

# Mirabegron w leczeniu nietrzymania moczu (NM) i pęcherza nadreaktywnego (OAB) oraz innych objawów dolnego odcinka dróg moczowych (LUTS)

Mirabegron in therapy of problems urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms

prof. zw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz

kierownik Zakładu Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów Instytutu Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu JK w Kielcach; konsultant Szpitala im. Prof. E. Michałowskiego Med. Holding S.A. w Katowicach

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 09.07.2014

**Słowa kluczowe:** mirabegron, nietrzymanie moczu, pęcherz nadreaktywny, objawy z dolnego odcinka dróg moczowych.

**Streszczenie:** W artykule przedstawiono ogólną i praktyczną charakterystykę produktu leczniczego mirabegron, wskazania i ograniczenia stosowania pierwszego nowego agonisty receptora adrenergicznego beta-3 w terapii nadreaktywności pęcherza moczowego (OAB) – składowej objawów z dolnego odcinka dróg moczowych (LUTS).

**Key words:** mirabegron, urinary incontinence, overactive bladder, lower urinary tract symptoms.

**Abstract:** The article gives a general and practical description medicine mirabegron (Betmiga), the indication and limitations of use first a novel beta3-adrenoceptor agonist in therapy for overactive bladder (OAB) – constitute for lower urinary tract symptoms (LUTS).

## Wprowadzenie

Mirabegron jest nowym lekiem doustnym (dostępnym w postaci tabletek o mocy 25 lub 50 mg), podawanym raz na dobę, o innym mechanizmie działania niż obecnie najczęściej stosowane leki antymuskarynowe. To pierwszy agonista receptora adrenergicznego beta-3 odznaczający się silnym działaniem wybiórczym [1]. Preparat ten pobudza wspomniane receptory w mięśniu wypieraczu pęcherza moczowego. W efekcie powoduje rozkurcz mięśnia wypieracza

w fazie gromadzenia moczu; zwiększa się objętość mikcji oraz zmniejsza ich częstotliwość. Potwierdzono już skuteczność mirabegronu, który istotnie statystycznie zmniejsza liczbę mikcji i epizodów nietrzymania moczu (NM) [2].

## Nietrzymanie moczu (NM)

NM to objaw, który może wystąpić w przebiegu wielu patologii dolnych dróg moczowych lub może być wynikiem zaburzeń czynnościowych. Praktycznie można wyróżnić:

- NM wysiłkowe – występuje w czasie wysiłku fizycznego, kichania, kaszlu
- NM z tzw. parcia – mocza jest nieutrzymywana w czasie skurczu pęcherza.

NM występuje w każdym wieku i dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn, choć u kobiet zdarza się dwukrotnie częściej. W całej populacji ludzkiej NM po 40. r.ż. spotyka się u ok. 20%, a po 60. r.ż. u ok. 35%. NM ma istotne znaczenie społeczne, bowiem upośledza styl życia, ogranicza kontakty zawodowe, prywatne i towarzyskie. Stanowi dyskomfort fizyczny i psychiczny, pogarszając jakość życia.

W największym badaniu NOBLE – *National Overactive Bladders Evaluation*, które objęło 16 776 chorych powyżej 40. r.ż., stwierdzono m.in., że najczęściej występowały: częstomocz (85%), parcia naglące (54%) i NM z parcia (36%). W podobnym badaniu w Stanach Zjednoczonych, NM stwierdzono u ok. 19% kobiet po 44. r.ż. oraz u ok. 9% mężczyzn po 64. r.ż. [3,4].

### Pęcherz nadreaktywny (OAB)

Kolejnym ważnym pojęciem jest pęcherz nadreaktywny (OAB).

Zgodnie z definicją ICS z 2002 r. (*International Incontinence Society*) OAB to wieloobjawowy zespół, na który składają się parcia naglące i naglące nietrzymanie moczu, zwykle współistniejące z częstomoczem i nykturią.

Wyróżnia się pojęcia: pęcherz nadreaktywny mokry i suchy.

Mokry pęcherz moczowy nadreaktywny oznacza istnienie parć naglących z wyciekaniem moczu, natomiast pojęcie suchy pęcherz nadreaktywny obejmuje istnienie częstomoczu i parć bez wycieku moczu.

Spośród teorii powstawania OAB uznano dwie, tj. biogenną (zaburzenia skurczu

i nadwrażliwość wypieracza na bodźce) oraz neurogeną (zaburzenia w unerwieniu pęcherza moczowego). W każdym przypadku OAB biorą udział czynniki: mięśniowy (miofibroblasty) i neuronalny (receptory i włókna nerwowe) [4,5].

OAB jest składową zespołu LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) i obejmuje parcia naglące przebiegające z NM lub bez nietrzymania moczu, częstomocz dzienny i nocny przy braku innych patologii [5].

U osobników dorosłych z upływem lat wzrasta częstość występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych LUTS. Objawy z dolnych dróg moczowych LUTS wynikające z łagodnego rozrostu stercza BPH (*LUTS related to BPH*), obecnie określane jako męskie LUTS, są związane z fazą napętniania i fazą opróżniania pęcherza moczowego – LUTS/BPH [7].

Wyróżniono też dodatkowo komponent LUTS (pomikcyjnego kropłowania i uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza) – zatem fazę pomikcyjną LUTS, które nie są objawami symptomatologicznymi dla BPH.

Występują też u chorych z niestabilnością mięśnia wypieracza OAB, dysssenergią wypieraczowo-zwieraczową, zaburzeniami mikcji towarzyszącymi takim chorobom, jak: cukrzyca, choroba Parkinsona, choroby naczyń, rak stercza, zwężenie cewki moczowej, zakażenia moczu i dróg moczowych. Dlatego *po stwierdzeniu LUTS jest konieczne ich różnicowanie, mające na celu ustalenie wywołującej je przyczyny* [8,9]. LUTS/BPH dotyczące fazy gromadzenia moczu to objawy „podrażnieniowe” [częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu (zwykle w nocy), naglące parcia na mocza, niemożność powstrzymania mikcji, określane też nietrzymaniem moczu z parcią] oraz dotyczące fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego – objawy przeszkodowe

(trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, pod koniec mikcji kropkowanie moczu, uczucie zalegania moczu w pęcherzu).

Zatrzymanie moczu zdarza się we wczesnym okresie BPH/LUTS po przetrzymaniu moczu w pęcherzu lub z powodu obrzęku będącego wynikiem przekrwienia, np. po spożyciu ostrych przypraw, alkoholi (szczególnie wysokoprocentowych). Zdarza się też w wyniku zastoju żylnego w miednicy mniejszej, jak również w zapaleniu stercza.

Pamiętać także należy, że przewlekłe i ostre zapalenie stercza – *prostatitis* stanowią ryzyko progresji choroby [8,10].

U chorych z parciem nagłym i/lub NM z parcia należy wykluczyć istnienie czynników miejscowych za te objawy odpowiedzialnych, jak np.:

- zakażenie układu moczowego
- kamienie moczowe
- zmiana nowotworowa pęcherza
- łagodny rozrost stercza (ŁRS, BPH; wykonać badania moczu – ogólne, posiew, cytologia, USG; w razie wątpliwości – konsultacja specjalisty urologa).

#### DIAGNOSTYKA OAB

W diagnostyce pomocne są *dzienniczki mikcji*, a w zestawie badań dodatkowych *ocena USG zalegania moczu po mikcji*. Jest to istotne szczególnie u kobiet z zaburzeniami mikcji w fazie opróżniania pęcherza (niedoczynność wypieracza, przeszkoda podpęcherzowa czynnościowa).

Prostym i użytecznym jest też *test wkładkowy*, pozwalający na ocenę obiektywną nasilenia NM, niezależnie od jego przyczyny.

*Badanie urodynamiczne* jest często koniecznym elementem służącym do rozpoznania OAB.

*Cystometria* stanowi fundamentalne badanie diagnostyczne do rozpoznania i leczenia OAB.

Bardzo ważne są informacje uzyskiwane w fazie napełniania pęcherza, dotyczące skurczów wypieracza nadreaktywnego, czucia pęcherzowego, pojemności i podatności. Czynność skurczową wypieracza w fazie napełniania obserwuje się i ocenia morfologię skurczów, ich amplitudy oraz czas trwania. Istotne są również dane z fazy opróżniania pęcherza, tj. aktywność skurczowa wypieracza, obecność przeszkody podpęcherzowej lub dyssynergii wypieraczowo-zwieraczowej [11,12].

#### LECZENIE OAB

Leczenie OAB zależy od wywołującej ją przyczyny, a metodą z wyboru jest farmakoterapia. Dotychczas stosowano powszechnie preparaty antycholinergiczne. W pęcherzu moczowym człowieka wykryto trzy podtypy (M1, M2, M3) z istniejących co najmniej pięciu podtypów receptorów muskarynowych. Podtyp M2 stanowi ok. 80% receptorów muskarynowych w pęcherzu, a podtyp M3 ok. 20% [13]. Preparaty antymuskarynowe hamują skurcze mimowolne pęcherza moczowego przez blokowanie receptorów muskarynowych M3 (zlokalizowanych w mięśniu wypieracza [12,15]).

Suchość w ustach dla pacjentów z OAB podczas leczenia lekami antycholinergicznymi ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia. Dolegliwość ta, oprócz cierpienia fizycznego, stanowi także problem socjalny. Wpływa na ogólny stan zdrowia i samopoczucie chorych oraz powoduje rezygnację z długotrwałego leczenia.

Bezwzględnie trzeba pamiętać o przeciwwskazaniach dla całej grupy antycholineryków w przypadkach jaskry, miastenii

i u chorych przyjmujących leki przeciw chorobie Parkinsona, z powodu nasilenia ich działania [12,15].

W pęcherzu moczowym człowieka (w mięśni wypieraczu) występują bogate zasoby receptorów adrenergicznych beta-3 (97% tego typu wszystkich receptorów), a w nieznacznych ilościach stwierdzono je w jelicie i sercu [16].

#### **MIRABEGRON\***

Mirabegron jest silnym, wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego beta-3. W wyniku pobudzenia tych receptorów w mięśni wypieraczu powoduje rozkurcz w fazie gromadzenia moczu. Zwiększa się objętość wydalanego moczu i czas między mikcjami, bez wpływu na opróżnianie pęcherza. Początkowo mirabegron badany był jako lek na cukrzycę typu 2, ale zauważono predylekcję preparatu do terapii zespołu objawów OAB i po badaniach klinicznych zarejestrowano go w Japonii i USA [16].

Wskazaniami do stosowania mirabegronu są:

- NM i nagłące parcia związane z OAB
- częstomocz
- parcia nagłące.

Skuteczność i bezpieczeństwo mirabegronu oceniono w czterech badaniach III fazy badań klinicznych w Europie, Australii, USA i Kanadzie. W zakresie skuteczności stwierdzono efekty podobne do uzyskiwanych po lekach antymuskarynowych, ale bez działań ubocznych w postaci suchości śluzówek, zaparć i bez pogarszania jakości życia chorych. Mirabegron był dobrze tolerowany; najczęściej stwierdzano w zakresie działań niepożądanych o częstotliwości podobnej w grupie placebo: suchość śluzówek nosogardzieli i jamy ustnej, ból głowy i nadciśnienie tętnicze.

Mirabegron w dawce 50 mg zmniejsza częstomocz i NM – zatem główne objawy OAB. W badaniu III fazy w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo stwierdzono istotną poprawę w zakresie większej objętości mikcji, spadku epizodów parć nagłych oraz nietrzymania moczu. Badania wykonano metodą podwójnie ślepej próby, z grupą otrzymującą placebo i prowadzoną kontrolą w 189 ośrodkach 27 krajów [17,18,19,20].

#### Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą, odpowiednio: makrogole, hydroksypropyloceluloza, butylohydroksytoluen, stearynian magnezu oraz hypromeloza, makrogol, tlenek żółty żelaza (E172). Należy zachować ostrożność podczas stosowania w zaburzeniach czynności nerek z przeciwwskazaniem dla chorych z ciężką niewydolnością nerek przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (ketokonazol, itrakonazol, ritonawir, klarytromycyna) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A. Ponadto z powodu wpływu mirabegronu na substraty CYP2D6 należy zachować ostrożność, gdy podawany jest on jednocześnie z takimi produktami leczniczymi, jak triadazyny, leki przeciwartmicyczne klasy 1C (np. flekainid, propafenon) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina). U pacjentów rozpoczynających jednocześnie stosowanie mirabegronu i digoksyny należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyn [1].

#### Interakcje:

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji przy stosowaniu jednoczesnym mirabegronu z solifenacyną, tamsulosyną, warfa-

ryną, metforminą lub ze środkami antykonceptyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel. Przy stosowaniu z innymi preparatami może wystąpić zwiększona częstotliwość pulsu.

Stosowanie w ciąży i podczas karmienia piersią: nie jest zalecane.

Dawkowanie:

Zalecana dawka to raz na dobę 1 tabl. 50 mg, przyjmowana niezależnie od posiłków, bez rozgryzania lub kruszenia. Nie wymaga modyfikacji dawki w wieku podeszłym, także u chorych z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby lub niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny – CCr – w przedziale 30-89 ml/min).

W przypadkach ciężkiej czynności nerek (CCr < 30 ml/min) i/lub umiarkowanej dysfunkcji wątroby oraz przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A (p. powyżej – „Interakcje”) należy zalecać dawkę wynoszącą raz na dobę 25 mg.

\* *Mirabegron o nazwie handlowej Betmiga (Astellas) jest zarejestrowany w Polsce jako lek dostępny wyłącznie na receptę lekarską w postaci tabletek o mocy 25 lub 50 mg (opak. po 30 szt.); lek nie jest objęty refundacją. [WL]*

## Piśmiennictwo:

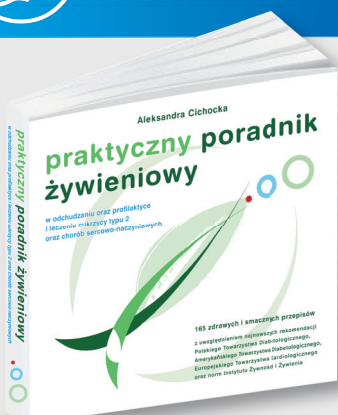
1. Europejska Agencja Leków <http://www.ema.europa.eu>
2. Khullar V, Cambrono J, Angulo J, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder (OAB). *Eur Urol* 2013; 63: 283-295.
3. Dutkiewicz S.: Leczenie nietrzymania moczu wysiłkowego u kobiet, *Nowa Medycyna*, 2002, 4, 117, 27-28.
4. Radziszewski P, Gugata A, Majewski M, Borkowski T, Borkowski A. Pęcherz nadreaktywny. *Przewodnik Lekarski* 2008; 10(102):1-7.
5. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62(5Suppl 2): 28-37.
6. Abrams P et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol. Urodyn.*, 2002, 21, 167-178.
7. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; suppl 6:1306-1314.
8. Dutkiewicz S. Łagodny rozrost stercza, w: Dutkiewicz S. red. *Choroby stercza (gruczołu krokowego)*. Wyd. Med. Termedia, Poznań, 2010, (155-223).
9. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, et al. Age and bladder obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 54:419-426.
10. Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Med Clin N Am* 2011; 95:87-100.
11. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, (eds). *Incontinence 3rd International consultation on Incontinence*. 3rd ed. Health Publ LTD, Plymouth, England 2005.
12. Dutkiewicz S. Problem pęcherza nadaktywnego (OAB) i nietrzymania moczu (NM). *Praktyka Lekarska* 2009; 17(2):12-17.
13. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *BJU* 2000; 3: 33-46.
14. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effect of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48(1): 5-26.
15. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effect of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54(3): 543-562.
16. Michel MC, Vrydag W. Alpha 1-, alpha 2- and beta-adrenoreceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 2: S88-119.
17. Chapple CR, Kaplan S, Mitcheson HD, et al. Randomised, double-blind, active-controlled phase III study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder (OAB). *Eur Urol* 2013; 63(2):296-305.
18. Nitti V, Herschorn S, Khullar V, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior treatment with antimuscarinic therapy for overactive bladder (OAB): prespecified analysis of three randomized phase III studies. 37th Annual Meeting of the International Urogynecological Association, 4-8 of September 2012, Poster 34, Brisbane, Australia.
19. Nitti V, Herschorn S, Khullar V, et al. Efficacy of the selective beta3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with overactive bladder (OAB) who discontinued prior antimuscarinic therapy due to insufficient effect: pooled analysis of three randomized phase III studies. 37th Annual Meeting of the International Urogynecological Association, 4-8 of September 2012, Poster 351, Brisbane, Australia.
20. Khullar V, Cambrono J, Angulo J, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder (OAB): post hoc analysis of a prospective, randomized, active and placebo-controlled European-Australian Phase III study. 28th Annual European Association of Urology Meeting, 24-28 of February 2012, Poster 684, Paris.

prof. zw. dr hab. n. med. Stawomir A. Dutkiewicz  
e-mail: [sad1947@wp.eu](mailto:sad1947@wp.eu)



KSIĘGARNIA INTERNETOWA  
[SKLEP.MEDYK.COM.PL](http://SKLEP.MEDYK.COM.PL)

## Praktyczny Poradnik Żywniowy w odchudzaniu oraz profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych



Poradnik zawiera najnowsze wytyczne naukowych towarzystw lekarskich. Skierowany jest do diabetologów, dietetyków i osób z nadwagą, otyłością, nadciśnieniem tętniczym, zwiększonym stężeniem cholesterolu we krwi oraz zagrożonych lub chorych na cukrzycę typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego.

Uwzględnia najnowsze rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Miążdźcowego; Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą. Poza częścią merytoryczną zawiera 165 przepisów kulinarnych.

zamówienia można składać: telefonicznie 801 55 45 42  
oraz na stronie internetowej [www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl)



Księgarnia Medycyna