

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.

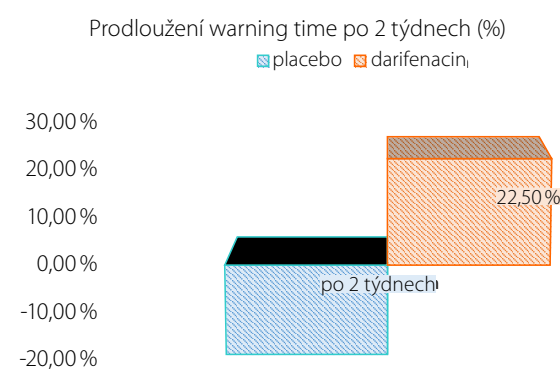
V roce 2006 byla publikována druhá multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící WT při léčbě darifenacinem (6). Inkluzní a exkluzní kritéria byla obdobná jako v předešlé studii, léčba darifenacinem v běžně používané denní dávce 15 mg trvala 12 týdnů a pacienti 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



	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 parametrech 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 oxybutinem 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 oxybutininem 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 třídením 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 rozděleni v poměru 1 : 1.

Primární proměnnou byla změna počtu epizod urgencye 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).