

TOLTERODINE : A NEW BLADDER SELECTIVE MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST

Mayuree H. Tantisira

*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University,
Bangkok 10330, Thailand.*

ABSTRACT

Tolterodine is a new competitive muscarinic receptor antagonist recently approved for the treatment of overactive bladder with symptoms of urinary frequency, urgency or urge incontinence. Though tolterodine is a nonsubtype selective antimuscarinic agent, it exhibits favorable selectivity for the urinary bladder over salivary glands both *in vitro* and *in vivo* studies. It is well absorbed after oral administration and exhibits high first-pass metabolism. Two hepatic metabolic pathways, oxidation and N-dealkylation, are mediated by the cytochrome P450(CYP) isoforms 2D6 and 3A4, respectively. Urinary excretion of metabolites accounts for approximately 80% of the administered dose. Pharmacokinetic profile of tolterodine is linear over the dose 1-4 mg and does not appear to be affected by age or gender. The active 5-hydroxymethyl metabolite formed by CYP 2D6 shows rather similar pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles, except for binding ability to plasma protein, to its parent compound. In patients with overactive bladder, tolterodine significantly reduces clinically relevant end points such as number of micturition and number of incontinence episode/day while increasing the average volume voided. Therapeutic efficacy of tolterodine is maintained during long term treatment. As might be expected from its pharmacological profile, the principal adverse effect of tolterodine is dry mouth. An optimal efficacy/side effect profile is obtained with tolterodine at a dosage of 1-2 mg twice daily. Comparatively, tolterodine and oxybutynin (5 mg tid.) are equivalent in terms of efficacy. However, tolterodine is better tolerated than oxybutynin with respect to the incidence and severity of dry mouth. No clinically relevant ECG changes or significant adverse effect on the central nervous system have been noted with tolterodine.

Key words : tolterodine, muscarinic receptor antagonist, overactive bladder

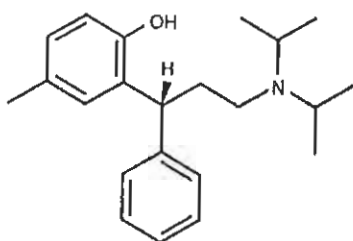
บทนำ

Tolterodine เป็นยาใหม่ในกลุ่ม muscarinic receptor antagonists ที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมี เป็น tertiary amine เช่นเดียวกับ oxybutynin ซึ่งเป็น muscarinic receptor antagonist ที่ถูกนำมาใช้เพื่อบำบัด overactive bladder ซึ่งเป็นอาการที่เกิดจากกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะบีบตัวในลักษณะที่อยู่นอกเหนือการควบคุมของจิตใจ (involuntary contraction) ในขณะที่กระเพาะปัสสาวะยังอยู่ในช่วงเวลาของการรองรับปัสสาวะ (bladder filling) ซึ่งมาจากไต ทำให้ผู้ป่วยต้องถ่ายปัสสาวะบ่อย (frequency) ร่วมกับรู้สึกปวดปัสสาวะอย่างรุนแรงและเฉียบพลัน (urgency) และบางครั้งไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (urge incontinence) ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาทางอารมณ์และการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันหลาย ๆ อย่าง^{1, 2}

Overactive bladder เกิดได้กับผู้ป่วยทุกเพศทุกวัย มีผู้ประมาณการว่าอุบัติการณ์ของอาการดังกล่าวในกลุ่มประชากรอายุ 20-60 ปี คือร้อยละ 10 พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และผู้สูงอายุมีโอกาสเกิดปัญหาดังกล่าวมากกว่าประชากรกลุ่มอื่น ถึงแม้ว่าจะมีทางเลือกของการบำบัดที่ไม่ใช้ยาอยู่หลายวิธี เช่น การผ่าตัด การใช้ผ้าอ้อม หรือการถ่ายปัสสาวะตามเวลาที่กำหนด แต่การใช้ยาก็ยังเป็นวิธีการรักษาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับ overactive bladder^{3, 4}

โดยทั่วไป muscarinic receptor antagonists เป็นกลุ่มยาที่ใช้กันมากที่สุดในการบำบัดอาการ overactive bladder ด้วย

เหตุผลที่ว่าระบบประสาทที่มีบทบาทสำคัญต่อการบีบตัวของกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะคือระบบประสาทพาราซิมพาเธติก ซึ่งใช้ acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทในการออกฤทธิ์ผ่านตัวรับมัสคารินิกชนิด M_3 ซึ่งพบอยู่ร่วมกับตัวรับมัสคารินิกชนิด M_1 และ M_2 บนกล้ามเนื้อ detrusor โดยตัวรับที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นกล้ามเนื้อ detrusor คือตัวรับชนิด M_3 ถึงแม้ว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้จะสามารถควบคุมอาการของ overactive bladder ได้ดี แต่ก็มีปัญหาบางประการจากการใช้ยา เช่น muscarinic receptor antagonists ที่มีสูตรโครงสร้างเป็น quaternary ammonium เช่น propantheline, emepronium และ trospium ถูกดูดซึมได้ไม่ดีจากทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ต่ำ ในขณะที่ยาในกลุ่ม tertiary ammonium เช่น oxybutynin ซึ่งเป็น M_3 -selective muscarinic receptor antagonist ที่แม้จะถูกดูดซึมได้ดี แต่ก่อให้เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์อันเป็นผลสืบเนื่องจากการปิดกั้นตัวรับมัสคารินิกอื่น ๆ เช่น อาการปากแห้งหรือท้องผูกในผู้ที่ใช้ยานี้สูงถึงร้อยละ 50 ดังนั้น tolterodine หรือ PNU-200583 หรือชื่อทางเคมี คือ (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanamine (รูปที่ 1) ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 475.58 เมื่ออยู่ในรูปของเกลือ tartrate และมีคุณสมบัติเป็น bladder-selective muscarinic receptor antagonist จึงถูกพัฒนาขึ้นมาโดย Pharmacia & Corporation แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในการรักษา overactive bladder^{5, 6}



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ tolterodine

การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง

การศึกษาทางเภสัชวิทยา⁷⁻¹⁰

จากการศึกษาการเข้าจับของ tolterodine ต่อตัวรับมัสคารินิกของคนที่แสดงออกใน Chinese hamster ovary cells พบว่า tolterodine เป็น muscarinic receptor antagonist ที่เข้าจับกับตัวรับมัสคารินิกในเชิงแข่งขัน โดยไม่มีความจำเพาะในการเข้าจับกับ subtypes ของตัวรับมัสคารินิกชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นพิเศษ ในขณะที่ oxybutynin มีความจำเพาะต่อตัวรับมัสคารินิกชนิด M_1 และ M_3 มากกว่าตัวรับมัสคารินิกชนิดอื่น

ใน *In vitro* เมื่อเปรียบเทียบกับ oxybutynin พบว่า tolterodine สามารถต้านฤทธิ์ของ carbachol ซึ่งเป็น cholinergic agonist ที่ใช้เหนี่ยวนำให้เกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะใน bladder strip ของคนและหนูตะเภาได้ดีเท่ากับ oxybutynin ในขณะที่ผลการศึกษาจาก radioligand binding กับตัวรับมัสคารินิกของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ ได้แก่ เปลือกสมองใหญ่ หัวใจ กระเพาะปัสสาวะ และต่อมน้ำลายของหนูตะเภา พบว่านอกจาก tolterodine จะแสดง affinity ต่อตัวรับมัสคารินิกที่ต่อมน้ำลายน้อยกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆแล้ว เมื่อ

เปรียบเทียบกับ oxybutynin พบว่า tolterodine มี affinity ต่อตัวรับมัสคารินิกที่ต่อมน้ำลายน้อยกว่า oxybutynin ถึง 8 เท่า ผลการทดลองดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาใน *In vivo* ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ใช้ acetylcholine เหนี่ยวนำให้กระเพาะปัสสาวะบีบตัวและกระตุ้นการหลั่งน้ำลายโดยการกระตุ้น chordalingual nerve ของแมวที่อยู่ใต้ฤทธิ์ของยาสลบ พบว่า tolterodine ที่ให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำสามารถต้านฤทธิ์การตอบสนองที่ผ่านตัวรับมัสคารินิกดังกล่าวได้ในลักษณะเดียวกันกับการทดสอบใน *In vitro* นั่นคือ tolterodine สามารถต้านฤทธิ์การบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะได้ดีกว่าการหลั่งน้ำลาย ในขณะที่ oxybutynin จะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งน้ำลายได้ดีกว่าการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ

นอกจากนั้นยังพบว่า 5-hydroxy-methyl metabolite (PNU-200577, DD 01 หรือ 5-HM) ซึ่งเป็น metabolite หลักของ tolterodine (ดูในหัวข้อเภสัชจลนศาสตร์) ก็แสดงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเช่นเดียวกับ tolterodine นั่นคือมีความแรงในการปิดกั้นตัวรับมัสคารินิกที่กระเพาะปัสสาวะได้ใกล้เคียงกับ oxybutynin แต่มีฤทธิ์อ่อนกว่า oxybutynin ในการยับยั้งการหลั่งน้ำลาย

ถึงแม้ว่า subtype ของตัวรับมัสคารินิกที่มีบทบาทสำคัญต่อการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะและการหลั่งน้ำลาย คือ ตัวรับมัสคารินิกชนิด M_3 เช่นเดียวกัน แต่ในขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ถึงความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของ tolterodine หรือ 5-HM ที่มีต่อกระเพาะปัสสาวะและต่อมน้ำ

ลาย ดังปรากฏในการทดลองทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

การศึกษาทางพิษวิทยา^๑

ในสุนัขและหนูถีบจักรไม่พบว่า tolterodine ออกฤทธิ์อย่างเด่นชัดต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบทางเดินอาหาร หรือไต ฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์จากการได้รับ tolterodine ในขนาดสูงเป็นผลอันสืบเนื่องมาจากการปิดกั้นตัวรับมัสคารินิก อาทิ หัวใจเต้นเร็ว รูม่านตาขยาย หรือลดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร จากการศึกษาความเป็นพิษในระยะเวลา 1 ปี ไม่ปรากฏว่า tolterodine มีพิษต่อระบบอวัยวะ รวมทั้งไม่มีฤทธิ์ก่อมะเร็งหรือก่อการกลายพันธุ์ Tolterodine ในขนาด 20 มก./วัน ไม่มีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์หรือเป็นพิษต่อตัวอ่อน แต่ในขนาดที่สูงขึ้น (30-40 มก./วัน) จะมีพิษต่อตัวอ่อนของหนูถีบจักรที่แม่ได้รับ tolterodine ในขนาดดังกล่าว

การศึกษาทางคลินิก

เภสัชจลนศาสตร์^{๑,8,11-13}

เนื่องจาก tolterodine ส่วนใหญ่จะถูก metabolized โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2D6 เป็น 5-HM ซึ่งเป็น active metabolite ที่มีคุณสมบัติเกือบทั้งหมด ยกเว้นการจับกับโปรตีน คล้ายคลึงกับ tolterodine ดังนั้นคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tolterodine ใน poor metabolizer ซึ่งก็คือผู้ที่ขาดเอนไซม์ CYP

2D6 (พบประมาณร้อยละ 7 ในประชากร caucasian) จึงต่างไปจาก extensive metabolizer อย่างไรก็ดีตาม เนื่องจาก 5-HM มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเช่นเดียวกับ tolterodine ความแตกต่างดังกล่าวจึงไม่มีผลต่อการใช้ยาทางคลินิก นั่นคือในขณะที่ผลการรักษาใน poor metabolizer เป็นผลจาก tolterodine ใน extensive metabolizer ผลจากการรักษาส่วนใหญ่จะเป็นผลจาก 5-HM

Tolterodine ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือดภายในเวลาประมาณ 2 ชั่วโมง (ตารางที่ 1) อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของ tolterodine ในอาสาสมัครสุขภาพดีอยู่ระหว่างร้อยละ 10-70 ขึ้นอยู่กับความแตกต่างในกระบวนการ metabolism ดังได้กล่าวมาแล้ว Tolterodine จับกับโปรตีนในเลือด ซึ่งส่วนใหญ่ได้แก่ α_1 -acid glycoprotein ได้มากกว่า 5-HM ซึ่งจะอยู่ในรูปอิสระ (free drug) ถึงร้อยละ 36 ในขณะที่ Tolterodine อยู่ในรูปอิสระเพียงร้อยละ 3.7 เท่านั้น Tolterodine ละลายในไขมันได้ดีกว่า 5-HM จึงสามารถผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมี volume of distribution เท่ากับ 0.9-1.61 L/kg หลังจากการให้เพียงครั้งเดียวทางหลอดเลือดดำในขนาด 1.28 มก.

เภสัชจลนศาสตร์ของ tolterodine ในขนาด 1-4 มก. จะอยู่ในรูปของ linear และไม่มี ความแตกต่างระหว่างเพศและอายุแต่อย่างใด

Tolterodine มี first-pass metabolism ค่อนข้างสูง ใน extensive metabolizer กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่

สำคัญที่ตับคือกระบวนการ oxidation โดยเอนไซม์ CYP 2D6 ได้เป็น 5-HM ซึ่งเป็น active metabolite ซึ่งจะถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยการเปลี่ยนเป็น 5-carboxylic acid metabolite ส่วนกระบวนการ N-dealkylation โดยเอนไซม์ CYP 3A4 เกิดขึ้นเป็นส่วนใหญ่และไม่มีผลต่อการรักษา (รูปที่ 2) แต่สำหรับ poor metabolizer ที่ขาดเอนไซม์ CYP 2D6 นั้นกระบวนการ N-dealkylation โดยเอนไซม์ CYP 3A4 จะเป็นกระบวนการสำคัญในการเปลี่ยนแปลง tolterodine ที่ตับ

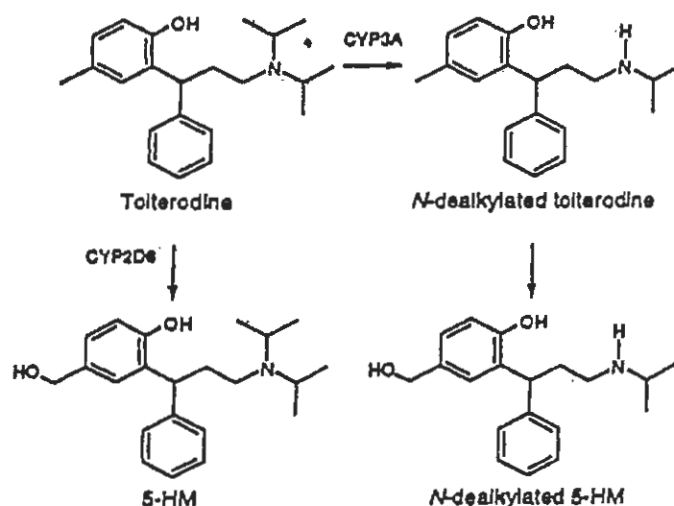
ประมาณร้อยละ 77 ของ [^{14}C] tolterodine ที่รับประทานเข้าไปจะถูกขับออก

ทางปัสสาวะ (ส่วนใหญ่ในรูปของ 5-carboxylic acid metabolite) และร้อยละ 17 จะถูกขับออกทางอุจจาระภายใน 1 สัปดาห์ โดยที่สารกัมมันตรังสีส่วนใหญ่จะถูกขับออกภายใน 24 ชั่วโมง systemic clearance rate ของ tolterodine ใน extensive metabolizer คือ 44 L/hour ในขณะที่มีค่าเท่ากับ 9 L/hour ใน poor metabolizer ทำให้มี elimination half-life เท่ากับ 2-3 ชั่วโมงใน extensive metabolizer และ 10 ชั่วโมงใน poor metabolizer

ตารางที่ 1 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tolterodine และ 5-HM ในอาสาสมัครสุขภาพดี (11 คน) ที่ได้รับ tolterodine (2 มก. วันละ 2 เวลา) เป็นเวลา 7 วัน

Parameter	Tolterodine	5-HM
AUC _{0-12 h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	11.8 $\pm$ 14.2	12.1 $\pm$ 3.3
C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	2.5 $\pm$ 2.3	2.2 $\pm$ 0.7
T _{max} (h)	2.5 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.0
t _{1/2} (h)	2.4 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 1.7

AUC_{0-12 h} = area under the serum concentration-time curve; C_{max} = peak serum concentration; T_{max} = time to reach C_{max}; t_{1/2} = half-life



รูปที่ 2 Metabolic pathway ของ tolterodine ในคน

เภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาผลของ tolterodine (0.2-12.8 มก.) ที่ให้เพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี (phase 1) พบว่า tolterodine เริ่มออกฤทธิ์หลังรับประทานยาประมาณหนึ่งชั่วโมง อาสาสมัครทนต่อยาได้ดี Tolterodine ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ยับยั้งการหลั่งน้ำลายและการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ โดยความถี่ของการถ่ายปัสสาวะลดลงอย่างเป็นปฏิกิริยากับขนาดของยาที่รับประทาน และฤทธิ์ดังกล่าวสามารถคงอยู่ได้แม้ในขณะที่ไม่พบการออกฤทธิ์ยับยั้งต่อต่อมน้ำลายแล้ว อย่างไรก็ตามเนื่องจากพบว่า tolterodine ในขนาดตั้งแต่ 6.4 มก. ขึ้นไปทำให้ urinary residual volume เพิ่มขึ้น คณะผู้วิจัยจึงสรุปว่าในคน tolterodine สามารถออกฤทธิ์ต่อกระเพาะปัสสาวะได้มากกว่าต่อมน้ำลายเช่นเดียวกับผลการศึกษาในหลอดทดลอง และขนาด 6.4 มก. เป็นขนาดที่สูงเกินไปสำหรับการใช้ในคน^{8,14}

ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยใน phase 2 จำนวน 319 คน (ชาย 116 คน หญิง 203 คน) ที่มีความถี่ในการถ่ายปัสสาวะอย่างน้อย 8 ครั้ง/วัน หรือมีอาการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่อย่างน้อย 1 ครั้ง/วัน โดยให้ tolterodine ในขนาด 0.5, 1, 2 และ 4 มก. วันละ 2 เวลา เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า tolterodine ในขนาด 2 และ 4 มก./วัน สามารถลดความถี่ของการถ่ายปัสสาวะและอาการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ได้ร้อยละ 15 และ 38-46 ตามลำดับ โดยไม่มีผลต่อความดันเลือด ค่าผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ หรือลักษณะของคลื่นไฟฟ้าของ

หัวใจแต่อย่างใด ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ปากแห้งซึ่งมีอุบัติการณ์สูงขึ้นตามขนาดยาอย่างชัดเจน โดยพบได้ร้อยละ 7, 13, 26 และ 36 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tolterodine ในขนาด 0.5, 1, 2 และ 4 มก. วันละ 2 เวลาตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบว่ามีปัญหาของ residual urinary volume และอาการหัวใจเต้นเร็วขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงสุดอีกด้วย ดังนั้นขนาดของยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย overactive bladder จึงควรเป็น 1-2 มก. วันละ 2 เวลา ซึ่งข้อสรุปนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาต่อมาในภายหลังอีกหลายการศึกษา^{8,15-17}

จากการศึกษาใน phase 3 ซึ่งศึกษาผลของ tolterodine ในขนาด 1-2 มก. วันละ 2 เวลา เป็นเวลา 4 หรือ 12 สัปดาห์ โดยวิธี double-blinded, randomized, parallel group และเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) หรือ oxybutynin ในผู้ป่วย overactive bladder จำนวนกว่า 2,000 คน ในประเทศต่างๆ 15 ประเทศ พบว่า tolterodine ในขนาดและวิธีใช้ดังกล่าวมาแล้วสามารถลดความถี่ของการถ่ายปัสสาวะหรือการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ และเพิ่มปริมาณปัสสาวะที่ถ่ายออกมาในแต่ละครั้ง ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การออกฤทธิ์ของยาจะเข้าสู่ระดับสูงสุดหลังจากได้รับยาไปแล้ว 5-8 สัปดาห์ และเมื่อเปรียบเทียบกับ oxybutynin พบว่า tolterodine ในขนาด 2 มก. วันละ 2 เวลา มีประสิทธิภาพในการรักษา overactive bladder ได้ดีเท่ากัน ในขณะที่มีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการปากแห้งต่ำกว่ามาก ในขนาด

5 มก. วันละ 3 เวลา^{6,13,18-19}

จากการติดตามผู้ป่วยบางส่วนในการศึกษาใน phase 2 และ 3 ต่อไปอีกเป็นเวลา 6 เดือน (700 คน) และ 12 เดือน (223 คน) พบว่า tolterodine ให้ผลการรักษาในระยะเวลาดังกล่าวได้ดี ไม่แตกต่างจากผลของการรักษาในเดือนแรก^{1,6}

อาการอันไม่พึงประสงค์^{6,14,18,20}

จากการศึกษาการกระจายตัวของ tolterodine ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันต-ภาพรังสีในหนูถีบจักร และการติดตามการใช้ยาในคนด้วยวิธี topographic electro-

encephalometry แสดงให้เห็นว่า tolterodine ผ่านเข้าสู่สมองและออกฤทธิ์ต่อสมองได้น้อย ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เด่นชัดของ tolterodine (ตารางที่ 2) คืออาการปากแห้งซึ่งอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 39 ในผู้ที่ใช้ยาในขนาด 2 มก. วันละ 2 เวลา นอกเหนือจากอาการปากแห้งแล้ว อาการอื่นๆ ที่พบในกลุ่มผู้ใช้ tolterodine สูงกว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอก และมีอุบัติการณ์สูงขึ้นตามขนาดยาที่ใช้ และที่น่าจะเกิดจากการใช้ยา คือ อาการปวดหัว ท้องผูก และ dyspepsia ไม่มีรายงานว่า tolterodine มีผลที่เด่นชัดต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ตารางที่ 2 อุตติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ($\geq$ ร้อยละ 5) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์

อาการอันไม่พึงประสงค์	ยาหลอก (n = 176)	Tolterodine วันละ 2 เวลา		Oxybutynin 5 มก. วันละ 3 เวลา (n = 349)
		1 มก. (n = 121)	2 มก. (n = 474)	
ระบบประสาทอัตโนมัติ				
ปากแห้ง	28 (16%)	29 (24%)	187 (39%)	273 (78%)
ใจสั่น	5 (3%)	8 (7%)	2 (0.4%)	8 (2%)
ระบบประสาทส่วนกลาง				
เวียนศีรษะ	16 (9%)	11 (9%)	42 (9%)	30 (9%)
ระบบทางเดินอาหาร				
ปวดท้อง	11 (6%)	7 (6%)	36 (8%)	22 (6%)
ท้องผูก	8 (5%)	7 (6%)	31 (7%)	33 (9%)
ธาตุพิการ (dyspepsia)	3 (2%)	2 (2%)	28 (6%)	39 (11%)
ท้องเสีย	11 (6%)	7 (6%)	19 (4%)	18 (5%)
ระบบทางเดินหายใจ				
การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนต้น	16 (9%)	3 (2%)	28 (6%)	11 (3%)
ไซนัสอักเสบ	10 (6%)	7 (6%)	5 (1%)	8 (2%)
ระบบปัสสาวะ	13 (7%)	6 (5%)	26 (5%)	27 (8%)
การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ				
อื่น ๆ				
ปวดศีรษะ	13 (7%)	8 (7%)	52 (11%)	24 (7%)
เมื่อยล้า	13 (7%)	9 (7%)	32 (7%)	16 (5%)
จำนวนผู้ป่วยที่รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์	137 (78%)	77 (64%)	371 (78%)	325 (93%)

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง^{6,20}

ไม่ควรใช้ tolterodine ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยดื้อหินชนิดมูมปิดที่ยังควบคุมอาการไม่ได้ และผู้ป่วยที่มีอาการปัสสาวะคั่ง ควรใช้ tolterodine ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่ไตเสื่อมอย่างรุนแรง ผู้ที่มีการอุดตันของลำไส้หรือทางเดินปัสสาวะ และดื้อหินที่ควบคุมอาการได้แล้ว

ข้อบ่งใช้และขนาดการใช้

ในสหรัฐอเมริกา tolterodine ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยมีข้อบ่งใช้สำหรับ overactive bladder และสำหรับ unstable bladder ในทวีปยุโรป¹⁸ สำหรับในประเทศไทย tolterodine ซึ่งอยู่ในรูปของ film-coated tablet ชนิด immediate release มีขนาดมีดละ 1 และ 2 มก. และมีชื่อทางการค้าว่า DetrusitolTM ได้รับการขึ้นทะเบียนยาเมื่อปลายปีพ.ศ. 2541 โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะทำงานมากกว่าปกติ ซึ่งมีอาการถ่ายปัสสาวะบ่อยครั้ง (มากกว่า 8 ครั้งต่อวัน) อาการปวดปัสสาวะอย่างรุนแรงจนกระทั่งต้องรีบไปปัสสาวะ หรืออาการปัสสาวะเล็ดราดเนื่องจากไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้

ขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ 2 มก. วันละ 2 เวลา ทั้งใน extensive และ poor metabolizers หรือผู้สูงอายุ และควรลดขนาดลงเป็น 1 มก. วันละ 2 เวลา ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

มีรายงานเบื้องต้นว่า ค่าเภสัชจลน-

ศาสตร์ของ extended release capsule ของ tolterodine ในขนาด 4 มก. วันละหนึ่งเวลา ในอาสาสมัครสุขภาพดี (19 คน) ไม่แตกต่างกับการได้รับ tolterodine ในขนาด 2 มก. วันละ 2 เวลา และอาสาสมัครสามารถทนต่อยาได้ดี²¹

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลการรักษาของ tolterodine ในเด็ก แต่มีผู้ทดลองใช้ tolterodine รักษา overactive bladder ในเด็กอายุ 5-10 ปี (33 คน) ซึ่งรายงานว่าขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ 1 มก. วันละ 2 เวลา²²

ปฏิกิริยากับยาชนิดอื่นที่ได้รับร่วมกัน

ไม่พบว่าการให้ fluoxetine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 2D6 ทำให้ผลการรักษาของ tolterodine ทั้งใน extensive และ poor metabolizers เปลี่ยนแปลงไปแต่อย่างใด แม้จะมีการเปลี่ยนแปลงของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์²² และการให้ ketoconazole ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 3A4 ในผู้ที่เป็ poor metabolizer ทำให้ AUC ของ tolterodine เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า²³ ดังนั้นจึงต้องใช้ tolterodine ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์ CYP 2D6 และ 3A4

สรุป

Tolterodine เป็นยาใหม่ในกลุ่ม muscarinic receptor antagonists ที่ไม่มี affinity อย่างจำเพาะต่อ subtype ของตัวรับมัสคารินิกชนิดใด ๆ แต่สามารถออกฤทธิ์

ยับยั้งการบีบตัวของกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะได้ดีกว่ายับยั้งการหลั่งน้ำลาย ดังนั้นในขนาดที่ให้ผลในการรักษา overactive bladder (1-2 มก. วันละ 2 เวลา) จึงสามารถลดความถี่ของการถ่ายปัสสาวะต่อวัน อาการปวดปัสสาวะอย่างรุนแรง รวมทั้งการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ หรือเพิ่ม

ปริมาณปัสสาวะที่ถ่ายออกมาในแต่ละครั้งได้ โดยมีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ คือ อาการปากคอแห้งเล็กน้อยจนถึงปานกลาง อันเป็นผลจากการปิดกั้นตัวรับมัสคารินิกที่ต่อมน้ำลาย อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงดังกล่าวพบน้อยกว่า oxybutynin ในขนาดที่ให้ผลการรักษาใกล้เคียงกัน (5 มก. วันละ 3 เวลา)

เอกสารอ้างอิง

1. Hills CJ, Winter SA, Balfour JA. Tolterodine. *Drugs* 1998; 55(6): 813-820.
2. Jackson S. The patient with an overactive bladder-symptom and quality-of-life issues. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A): 18-22.
3. Turner-Warwick R. Observation on the function and dysfunction of the sphincter and detrusor mechanism. *Urol Clin North Am* 1979; 6: 23-29.
4. Andersson K-E. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A): 74-84.
5. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995; 6: 243-262.
6. Detrusitol, tolterodine L-tartrate tablet, International monograph. Chester, England: Adis International limited, 1998.
7. Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillberg P-G, et al. Tolterodine: a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195-207.
8. Nilvebrant L, Hallen B, Larsson G. Tolterodine: a new bladder-selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sci* 1997; 60(13/14): 1129-1136.
9. Nilvebrant L, Gillberg PG, Sparf B. Antimuscarinic potency and bladder selectivity of PNU-200577, a major metabolite of tolterodine. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81: 169-172.
10. Gillberg P-G, Sundquis S, Nilvebrant L. Comparison of the in vitro and in vivo profiles of tolterodine with those of subtype-selective muscarinic receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1998; 349: 285-292.
11. Brynne N, Dalen P, Alvan G, et al. Influence of CYP 2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 529-539.
12. Postlind H, Danielson A, Lindgren A, et al. Tolterodine: a new muscarinic receptor antagonist is metabolized by cytochrome P450 2D6 and 3A in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 289-293.
13. Nilvebrant L. The mechanism of action of tolterodine. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; 11: 13-27.
14. Stahl MMS, Ekstrom B, Sparf B, et al. Urodynamic and other effects of tolterodine: a novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 647-655.
15. Jonas U, Hofner K, Madersbacher H, et al. Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence, and urgency: urodynamic evaluation. *World J Urol* 1997; 15: 144-151.
16. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A): 90-96.
17. Rentzhog L, Stanton SL, Cardoso L, et al. Efficacy and safety of tolterodine in patients with detrusor instability: a dose-ranging study. *BJU Int* 1998; 81(1): 42-48.
18. Malone-Lee JG. The efficacy, tolerability and safety profile of tolterodine in the

- treatment of overactive/unstable bladder. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; 11: 29-42.
19. Lawrence M, Guay DRP, Benson SR, et al. Immediate-release oxybutynin versus tolterodine in detrusor overactivity: a population analysis. *Pharmacotherapy* 2000; 20(4): 470-475.
 20. Guay DRP. Tolterodine, a new antimuscarinic drug for treatment of bladder overactivity. *Pharmacotherapy* 1999; 19(3): 267-280.
 21. Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics of a new once daily extended release tolterodine formulation versus immediate release tolterodine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(3): 227-235.
 22. Hjalmas K, Hellstrom AI, Mogren K, et al. The overactive bladder in children : a potential future indication for tolterodine. *BJU Int* 2001; 87(6): 569-574.
 23. Brynne N, Svanstrom C, Aberg-Wistedt A, et al. Fluoxetine inhibits the metabolism of tolterodine-pharmacokinetic, implication and proposed clinical relevance. *Br J Pharmacol* 1999; 48(4): 553-563.