

# Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **w sprawie zastosowania daryfenacyny, selektywnego blokera receptora muskarynowego klasy M<sub>3</sub> w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego**

Zespół Ekspertów:

**prof. dr hab. Jan Kotarski**  
**prof. dr hab. Marek Kulikowski**  
**prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**  
**prof. dr hab. Tomasz Rechberger**  
**prof. dr hab. Marek Spaczyński**  
**prof. dr hab. Jacek Suzin**  
**dr n. med. Jacek Tomaszewski**

## Epidemiologia zespołu pęcherza nadreaktywnego

Pęcherz nadreaktywny (OAB – *overactive bladder*) jest schorzeniem wielobjawowym, na który składają się parcia naglące z lub bez epizodów nietrzymania moczu (NM), zazwyczaj ze zwiększoną częstością mikcji i nokturią [16, 23].

OAB wywiera negatywny wpływ na różnorodne sfery życia pacjentów: funkcje rodzinne i społeczne, pracę zawodową, aktywność codzienną, seksualną, fizyczną oraz emocje. Pogorszenie jakości życia związane z OAB jest zdecydowanie gorzej postrzegane niż dolegliwości związane z innymi schorzeniami ogólnoustrojowymi, np. cukrzycą. Jedynie ciężka depresja wywiera bardziej negatywny wpływ na sferę emocjonalną i odczucia dotkniętych chorobą pacjentów [7, 36, 37].

W Europie około 16,6% populacji kobiet i mężczyzn powyżej 40 roku życia zgłasza dolegliwości związane z OAB. Zbliżoną częstość występowania schorzenia (16,5%) odnotowano w USA. OAB dotyczy częściej kobiet (14-40,5%) niż mężczyzn (4,6-15%) [10, 23, 36, 41].

Najczęściej zgłaszanym objawem jest zwiększona częstość mikcji, następnie parcia naglące i wreszcie nagląca postać nietrzymania moczu, na które uskarża się odpowiednio 85%, 54% i 36% chorych. Częstość występowania OAB wzrasta z wiekiem pacjentów i dotyczy ponad 30-40% populacji kobiet starszych po 75 roku życia [26, 37].

W odczuciu pacjentów cierpiących na OAB parcia naglące są objawem postrzeganym jako najbardziej uciążliwy.

Skuteczne leczenie tej dolegliwości jest kluczem do uzyskania pożądanego efektu klinicznego i wysokiej akceptacji terapii ze strony pacjenta [7, 37, 41].

## Farmakologiczne metody leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego

Postępowaniem z wyboru w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego jest zastosowanie preparatów o działaniu antycholinergicznym. Blokują one przewodnictwo przywspółczulne na poziomie receptora muskarynowego, co zmniejsza lub znosi skurcze nadreaktywnego wypieracza w fazie napełnienia i gromadzenia moczu [15, 41].

Tabela I. Czynniki mogące zaburzać funkcję pęcherza moczowego.

<b>Ginekologiczne</b>	• atrofia
	• ciąża
<b>Urologiczne i uroginekologiczne</b>	• ucisk na pęcherz z zewnątrz przez np. mięśniaka lub guz przydatków
	• infekcja dróg moczowych
	• kamica pęcherza moczowego <i>carcinoma in situ</i> , rak pęcherza
	• przewlekłe zapalenie pęcherza
	• zapalenie śródmięszowe
<b>Psychologiczne</b>	• popromienne uszkodzenie pęcherza moczowego
	• nawykowy częstomocz
<b>Ogólnomedyczne</b>	• nadmierne przyjmowanie płynów
	• cukrzyca
	• choroby neurologiczne
<b>Związane z przyjmowaniem leków</b>	• niedoczynność tarczycy
	• diuretyki
	• antydepresanty
	• anksjolityki
	• leki przeciwnadciśnieniowe
	• leki przeciwbólowe
• narkotyki	

Empiryczną podstawą terapii antymuskarynowej jest obecność białek receptorowych klasy M<sub>2</sub> (70-80%) i M<sub>3</sub> (20-30%) w komórkach mięśnia wypieracza pęcherza moczowego [41].

Warunkiem rozpoczęcia farmakoterapii jest wykluczenie innych przyczyn mogących zaburzać funkcję pęcherza moczowego [23, 41]. (Tabela I).

Skuteczna terapia OAB to, z klinicznego punktu widzenia, uzyskanie właściwej równowagi pomiędzy redukcją dokuczliwych objawów schorzenia a niepożądanymi efektami kuracji generowanymi przez leki. Klasyczne leki antycholinergiczne zmniejszają częstość epizodów nietrzymania moczu i całkowitą liczbę mikcji o 0,6 dziennie oraz zwiększają całkowitą pojemność pęcherza moczowego o ok. 54cm<sup>3</sup>, co z perspektywy lekarza jak i pacjenta jest dalekie od oczekiwań pod względem efektywności klinicznej terapii. Działania uboczne obserwowane po zastosowaniu nieselektywnych (tolterodyna, oxybutynina, trospium, vamicamid, propiveryna) antagonistów receptora muskarynowego (suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia, senność, upośledzenie funkcji poznawczych) są przyczyną zaprzestania terapii przez ponad połowę leczonych kobiet (82%) już po 6 miesiącach terapii, pomimo ich pozytywnych opinii co do jej efektywności (75% pacjentek) [15, 19, 36].

Z tego względu istnieje potrzeba poszukiwania nowych metod w leczeniu OAB, gdzie istotnej redukcji objawów ubocznych będzie towarzyszyć wysoki potencjał terapeutyczny.

Nowoczesne preparaty antycholinergiczne działające wybiórczo na pęcherz moczowy (selektywność narządową) oraz receptory M<sub>2</sub> i M<sub>3</sub> (selektywność receptorowa) wykazują korzystny profil efektywności klinicznej i są lepiej tolerowane przez pacjentki w porównaniu do terapii klasycznymi lekami o działaniu mieszanym [1, 4, 36, 41]. (Tabela II).

**Tabela II.** Dystrybucja receptorów muskarynowych i objawy niepożądane związane z ich blokowaniem [39].

Narząd docelowy	Typ receptora muskarynowego	Efekt związany z blokowaniem receptora
Żrenica / Ciało rzęskowe	M <sub>2</sub>	Zaburzenia widzenia
Gruczoł łzowy	M <sub>3</sub>	Wysychanie spojówek
Ślinianki	M <sub>3</sub>	Suchość jamy ustnej
Serce	M <sub>2</sub>	Tachykardia
Przelyk/Żołądek	M <sub>2</sub>	Dyspepsja
Jelito grube	M <sub>2</sub>	Zaparcia
Pęcherz moczowy	M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Zaleganie moczu
OUN	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>4</sub> , M <sub>5</sub>	Zawroty głowy, senność, zaburzenia pamięci, zaburzenia percepcji, osłabienie funkcji poznawczych

**Tabela III.** Preparaty farmakologiczne stosowane u chorych z parciami nagłącymi (bez i z nietrzymaniem moczu) – modyfikacja wg zaleceń ICS [41].

Poziom wiarygodności danych		
1	Randomizowane badania kliniczne	
2	Dobrze zaprogramowane badania prospektywne	
3	Kliniczno-kontrolne badania retrospektywne ( <i>case control</i> )	
4	Dane pochodzą z badań porównawczych ( <i>case series</i> )	
5	Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym	
Stopień zalecenia		
A	Istnieją jednoznaczne dane oparte na pierwszym poziomie wiarygodności ( <b>rekomendacja wysoka</b> )	
B	Istnieją wystarczające dane oparte na II i III stopniu wiarygodności ( <b>rekomendowane</b> )	
C	Istnieją limitowane dane oparte na IV stopniu wiarygodności ( <b>rekomendacja niepewna</b> )	
D	Brak jednoznacznych danych ( <b>nierekomendowane</b> )	
LEKI CHOLINOLITYCZNE		
• Tolterodyna	1	A
• Trospium	1	A
• Solifenacyna	1	A
• Daryfenacyna	1	A
• Propantelina	2	B
• Atropina (Hyoscamina)	2	D
LEKI DZIAŁAJĄCE NA KANAŁY BŁONOWE		
• Antagoniści kanału wapniowego		w trakcie badań klinicznych
• Leki otwierające kanał potasowy		w trakcie badań klinicznych
LEKI O DZIAŁANIU MIESZANYM		
• Oksybutynina	1	A
• Propiweryna	1	A
• Dicyklomina	4	C
• Flawoksat	4	D
LEKI ALFA-ADRENOLITYCZNE		
• Alfuzosyna	4	D
• Doksazosyna	4	D
• Prazosyna	4	D
• Terazosyna	4	D
• Tamsulosyna	4	D
LEKI BETA-ADRENOMIMETYCZNE		
• Terbutalina	4	D
• Klenbuterol	4	D
• Salbutamol	4	D
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
• Imipramina	3	C*
INHIBITORY SYNTEZY PROSTAGLANDYN		
• Indometacyna	4	C
• Flurbiprofen	4	C
ANALOGI WAZOPRESYNY		
• Desmopresyna	1	A
INNE LEKI		
• Baklofen	2**	C**
• Kapsaicyna	3	C
• Resiniferatoksyna	2	C
• Toksyna botulinowa	2	B
• Estrogeny	2	C

\* powinny być stosowane ostrożnie \*\* stosowane dokanałowo

## Daryfenacyna w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego

Daryfenacyna jest selektywnym antagonistą receptorów klasy M<sub>3</sub> i wykazuje słabe powinowactwo do receptorów M<sub>1</sub> i M<sub>2</sub> [42]. Ten profil aktywności receptorowej daryfenacyny jest cechą pożądaną w leczeniu nadreaktywności ze względu na nieistotną klinicznie modulację aktywności receptorów muskarynowych M<sub>1</sub> i M<sub>2</sub> zlokalizowanych w błonach presynaptycznych i hamowanie uwalniania acetylocholiny z zakończeń przywspółczulnych pęcherza moczowego [1, 2].

Już po 30 minutach od doustnego podania bromowodoru daryfenacyny blokuje receptor muskarynowy klasy M<sub>3</sub> w pęcherzu moczowym i efekt ten obserwuje się nawet do 12 godzin od przyjęcia leku, co pozwala na podanie leku w jednej dawce dobowej [24, 42].

Zdolność wiązania daryfenacyny do receptora muskarynowego jest od 2 do 10 razy wyższa dla tkanki pęcherza moczowego w porównaniu do ślinianki. Daryfenacyna należy do grupy leków antycholinergicznym charakteryzujących się najwyższym powinowactwem i selektywnością w stosunku do receptora muskarynowego klasy M<sub>3</sub>, który był od 2 do 74 razy silniej wysycany przez lek, w porównaniu do receptora typu M<sub>2</sub>. Tolterodyna jest 34 krotnie silniejszym antagonistą receptorów muskarynowych, w porównaniu do daryfenacyny i oksybutyniny, ale dwukrotnie silniej wysycala receptor typu M<sub>2</sub> w porównaniu do M<sub>3</sub> [22, 28, 40].

Głównymi metabolitami daryfenacyny są UK – 148,993, UK – 73,689 i UK – 88,862, z których tylko UK - 148,993 ma istotną aktywność antymuskarynową stanowiącą ok. 1/50 siły działania związku macierzystego [25]. Daryfenacyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 cytochromu P-450.

Ze względu na różnice genetyczne u ok. 7% osobników rasy kaukaskiej CYP2D6 nie wykazuje aktywności i osoby te nazywa się słabo metabolizującymi. Niewielki odsetek populacji ma zwiększoną aktywność enzymu CYP2D6 (osobnicy bardzo szybko metabolizujący). Poniższe informacje odnoszą się do osób z normalną aktywnością CYP2D6 (osoby dobrze metabolizujące). Ze względu na znaczny metabolizm pierwszego przejścia, do-stępność biologiczna daryfenacyny wynosi 15-19%.

Po podaniu leku w postaci tabletki o przedłużonym działaniu czas, po którym daryfenacyna osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi (t-max) wynosi ok. 7h. Dieta nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne leku. Daryfenacyna w 98% wiąże się z białkami osocza (głównie z kwaśną alfa-1-glikoproteina) [24].

Daryfenacyna jest metabolizowana głównie przez izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4 cytochromu P-450 w wątrobie i przez CYP3A4 w ścianie jelita. W wyniku hydroksylacji i N-dealkilacji powstają główne metabolity daryfenacyny; żaden z nich nie wpływa jednak istotnie na działanie leku.

W metabolizmie daryfenacyny u pacjentów ze słabą aktywnością CYP2D6 pośredniczy głównie CYP3A4. AUC u osób słabo metabolizujących, po stosowaniu dawek 7,5mg/d i 15mg/d zwiększa się odpowiednio o 164% i 99%. Około 60% dawki wydala się z moczem, a 40% z kałem.

Daryfenacyna w postaci niezmienionej stanowi jedynie niewielki odsetek wydalanej dawki (3%) [30]. Pole pod krzywą (AUC) daryfenacyny jest o 23% mniejsze u mężczyzn niż u kobiet.

Daryfenacyna wydaje się być szczególnie interesującą opcją terapeutyczną u pacjentek z OAB na tle neuropatii, w których obserwuje się wysoką zawartość receptora muskarynowego klasy M<sub>3</sub> w ścianie pęcherza moczowego [35].

Daryfenacyna hamuje skurcze pęcherza moczowego z siłą porównywalną do atropiny oraz ma 5-krotnie niższe powinowactwo do receptorów muskarynowych zlokalizowanych w śliniankach. Ponadto substancja ta wykazuje 8-krotnie wyższy potencjał blokowania impulsacji z nerwu miednicznego, odpowiedzialnej za indukowanie czynności skurczowej pęcherza moczowego, w porównaniu do hamowania przewodnictwa w nerwie trójdzielnym kontrolującym funkcję ślinianki [43].

Ważnym aspektem terapii antagonistami receptorów muskarynowych są efekty niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, głównie upośledzenie funkcji poznawczych i zapamiętywania oraz akomodacji oka, które wiążą się z blokowaniem receptorów klasy M<sub>1</sub> przez klasyczne preparaty antycholinergiczne. Wydaje się, że wysoka selektywność daryfenacyny w stosunku do receptorów M<sub>3</sub> pozwala uniknąć niepożądanego efektu w tym zakresie, co jest ważne zwłaszcza u osób starszych, ponieważ nie nasila uciążliwych dla pacjenta dolegliwości dotyczących zaburzeń mentalnych oraz widzenia [9, 13, 29, 36].

Brak dolegliwości związanych z narządem wzroku, funkcją OUN i mięśnia sercowego, powoduje, że daryfenacyna jest lekiem chętnie przepisywanym, zwłaszcza starszym pacjentom.

U chorych stosujących daryfenacynę najczęściej zgłaszaną dolegliwością związaną z przyjmowanym lekiem były zaparcia [38].

Zmniejszenie niepożądanych efektów ubocznych związanych z terapią antagonistami receptora muskarynowego ma istotny wpływ na wysokość odsetka pacjentów przewlekłe stosujących leczenie. W przypadku daryfenacyny odsetek ten wynosi 66% po roku stosowania leku i jest wyższy w porównaniu do pacjentów stosujących przewlekłe oksybutyninę i tolterodynę IR, gdzie jego wartość wynosi odpowiednio 46% i 62%. Tylko w grupie kobiet przyjmujących solifenacynę i trospium terapię kontynuuje większa liczba chorych [15]. Korzystne działanie daryfenacyny w łagodzeniu objawów OAB jest dobrze udokumentowane. Potwierdzono korzystny wpływ daryfenacyny na łagodzenie dolegliwości u pacjentów z objawami OAB, które to leczenie nie wykazywało charakterystycznych dla nieselektywnych leków antymuskarynowych działań niepożądanych [8].

Pierwsze dane dotyczące zastosowania daryfenacyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego opublikował Rosario i wsp. [31, 32]. W tym kontrolowanym *placebo* badaniu autorzy wykazali, że daryfenacyna jest efektywna w łagodzeniu objawów pęcherza nadreaktywnego, co obiektywnie potwierdzono badaniem urodynamicznym.

Mundy i wsp. [27], w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, zaobserwował podobną do oksybutyniny skuteczność daryfenacyny w łagodzeniu objawów nadreaktywności pęcherza moczowego przy łagodniej wyrażonych działaniach niepożądanych na funkcję ślinianek.

Tabela III. Daryfenacyna w leczeniu OAB - przegląd najważniejszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo / dawka leku	Liczba pacjentek (n)	Czas trwania obserwacji (tyg.)	Efekt terapeutyczny
<b>Khullar [20]</b> Daryfenacyna (7,5mg/15mg) <i>vs placebo</i>	n=439	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie (zależne od dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nokturii</li> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu</li> </ul> </li> </ul>
<b>Haab i wsp. [14]</b> Daryfenacyna (7,5mg/15mg) <i>vs placebo</i>	n=561	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie (zależne od dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości mikcji</li> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> <li>– Częstości parć nagłych</li> <li>– Stopnia ciężkości odczucia parcia</li> <li>– Liczby epizodów nietrzymania moczu wymagających zmiany bielizny</li> </ul> </li> <li>Zwiększenie objętości moczu w trakcie mikcji</li> <li>Zwiększenie objętości pęcherza moczowego</li> <li>Dobra tolerancja leczenia</li> <li>Częstość niepożądanych działań ze strony układu sercowo-naczyniowego, narządu wzroku i OUN zbliżona do <i>placebo</i></li> <li>Nie zaobserwowano poprawy w zakresie nokturii</li> </ul>
<b>Zinner i wsp. [45]</b> Daryfenacyna (15mg/30mg/dobę) <i>vs oksybutynina (3x5 mg/dobę)</i>	n=76	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie (zależne od dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> <li>– Częstości parć nagłych</li> <li>– Stopnia ciężkości odczucia parcia</li> </ul> </li> <li>Dobra tolerancja leczenia dla dawki 15mg               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rzadziej wysychanie błon śluzowych</li> <li>– Zaparcia – częstość zbliżona</li> </ul> </li> <li>Nie obserwowano: zaburzeń widzenia i zawrotów głowy</li> </ul>
<b>Chapple i wsp. [6]</b> Daryfenacyna (7,5mg/15mg) <i>vs placebo</i>	n=1049	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie (zależne od dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> <li>– Częstości parć nagłych</li> <li>– Stopnia ciężkości odczucia parcia</li> <li>– Liczby epizodów ucieczek moczu wymagających zmiany bielizny</li> </ul> </li> <li>Lepsza tolerancja leczenia dla daryfenacyny w dawce 7,5mg</li> <li>Częstość niepożądanych działań ze strony układu sercowo-naczyniowego i OUN zbliżona do <i>placebo</i></li> </ul>
<b>Foote i wsp. [12]</b> Daryfenacyna (7,5mg/15mg) <i>vs placebo</i>	n=317	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Złagodzenie (zależne od dawki) objawów OAB u osób po 65 roku życia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> <li>– Częstości fikcji</li> <li>– Częstości parć nagłych</li> </ul> </li> <li>Zwiększenie objętości pęcherza moczowego</li> <li>Dobra tolerancja leczenia</li> <li>Częstość niepożądanych działań ze strony układu sercowo-naczyniowego, narządu wzroku i OUN zbliżona do <i>placebo</i></li> <li>Niski odsetek dyskontynuacji leczenia</li> </ul>
<b>Cardozo i Dixon [3]</b> Daryfenacyna (30mg/dobę) <i>vs placebo</i>	n=72	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Daryfenacyna wydłużyła okres czasu od pierwszego odczucia potrzeby oddania moczu do momentu niekontrolowanego epizodu jego ucieczki o 30% w stosunku do grupy <i>placebo</i> (4,3 minuty)</li> </ul>
<b>Serra i wsp. [33]</b> Daryfenacyna (7,5mg/15mg), <i>vs placebo</i> komparator: moksifloksacyna (400mg)	n=188	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie wykazano istotnego wpływu daryfenacyny w dawce 7,5mg i 15mg na wydłużenie odstępu QT/QTc w porównaniu do grupy <i>placebo</i> (odpowiednio -0,4 i -2,2 msek.).</li> <li>Dla moksifloksacyny odnotowano wydłużenie odstępu QT/QTc o +11,6 msek.</li> </ul>
<b>Hill i wsp. [17]</b> Daryfenacyna (7,5mg/15mg/30mg) <i>vs placebo</i>	n=439	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie (zależne od dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> <li>– Częstości parć nagłych</li> <li>– Stopnia ciężkości odczucia parcia</li> <li>– Liczby mikcji w nocy</li> </ul> </li> <li>Zwiększenie pojemności pęcherza moczowego</li> <li>Dobra tolerancja leczenia dla dawek 7,5 i 15mg (łagodne i średnie nasilone działania niepożądane związane z wysychaniem błon śluzowych i zaparciami)</li> </ul>

Tabela III (c.d.). Daryfenacyna w leczeniu OAB – przegląd najważniejszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo / dawka leku	Liczba pacjentek (n)	Czas trwania obserwacji (tyg.)	Efekt terapeutyczny
Steers i wsp. [35] Daryfenacyna (7,5mg/15mg) vs placebo	n=395	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie (zależne od dawki):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> <li>– Częstości parć naglących</li> <li>– Częstości mikcji</li> <li>– Stopnia ciężkości odczucia parcia</li> <li>– Liczby epizodów ucieczek moczu wymagających zmiany bielizny</li> </ul> </li> <li>• Lepsza tolerancja leczenia dla daryfenacyny w dawce 7,5mg (stosunek efektywności terapii do nasilenia działań niepożądanych)</li> <li>• Częstość niepożądanych działań ze strony układu sercowo-naczyniowego i OUN zbliżona do placebo</li> </ul>
Zinner i wsp. [44] Daryfenacyna (15mg) vs placebo	n=445	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Częstości epizodów nietrzymania moczu z parcia</li> </ul> </li> <li>• Wydłużenie czasu pomiędzy epizodami parcia</li> <li>• Zwiększenie objętości moczu podczas mikcji</li> <li>• Poprawa jakości życia pacjentek z OAB</li> <li>• Daryfenacyna wydłużała okres czasu od pierwszego odczucia potrzeby oddania moczu do momentu niekontrolowanego epizodu jego ucieczki w porównaniu do placebo (brak istotności statystycznej).</li> </ul>

W randomizowanym, z podwójną ślepą próbą, kontrolowanym placebo, badaniu Chapple i Abramsa [5] pacjentki otrzymywały przez 7 dni daryfenacynę lub oksybutyninę w dwóch schematach terapeutycznych (daryfenacyna IR 2,5mg/3 dawki dobowe vs oksybutynina 2,5mg/3 dawki dobowe lub daryfenacyna CR 15mg/dobę vs oksybutynina 5mg/3 dawki dobowe, lub daryfenacyna CR 30mg/dobę vs oksybutynina 5mg/3 dawki dobowe). Każdy z zastosowanych schematów leczniczych okazał się skuteczny w łagodzeniu objawów pęcherza nadreaktywnego, co potwierdzono w ocenie urodynamicznej. Pacjentki leczone daryfenacyną rzadziej zgłaszały dolegliwości związane z działaniem antycholinergicznym leku w porównaniu do kobiet przyjmujących oksybutyninę [5].

W czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, porównano działanie daryfenacyny do placebo lub innych leków antycholinergicznymi. Już po dwóch tygodniach leczenia daryfenacyną, zarówno w dawce 7,5 jak i 15mg, odnotowano zmniejszenie częstości występowania parć naglących, częstości mikcji (dla dawki 7,5 i 15 mg odpowiednio o 1,6-1,7 oraz 1,7-1,9 vs placebo 0,8-1,2), NM z parcia (dla dawki 7,5 i 15mg odpowiednio o 1,2-1,3 oraz 1,5-1,6 vs placebo 0,8-1,3) oraz epizodów nokturii w grupie kobiet przyjmujących daryfenacynę.

Korzystnym efektem leczenia daryfenacyną był wzrost pojemności pęcherza moczowego oraz wydłużenie czasu od pierwszego odczucia niepohamowanego parcia do niekontrolowanej ucieczki moczu z parcia (*warning time*). Odsetek pacjentek zgłaszających dyskomfort z powodu dolegliwości związanych z niepożądanym działaniem leku był niski (zaparcia, wysychanie śluzówek, zaburzenia widzenia), zwłaszcza dla dawki 7,5mg, a pacjentki raportowały istotną poprawę jakości życia. W przypadku zastosowania maksymalnej dawki daryfenacyny nasilenie dolegliwości atropinopodobnych było wyższe

w porównaniu do innych badanych leków. Szczególną uwagę zwrócono na bezpieczeństwo terapii i brak działań niepożądanych daryfenacyny ze strony układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku [11, 14, 20, 34, 35].

Serra i wsp. [33] poddali ocenie wpływ daryfenacyny na wydłużenie odstępu QT – elektrokardiograficznego wykładnika ryzyka wystąpienia tachyarytmii przedsionkowej (*torsades de pointes*).

W tym siedmiodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym, przeanalizowano zapisy EKG uzyskane od 188 pacjentek leczonych standardową (15mg) i supratherapeutyczną (75mg) dawką daryfenacyny. Grupę kontrolną stanowiły kobiety przyjmujące moksifloksacynę – lek z grupy fluorochinolonów dwukrotnie wydłużający odstęp QT. Nie stwierdzono istotnego wpływu daryfenacyny na wydłużenie odstępu QT/QTc w porównaniu do grupy placebo [33].

W 3 tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu Kay i wsp. [18] poddano ocenie wpływ terapii daryfenacyną i oksybutyniną na funkcje mentalne u osób w podeszłym wieku. W porównaniu do pacjentów przyjmujących oksybutyninę, u których odnotowano jej niekorzystny wpływ na procesy poznawcze i zaburzenia pamięci, efekt działania daryfenacyny na OUN nie różnił się od odnotowanego w grupie placebo.

Podobnie Lipton i wsp. [21], nie wykazali niekorzystnego działania daryfenacyny na pamięć, szybkość reakcji oraz rozumienie mowy u starszych kobiet w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w terapii OAB, zarówno tych klasycznych jak i najnowocześniejszych, pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację leczenia i wybór optymalnego preparatu.