

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, dvojitě 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 urgencye 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 skrínovaných 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 placebo. 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