

„Warning time“ a jeho role v medikamentózní léčbě pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem

Warning time and his role in the conservative treatment of overactive bladder

Roman Zachoval¹, Jan Krhut²

¹Urologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

²Urologická klinika Lékařské fakulty Ostravské Univerzity a Fakultní nemocnice, Ostrava

Došlo: 12. 5. 2021

Přijato: 20. 7. 2021

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA
Urologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz

Střet zájmů: Jedná se o nezávislý článek.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

Hlavní stanovisko práce: „Warning time“ je jedním z nověji stanovovaných parametrů hodnotících závažnost syndromu hyperaktivního močového měchýře. K posouzení jeho významu bude nutné standardizovat metodiku stanovení a provést validní klinické studie.

The major statement: Laparoscopic surgery is an effective tool to manage large and complex kidney/ureteral stones, just like it is in the cases of upper urinary tract abnormalities. Simultaneously it allows adjunctive procedures in the same session. It complements legitimately other minimally invasive procedures.

SOUHRN

Zachoval R, Krhut J. „Warning time“ a jeho role v medikamentózní léčbě pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

Cíl: Cílem práce bylo zjistit význam „warning time“ při hodnocení efektivity léčby syndromu hyperaktivního močového měchýře.

Materiál a metoda: V databázi PubMed byly vyhledány všechny relevantní klinické studie hodnotící warning time při medikamentózní terapii hyperaktivního močového měchýře.

Výsledky: Byly nalezeny čtyři klinické studie hodnotící celkem tři preparáty pro léčbu hyperaktivního močového měchýře. Ve všech studiích bylo zjištěno prodloužení hodnoty „warning time“ u studijního preparátu oproti placebu, z toho ve třech statisticky významně. Ve všech studiích byla použita jiná metodika stanovení hodnoty „warning time“.

Závěr: Medikamentózní léčba hyperaktivního močového měchýře vede k významnému prodloužení „warning time“. K posouzení významu tohoto parametru bude nutno standardizovat metodiku stanovení a provést více prospektivních kontrolovaných klinických studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

„Warning time“, hyperaktivní močový měchýř, inkontinence moči, urgency.

SUMMARY

Zachoval R, Krhut J. Warning time and his role in the conservative treatment of overactive bladder.

Aim: The aim of this study was to determine the significance of warning time for the evaluation of treatment efficacy of overactive bladder syndrome.

Methods: The PubMed database was searched for all relevant clinical studies evaluating warning time for the medicamentous treatment of overactive bladder.

Results: Four clinical studies evaluating three different drugs for the treatment of overactive bladder were found. The value of warning time increased in active arms compared to placebo in all studies, in three of them significantly. Various methods of evaluating warning time were used in the studies.

Conclusions: Medicamentous treatment of overactive bladder leads to the significant increase of warning time. More clinical studies with a standardized method of evaluation must be performed to determine a role of warning time in the assessment of overactive bladder treatment.

KEY WORDS

Warning time, overactive bladder, urinary incontinence, urgency.

.....

ÚVOD

Hyperaktivní močový měchýř (OAB – overactive bladder) je jedním z nejčastěji se vyskytujících syndromů v populaci, vyskytuje se až u 16 % mužů a žen starších 40 let a významně často se vyskytuje i u mladší věkové skupiny (1). Jeho příčina je často idiopatická a souvisí nejspíše s degenerativními změnami v oblasti dolních močových cest. Často se vyskytuje i u pacientů s neurologickými a některými dalšími onemocněními. Postihuje tak velkou část populace, včetně nemalé skupiny pacientů v produktivním věku, u které nejen významně snižuje kvalitu života, ale rovněž vede ke zvýše-

né morbiditě (2). Včasná diagnostika a následná adekvátní léčba má zásadní vliv na zdraví a kvalitu života pacientů s OAB. Základní kámen léčby představuje medikamentózní terapie, kterou v současné době tvoří především preparáty ze skupiny anticholinergik a β 3-sympatomimetik (3). Efekt těchto preparátů byl v minulosti jednoznačně prokázán v celé řadě multicentrických prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií (4). Nejčastěji hodnocenými parametry byly výskyt urgencí a jejich jednotlivých stupňů, urgentní inkontinence, frekvencí a nykturií. Mezi parametry méně často hodnocené, ale významné pro pacienty, patří tzv. „warning time“. Termín „warning time“ (WT), jehož oficiální český ekvivalent neexistuje, označuje dobu mezi nástupem urgencye a spontánní mikcí, či únikem moči.

Ovlivnění WT má pro pacienty zásadní význam, protože vyjadřuje možnost prodloužení času, který pacient má na vyhledání toalety, aniž by došlo k pomočení. Cílem této práce bylo zjistit, u kterých preparátů a s jakými výsledky byl v rámci klinických studií WT hodnocen.

METODIKA

V databázi PubMed byly pomocí klíčových slov (warning time, overactive bladder, oxybutinin, propiverine, trospium chloride, tolterodine, fesoterodine, darifenacin a mirabegron) vyhledány všechny relevantní klinické studie.

VÝSLEDKY

WT byl v rámci klinických studií hodnocen u tří preparátů: darifenacinu, oxybutininu a solifenacinu, v případě darifenacinu byly provedeny dvě a v případě oxybutininu a solifenacinu jedna validní klinická studie (souhrn výsledků všech klinických studií uvádí tabulka 2).

Darifenacin

Jako první byla v roce 2005 publikována multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem

Tab. 1. Škála PPIUS**Tab. 1.** PPIUS scale

0	Žádné nucení	Necítil/a jsem potřebu vyprázdnit močový měchýř, ale vymočil/a jsem se z jiných důvodů.
1	Mírné nucení	Mohl/a jsem močení oddálit tak dlouho, jak bylo nutné, bez obav z pomočení.
2	Středně silné nucení	Mohl/a jsem močení na krátkou chvíli oddálit bez obav z pomočení.
3	Silné nucení	Močení jsem nemohl/a oddálit, ale musel/a jsem spěchat na toaletu, abych se nepomočil/a.
4	Urgentní únik moči	Pomočil/a jsem se před příchodem na toaletu.

Tab. 2. Souhrn výsledků klinických studií**Tab. 2.** Summary of the clinical trials results

	WT před léčbou	WT na konci studie	zlepšení na konci studie	prokázaná statistická významnost účinnosti látky oproti placebu
darifenacin 2005	4,7 minuty	5,7 minuty	22,50 %	ano
placebo	9,3 minuty	7,5 minuty	-18,90 %	
darifenacin 2006	4,38 minuty	6,18 minuty	41,80 %	ne
placebo	4,74 minuty	5,38 minuty	18,40 %	
oxybutinin	44 sekund	54 sekund	22,73 %	ano
elektrostimulace	41 sekund	72 sekund	75,61 %	ano
placebo	65 sekund	66 sekund	1,54 %	
solifenacin	67,8 sekund	109,3 sekund	46,46 %	ano
placebo	65,0 sekund	77,0 sekund	18,46 %	

kontrolovaná studie s darifenacinem (5). Do této studie byli zařazeni pacienti, kteří trpěli urgencemi minimálně šest měsíců a vykazovali alespoň čtyři epizody urgency během 24 hodin po dobu pěti dnů před zařazením do studie. Pacienti byli rozděleni do dvou terapeutických ramen v poměru 1 : 1 mezi darifenacin 30 mg jedenkrát denně a placebo. Dávka 30 mg darifenacinu byla zvolena proto, že se v té době uvažovalo o jejím běžném klinickém využití, i když v současné době je doporučena maximální denní dávka 15 mg.

K hodnocení efektivity léčby byly použity elektronické záznamy několikadenních mikčních deníků a k hodnocení samotného WT byl použit šestihodinový ambulantní záznam urgencí před zahájením léčby a při ukončení dvoutýdenní léčby. Primární proměnnou studie byla změna WT mezi začátkem a ukončením. Pacienti byli při provádění ambulantního záznamu instruováni zadržet močení co nejdéle to je možné. Po ukončení studie byl rovněž vyhodnocen podíl pacientů, u kterých se WT prodloužil o 30 % a více. Kromě WT byla hodnocena řada sekundárních proměnných, jako např. výskyt a závažnost urgencí nebo stav pacientů vzhledem

k obtížím způsobeným symptomy OAB na vizuální analogové škále.

Z 86 skrývaných pacientů bylo do studie zařazeno 72, z toho 71 % žen, průměrný věk byl 54 let. Medián hodnoty WT při zahájení studie byl 4,7 minuty u skupiny léčené darifenacinem a 9,3 minut pro skupinu s placebem, což znamená určitou nerovnováhu mezi oběma skupinami na začátku studie. Rozdíl v rozmezí hodnot WT však nebyl na začátku studie pozorován mezi statisticky nejvýznamnější „střední“ polovinou pacientů – tj. pacientů s warning time mezi 25. a 75. percentilem. Rozmezí hodnoty WT u skupiny léčené darifenacinem představovalo 2,7–13,8 minut a u placebové skupiny 3,6–14,7 minut. Studii dokončilo celkem 66 pacientů.

Po dvoutýdenní léčbě bylo zaznamenáno signifikantně významné zlepšení všech sledovaných hodnot WT – průměru, mediánu i minimální hodnoty u pacientů léčených darifenacinem oproti placebu. WT se u skupiny léčené darifenacinem prodloužil v průměru o 22,5 %, zatímco u skupiny s placebem se snížil o 18,9 % (Graf 1). Významný rozdíl byl zjištěn i při hodnocení pacientů, u kterých

se WT zvýšil o více než 30 % – u skupiny pacientů léčených darifenacinem představoval 47 %, zatímco u placebové skupiny 20 %. Významné rozdíly mezi oběma skupinami byly rovněž zjištěny u řady sekundárních proměnných.

V roce 2006 byla publikována druhá multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebo kontrolovaná studie hodnotící WT při léčbě darifenacinem (6). Inkluzní a exkluzní kritéria byla obdobná jako v předešlé studii, léčba darifenacinem v běžně používané denní dávce 15 mg trvala 12 týdnů a pacienti obou pohlaví byli rozděleni k aktivní léčbě nebo placebo v poměru 1 : 1. WT byl měřen stopkami a zaznamenáván samotnými pacienty nepřetržitě po dobu 12 hodin v domácím prostředí. Primární proměnnou byla změna WT mezi začátkem a koncem studie, kromě toho byla hodnocena řada sekundárních proměnných.

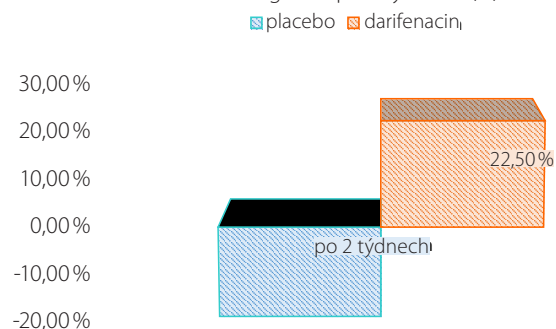
Léčbu dle protokolu ukončilo 85 % pacientů ze 432 zařazených, mezi oběma rameny nebyl významný rozdíl v počtu pacientů, kteří studii nedokončili, ani v demografických parametrech.

Po 12 týdnech léčby bylo dosaženo zlepšení mediánu WT při léčbě darifenacinem (41,8 %) oproti placebo (18,4 %), ale toto zlepšení nedosáhlo statistické významnosti. Statisticky významného zlepšení bylo dosaženo ve skupině léčené darifenacinem oproti placebo u některých sekundárních proměnných.

Oxybutinin

V roce 2006 byla publikována tříramenná studie porovnávající oxybutinin, vaginální elektrostimulaci a placebo porovnávající vliv jednotlivých léčebných modalit na různé parametry sledované při léčbě OAB včetně WT (7). Inkluzní a exkluzní parametry byly obdobné jako v předcházejících studiích. Do studie byly zařazeny pouze ženy, které byly rozděleny rovnoměrně do všech tří ramen. Pacientky byly sledovány pomocí parametrů (epizody urgentní inkontinence, epizody urgencye a počet mikcí) získaných z mikčních deníků, čtyřdenního při baseline a dvoudenního při kontrolách během studie, která trvala 12 týdnů. Dále byl při kontrolách hodnocen WT pomocí stopek samotnými pacienty během šestihodinového sledování. Ovlivnění kvality života

Prodloužení warning time po 2 týdnech (%)



	placebo	darifenacin
po 2 týdnech	-18,90 %	22,50 %

Graf 1. Porovnání mediánu hodnoty warning time v baseline a po dvou týdnech léčby při léčbě darifenacinem 30 mg denně a placebem

Graph 1. Median warning times at baseline and after two weeks of treatment with 30 mg darifenacin once daily or placebo

bylo sledováno pomocí dotazníku King's Health Questionnaire (KHQ) a na začátku a na konci studie bylo provedeno urodynamické vyšetření, kde byly hodnoceny základní parametry uroflowmetrie a plnicí a mikční cystometrie. Vaginální elektrostimulace v délce trvání 20 minut byla prováděna vaginální sondou cyklicky s frekvencí 10 Hz a intenzitou od 20 do 72 mA po dobu 12 týdnů dvakrát týdně. Oxybutinin byl podáván v dávce 3 × 2,5 mg denně, což je doporučená maximální denní dávka pro asijskou populaci, na které byla studie prováděna (pro evropskou populaci je doporučená maximální denní dávka 3 × 5 mg). Primárními proměnnými byly parametry získané z mikčních deníků a WT, sekundárními parametry byly parametry získané z dotazníku KHQ a urodynamických vyšetření.

Do studie bylo rekrutováno 82 pacientek, z nichž 74 prošlo randomizací a 68 studii dokončilo, z toho 24 v rameni s elektrostimulací, 23 v rameni s oxybutininem a 21 v rameni s placebem. Při baseline nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi jednotlivými rameny v demografických a anamnestických parametrech (věk, hmotnost, počet gravidit a postmenopauzální změny) ani parametrem hodnocených stran hyperaktivního močového měchýře (kromě otázek 1, 5 a 8 dotazníku KHQ).

Ve skupině léčené elektrostimulací došlo ke statisticky významnému zlepšení ve všech parametrech kromě hodnocení inkontinence a ve skupině léčené oxybutinidem došlo ke statisticky významnému zlepšení WT, maximálního mikčního objemu, urgencí a frekvencí oproti placebo. WL se prodloužil ve skupině s elektrostimulací v průměru z 41 s na 72 s, ve skupině s oxybutinidem z 44 s na 54 s, zatímco v placebové skupině pouze z 65 s na 66 s.

Solifenacin

V roce 2009 byla publikována studie VENUS (The Vesicare Efficacy And Safety In Patients With Urgency Study), která byla jako 12týdenní prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se solifenacinem provedena v 61 centrech v USA (8). Inkluzní kritéria tvořila přítomnost alespoň jedné epizody urgencye za 24 hodin doprovázené nebo nedoprovázené inkontinencí moči, zaznamenané v třídním mikčním deníku. Zařazení byli jak pacienti k léčbě naivní, tak pacienti předléčení. Studijní návštěvy byly provedeny při počátku studie a po 4, 8 a 12 týdnech léčby. V případě pacientů ve skupině léčené solifenacinem byla léčba zahájena dávkou 5 mg denně a zkoušejícím bylo umožněno v případě dobré tolerance léčby dávku po čtyřech týdnech zvýšit na 8 mg denně. Pacienti byli k léčbě solifenacinem a placebem rozdělení v poměru 1 : 1.

Primární proměnnou byla změna počtu epizod urgencí za 24 hodin na konci studie oproti jejímu začátku. Dále byla hodnocena řada sekundárních proměnných, mezi které patřil i WT, který byl měřen stopkami a zaznamenáván samotnými pacienty při běžných aktivitách v rámci mikčního deníku.

Do studie bylo zařazeno 739 pacientů, 617 (83,5 %) z nich studii dokončilo. Ženy tvořily 84,2 % pacientů, průměrný věk byl 57 let.

K významnému zlepšení ve skupině léčené solifenacinem oproti skupině s placebem došlo u primárních i řady sekundárních proměnných včetně hodnoty WL. Rozdíl mezi mediány hodnoty WT na počátku studie nebyl mezi oběma skupinami významný, pro skupinu léčenou solifenacinem činila hodnota 67,8 s a pro skupinu léčenou place-

bem 65,0 s. Po 12 týdnech léčby byl zaznamenán významný rozdíl v prodloužení hodnoty WT mezi oběma skupinami, u skupiny léčené solifenacinem došlo k prodloužení o 31,5 s, zatímco u skupiny s placebem pouze o 12,0 s.

DISKUZE

Závažnost syndromu hyperaktivního močového měchýře lze hodnotit pomocí celé řady ukazatelů. Standardně se k tomu v rámci klinických studií, či v klinické praxi, používají parametry, jako jsou počet a stupeň urgencí, počet mikcí ve dne a v noci, počet epizod urgentní inkontinence a množství epizod inkontinence za 24 hodin. Tyto údaje jsou většinou zjišťovány z několikadenních mikčních deníků, které si vede sám pacient v běžné papírové formě či elektronicky. Přestože tyto parametry v současné době bezesporu patří k základům hodnocení léčby hyperaktivního močového měchýře, není zcela jasné, který parametr má největší význam a má tedy být v rámci klinického hodnocení stanoven jako primární proměnná. Nejčastěji se jako primární proměnná hodnotí změna počtu epizod urgencye vyššího stupně a epizody urgentní inkontinence. Problémem však zůstává skutečnost, že kvalitu života pacienta ovlivňuje každý parametr jiným způsobem. Proto stále pod hlavičkou odborných organizací probíhá proces, snažící se zjistit, jaký parametr a za jakých okolností je důležitý pro hodnocení efektivity léčby (9).

Jedním z takových parametrů je WT. WT je definován jako čas od začátku pocitu urgencye do nutnosti provést mikci či do úniku moči, přičemž vyšetřovaná osoba je instruována k zadržení močení, co nejdéle to je možné. WT tedy vyjadřuje jeden z nejdůležitějších parametrů pro pacienty se syndromem hyperaktivního močového měchýře. Tím je možnost zvládnout urgenci, resp. čas, po který je pacient schopen oddálit močení, aniž by došlo k pomočení.

WT byl dosud hodnocen pouze v nevelkém počtu klinických studií a bylo zjištěno, že medikamentózní léčba hyperaktivního močového měchýře významně prodlužuje WT oproti placebo (5, 7, 8).

V jediné studii, a to s darifenacinem 15 mg denně, bylo dosaženo výrazného numerického zlepšení, ale bez dosažení statistické významnosti. V této studii byla později zpochybněna metodika měření WT (6).

Vzhledem k malému objemu dat nelze dosud spolehlivě říci, zda prodloužení WT v praxi skutečně koreluje se zlepšením počtu epizod inkontinence, závažností inkontinence či počtu urgencí. Nelze tedy deklarovat, zda prodloužení hodnoty warning time má vliv na kvalitu života, eventuálně i morbiditu a mortalitu pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem – tedy na aspekty, o jejichž ovlivnění jde při léčbě především.

Na základě dosud provedených studií rovněž nelze činit závěry, zda je některý z medikamentózních preparátů používaných k léčbě hyperaktivního močového měchýře lepší než jiný. Je to především z důvodu provedení malého počtu klinických studií s WT a také z důvodu neexistující studie porovnávající dva rozdílné preparáty metodou face-to-face, všechny preparáty byly totiž v rámci hodnocení WT srovnávány s placebem. V močovém měchýři se nacházejí M2 a M3 muskarinové receptory a ovlivnění symptomů hyperaktivního močového měchýře probíhá především cestou ovlivnění M3 receptorů (10). Dosud však při malém počtu provedených studií nebylo prokázáno, že by selektivní anticholinergika, jakými jsou např. darifenacin nebo solifenacin, měla na WT větší vliv než anticholinergika neselektivní.

Velice důležitou otázkou je metodika měření WT. Metodika není jednotná a v různých studiích bylo měření prováděno různým způsobem. Zatímco v některých studiích bylo měření prováděno stopkami samotnými pacienty v domácích podmínkách, v původní studii bylo měření prováděno lékařem ve zdravotnickém zařízení, ve kterém byl pacient pod dohledem zdravotnického personálu. Také časové rozmezí stanovování WT v jednotlivých

vých klinických studiích se lišilo od 6 hodin do 12 hodin. Výsledkem různě použitých metodik jsou pak hodnoty WT udávané v řádu desítek sekund na straně jedné až po hodnoty v řádu minut na straně druhé (5, 6, 7, 8).

WT může být do budoucna jedním z důležitých parametrů hodnocení léčby hyperaktivního močového měchýře, neboť jako jediný z dostupných parametrů měří možnost ovlivnění urgencye, která je definována jako klíčový symptom OAB. Nejdříve však bude nutno metodiku stanovení WT standardizovat a teprve poté na základě validně provedených studií určit význam tohoto parametru, a to jak v rámci provádění klinických studií, tak i pro klinickou praxi. Do té doby bychom měli používat v mikčních denících škálu Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS), která hodnotí warning time alespoň opisným způsobem (11) (Tab. 1). Rovněž bychom se na WT a schopnost odolat urgenci měli ptát pacienta v rámci odebrání anamnézy před zahájením léčby a při následném hodnocení její efektivity.

ZÁVĚRY

WT může být jedním z významných parametrů hodnotících závažnost syndromu hyperaktivního močového měchýře. Dosud byl hodnocen ve velmi malém počtu klinických studií hodnotících medikamentózní léčbu hyperaktivního močového měchýře, v těchto studiích byl prokázán významný vliv medikamentózní léčby OAB na prodloužení WT. Metodika hodnocení nebyla v provedených studiích provedená jednotně a bylo by vhodné ji do budoucna standardizovat, stejně jako zjistit význam tohoto parametru pro hodnocení léčby v rámci provedení většího počtu klinických studií.

LITARETURA

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306–1314.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760–766.

3. **Grinstein E, Gluck O, Digesu A, Deval B.** Update on non-invasive treatment for female overactive bladder. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; 49(3): doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101683.
4. **Yamada S, Ito Y, Mishijima S, Kadekawa K, Sugaya K.** Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 130–148.
5. **Cardozo L, Dixon A.** Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol* 2005; 173(4): 1214–1218.
6. **Zinner N, Susset J, Gittelman M, et al.** Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M3 selektive receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract* 2006; 60(1): 119–126.
7. **Karram MM, Toglia MR, Serels SR, et al.** Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: Results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; 73(1): 14–18.
8. **Wang AC, Chih S-Y, Chen M-C.** Comparison of electric stimulation and oxybutinin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial. *Urology* 2006; 68(5): 999–1004.
9. **Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, et al.** The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005; 95(3): 335–340.
10. **Glavind K, Chancellor M.** Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: understanding the role of muscarinic subtype selectivity. *Int Urogynecol* 2011; 22(8): 907–917.
11. **Cardozo L, Coyne KS, Versi E.** Validation of the urgency perception scale. *BJU Int* 2005; 95(4): 591–596.