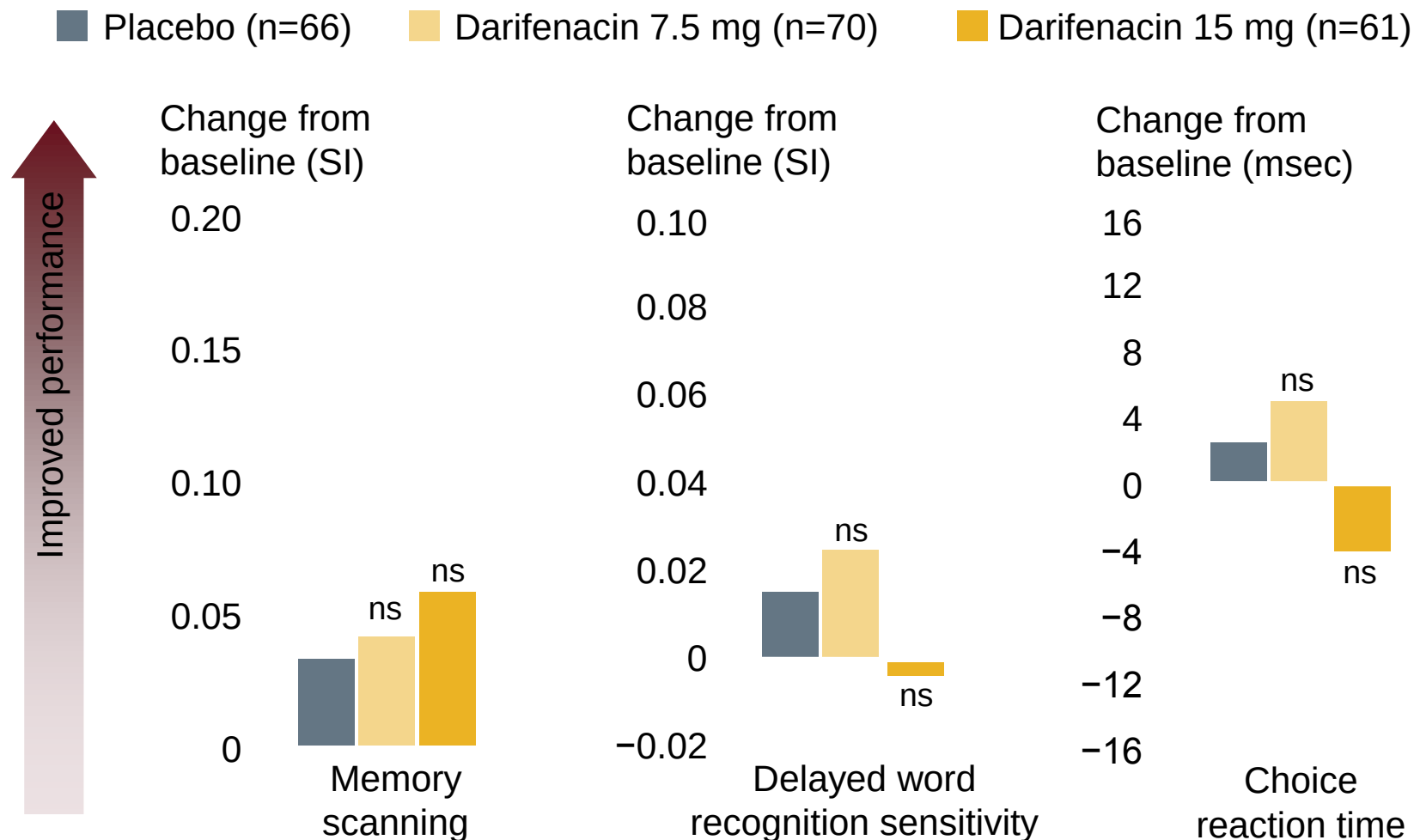
Ovlivnění paměti



ns = not statistically significant, * $p < 0.05$ vs placebo
Mean change from baseline measured in all cognitive tests

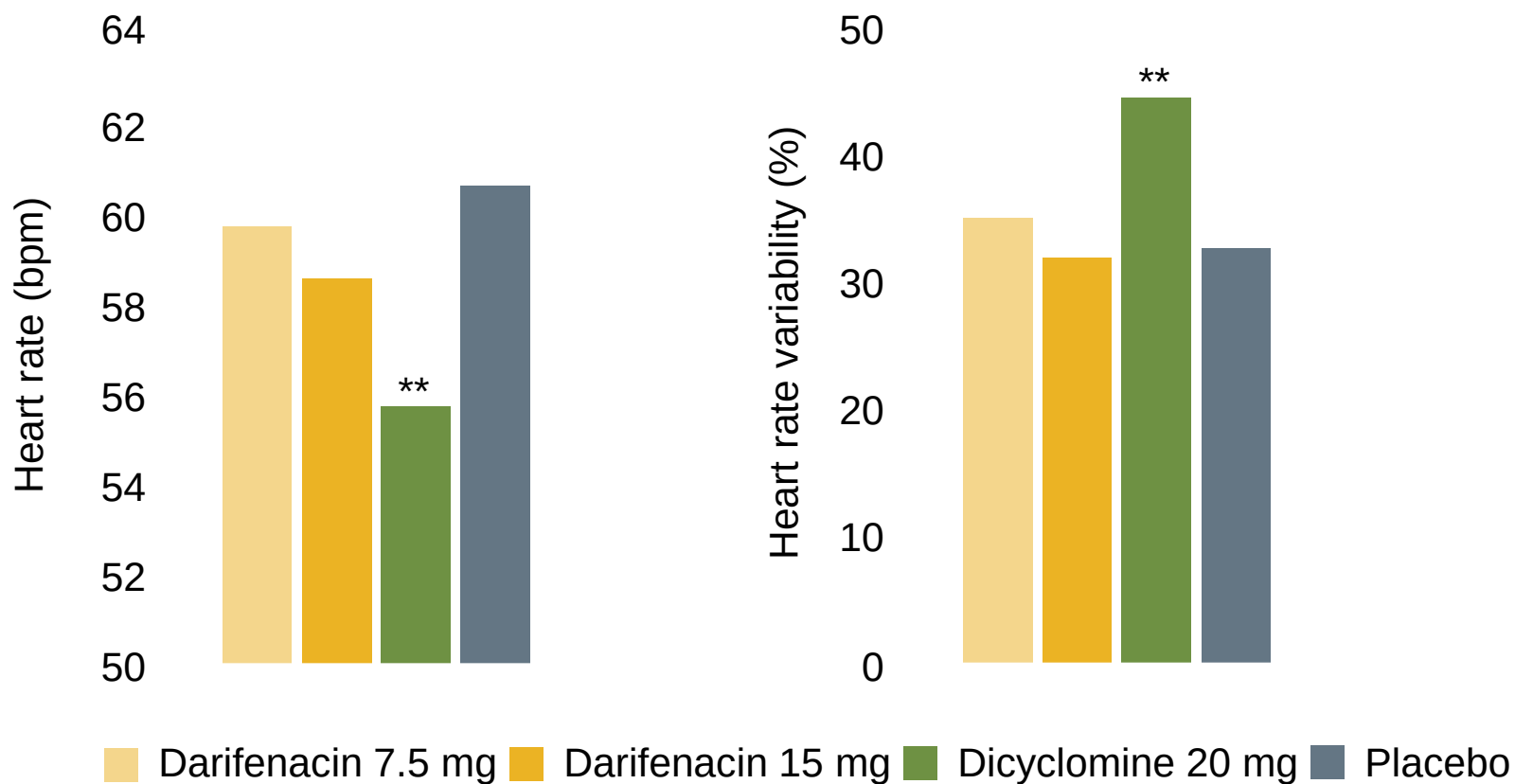
Kay GG, et al. BJU Int 2005;96:1055–62

Ovlivnění kognitivních funkcí

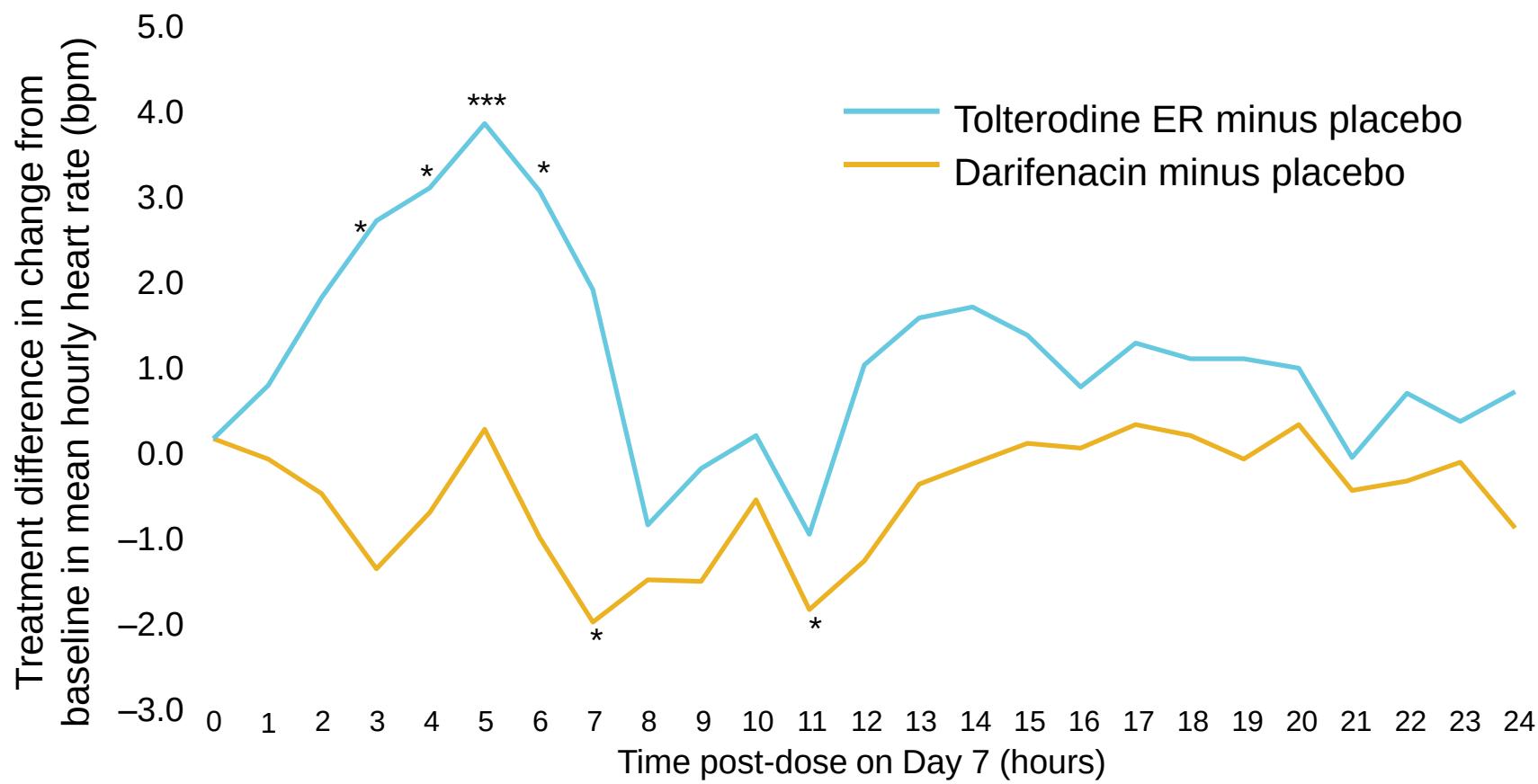


Ovlivnění srdeční frekvence

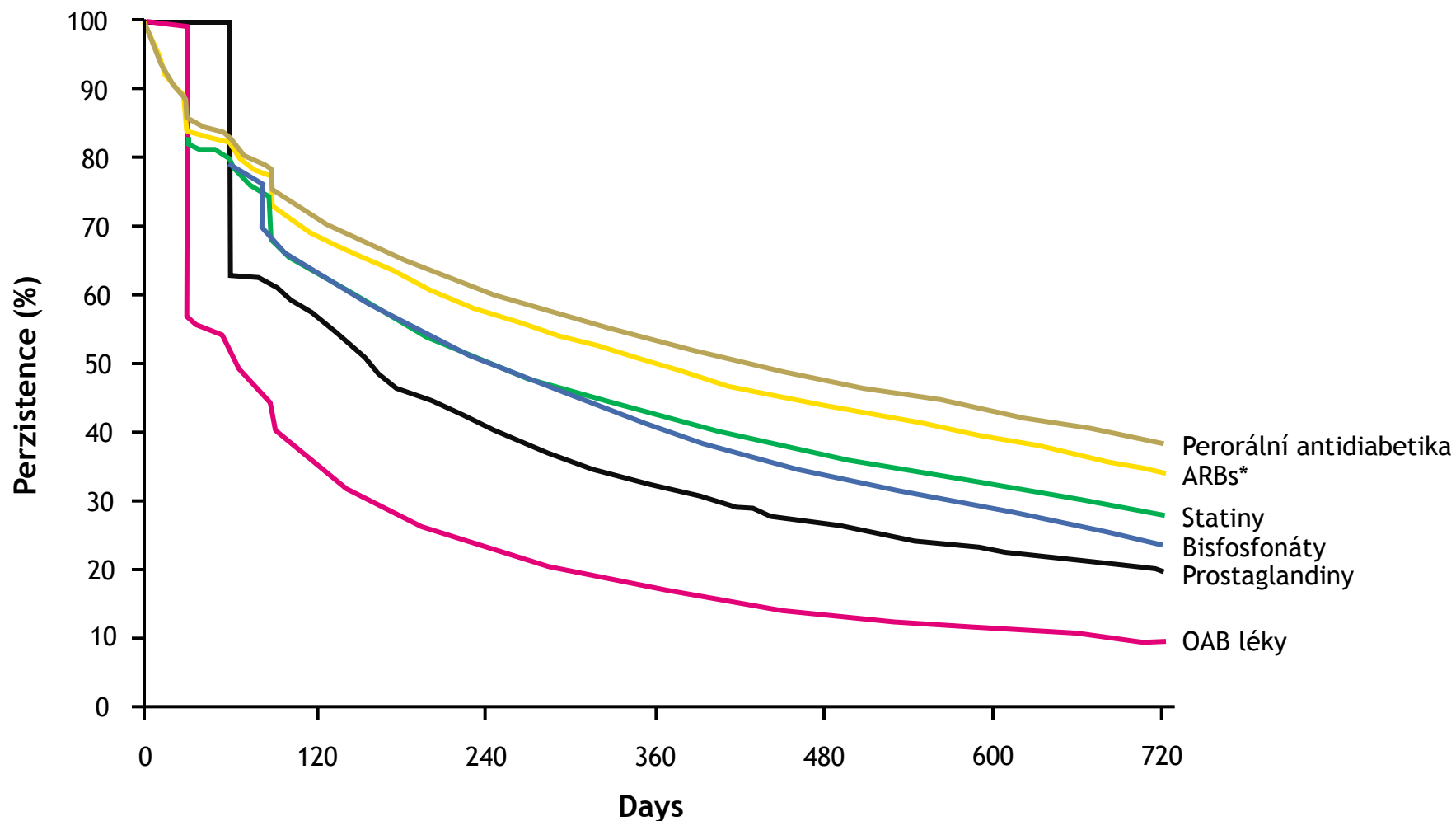
Healthy volunteers (n=27) in a four-way, crossover study



Ovlivnění srdeční frekvence



Cílem nových preparátů je zvýšení perzistence a adherence



*ARBs: angiotensin receptor blockers, sartany

Mirabegron + Darifenacin

- ◆ poskytuje vyvážení mezi účinností a bezpečností
 - ◆ potenciál zlepšení perzistence OAB terapie, která je v současné době nízká
-