

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program

Chirurgie

**Vliv změny léčiva na dynamiku dolních močových cest
a kvalitu života u pacientů s hyperaktivním měchýřem**

**Effect of drug switching on lower urinary tract dynamics
and quality of life in patients with overactive bladder**

MUDr. Lukáš Holub

Školitel: Prof. MUDr. Miloš Brod'ák, Ph.D.

Školitel konzultant: MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.

Hradec Králové, 2024

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2024

MUDr. Lukáš Holub

Poděkování

Úvodem bych rád poděkoval prof. MUDr. Miloši Broďákovi, Ph.D. za vedení mé výzkumné práce, ochotu, vstřícnost a čas, který byli ochotní věnovat mé vědecké aktivitě.

Dále děkuji prof. MUDr. RNDr. Milanu Kaškovi, Ph.D., proděkanu pro doktorské studijní programy a výuku bakalářských programů za odborné vedení během mého postgraduálního studia, pomoc a bezbřehou trpělivost při přípravě disertační práce.

Tato práce vznikla za podpory firmy Astellas Pharma s.r.o.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	8
SOUHRN	9
SUMMARY	10
1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY HYPERAKTIVNÍHO MĚCHÝŘE.....	11
1.1 Definice.....	11
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Patogeneze	12
1.4 Diagnostika OAB.....	12
1.5 Léčba hyperaktivního močového měchýře	13
1.5.1 Konzervativní léčba hyperaktivního měchýře	14
1.5.2 Neuromodulační léčba OAB.....	28
1.5.3 Chirurgická léčba OAB	29
2 KLINICKÁ STUDIE	31
2.1 Odůvodnění klinické studie	31
3 CÍLE STUDIE.....	32
3.1 Primární cíle.....	32
3.1.1 Sekundární cíle	32
3.2 Bezpečnostní proměnné	33
3.3 Další proměnné	33
4 METODIKA VÝZKUMU.....	34
4.1 Nastavení návštěv a jednotlivých úkonů	35
4.2 Subjekty klinického hodnocení - pacienti.....	36
4.2.1 Kritéria pro zařazení	36
4.2.2 Vylučovací kritéria	37
4.2.3 Kritéria předčasného ukončení	38
4.3 Proměnné	38
4.3.1 Dávkování a podávání studovaných léků a jiných léků.....	38
4.3.2 Primární proměnné	38
4.3.3 Sekundární proměnné	39
4.3.4 Bezpečnostní proměnné	39

4.3.5 Další proměnné	39
4.3.6 Hodnocení účinnosti	40
4.4 Zdroje dat a měření	41
4.5 Velikost studie	41
4.6 Transformace dat	42
4.7 Statistické metody	42
4.7.1 Hlavní souhrnné výstupy	43
4.7.2 Hlavní statistické metody.....	44
4.7.3 Chybějící hodnoty.....	44
5 VÝSLEDKY	45
5.1 Pacienti.....	45
5.1.1 Pohlaví	45
5.1.2 Věk.....	46
5.1.3 Výška a hmotnost.....	47
5.1.4 Příznaky a diagnostika OAB.....	49
5.1.5 Předchozí léčba OAB.....	50
5.1.6 Diagnostika a terapie BHP.....	51
5.2 Deskriptivní data	52
5.2.1 Dávka	52
5.2.2 Provedená vyšetření při jednotlivých návštěvách.....	54
5.2.3 Dotazník OAB	55
5.2.4 Mikční deník.....	59
5.2.5 TS-VAS	61
5.2.6 Postmikční reziduum	64
5.2.7 Q max.....	65
5.3 Výstupní data	65
5.4 Hlavní výsledky	72
5.4.1 Změna skóre dotazníku Over Active Bladder (OAB-q)	72
5.4.2 Změna patientského hodnocení spokojenosti s léčbou (TS-VAS).....	74
5.4.3 Změna skóre systému EuroQol Group (EQ-5D-5L).....	74
5.4.4 Změna QoL od výchozí hodnoty podle pohlaví	74
5.4.5 Změna QoL od výchozí hodnoty v závislosti na předchozí léčbě	76
5.4.6 Změna symptomů OAB hodnocená mikčním deníkem.....	77
5.5 Jiné analýzy.....	78

5.5.1 Vyhodnocení mikčního deníku a pohlaví pacienta.....	78
5.5.2 Vyhodnocení mikčního deníku a předchozí léčby.....	79
5.6 Nežádoucí příhody/Nežádoucí reakce	81
6 DISKUSE.....	82
ZÁVĚR	87
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	88
SEZNAM GRAFŮ A TABULEK.....	97
PŘÍLOHY.....	100

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

5-HMT	5-hydroxymetyltolterodin
AE	Adverse effect – vedlejší účinek
BHP	Benigní hypertrofie prostaty
BMI	Body-mass index
BOO	bladder outlet obstruction– subvezikální obstrukce
EQ-5D-5L	EuroQoL Group 5 Dimensions 5-level
ER	Extended release - prodloužené uvolňování
FDA	Food and Drug Agency – Agentura pro potraviny a léky
HRQoL	Health related quality of life - kvalita života vztažená ke zdraví
ICS	International Continence Society - Mezinárodní společnost pro kontinenci
IR	intermediate release – střednědobé uvolňování
ITT	intention to treatment – úmysl léčit
LUTS	Lower urinary tract symptoms - příznaky dolních močových cest
NIS	neintervenční studie
OAB	Overactive bladder – hyperaktivní měchýř
OAB-q SF	Overactive bladder quality of life short form – krátká forma kvality života s hyperaktivním měchýřem
PDE-I	Phosphodiesterase inhibitors - inhibitory fosfodiesterázy typu I
PVR	Postvoid residuum – postmikční reziduum
Qmax	Maximální průtok
QoL	Quality of life – kvalita života
RM-ANOVA	Repeated measures - ANalysis Of Variance - testy středních hodnot více skupin
SANS	Stollerova aferentní neurostimulace
SmPC	Summary of Product Characteristics - souhrn údajů o výrobku
TS-VAS	Treatment satisfaction visual analogue scale – vizuální analogová škála spokojenosti s léčbou
UFM	Uroflowmetrie

SOUHRN

Tématem dizertační práce je zpracování a prezentace výsledků multicentrické, neintervenční, prospektivní, jednoramenné, observační studie, jejímž cílem bylo vyhodnotit účinek solifenacinu na kvalitu života (QoL) pacientů léčených předem jiným antimuskarinikem pro hyperaktivní měchýř (OAB) a porovnat účinky solifenacinu podle předchozí léčby antimuskariniky. V rámci studie byl hodnocen reprezentativní vzorek OAB populace (2 000 pacientů zahrnutých do 60 center v České republice, 1 481 pacientů ukončilo všech pět hodnocení a 1 892 pacientů mělo výchozí a alespoň jedno post-léčebné hodnocení). Metodou k ověření byly dotazníky spokojenosti s léčbou: dotazník vnímání spokojenosti s léčbou (TS-VAS), krátká forma dotazníku hyperaktivního močového měchýře (OAB-q SF) a Evropský dotazník kvality života (EuroQoL - EQ-5D-5L).

Zlepšení příznaků QoL a OAB bylo pozorováno po dobu 12 měsíců u populace pacientů léčených solifenacinem 5-10 mg a dříve léčených jinými antimuskariniky. Vývoj celkového skóre OAB není ($p = 0,45$) významně ovlivněn předchozí léčbou. Skóre OABq SF, včetně celkového skóre HRQoL, všech podskupin HRQoL a skóre závažnosti příznaků, se ve sledovaném období zlepšily. Změny v- skóre TSVAS také prokázaly zlepšení celkové QoL během studovaného období. EQ-5D-5L ukázal posun směrem ke zlepšení kvality QoL- pro všechny parametry. Údaje ze třídních deníků močového měchýře prokázaly zlepšení průběhu symptomů OAB v průběhu studie, včetně frekvence, urgency, nykturie a inkontinence. Solifenacin neměl žádný významný účinek na postmikční reziduum či vyšší riziko retence moči nebo jakýkoli účinek na průtok moči. Solifenacin byl v této studii dobře tolerován.

Studie ukazuje statisticky významné zlepšení téměř všech hodnocených parametrů. Podle výsledků je solifenacin vhodným léčivem pro pacienty, se selhanou léčbou jiným antimuskarinikem.

SUMMARY

The aim of this dissertation is to evaluate the effect of solifenacin on quality of life (QoL) of patients previously treated with another antimuscarinic for overactive bladder (OAB) and to compare the effects of solifenacin according to previous antimuscarinic treatment. The study evaluated a representative sample of the OAB population (2,000 patients enrolled in 60 centres in the Czech Republic, 1,481 patients completed all five trials and 1,892 patients had a baseline and at least one post-treatment assessment). Methods for validation were treatment satisfaction questionnaires: the Perceived Satisfaction with Treatment Questionnaire (TS VAS), the short form of the Overactive Bladder Questionnaire (OAB q SF) and the European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL - EQ-5D-5L).

Improvements in QoL and OAB symptoms were observed over 12 months in a population of patients treated with solifenacin 5-10 mg and previously treated with other antimuscarinics. The development of OAB total score was not significantly ($p = 0.45$) affected by previous treatment. OAB q SF scores, including the total HRQoL score, all HRQoL subgroups and symptom severity scores, improved over the follow-up period. Changes in TS VAS scores also showed improvement in overall QoL during the study period. EQ-5D-5L showed a shift toward improved QoL for all dimensions. Data from the 3-day bladder diaries demonstrated improvement in the course of OAB symptoms over the study period, including frequency, urgency, nysturia, and incontinence. Solifenacin had no significant effect on postmicturition residual or increased risk of urinary retention or any effect on urinary flow. Solifenacin was well tolerated in this study.

The study shows statistically significant improvement in almost all parameters evaluated. According to the results, solifenacin is a suitable drug for patients who fail treatment with other antimuscarinics.

1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY HYPERAKTIVNÍHO MĚCHÝŘE

1.1 Definice

Definice hyperaktivního močového měchýře (OAB - overactive bladder) byla publikována v roce 1997 autory Abramsem a Weinem jako soubor příznaků ukazujících na možnost dysfunkce močových cest, charakteristický závažnou urgencí, zpravidla doprovázenou častým močením, nykturií a v některých případech i urgentní inkontinencí (1). Urgenci definujeme jako náhle vzniklý pocit nutkání na mikci bez závislosti na náplni močového měchýře a lze ji jen s velkými potížemi vůlí potlačit. V případě, že pacient bezprostředně nevyhledá toaletu, dochází k dalšímu stupňování pocitu nucení na mikci a může vést až k urgentní inkontinenci (1,2).

Problematiku OAB můžeme stratifikovat z různých úhlů pohledu. Podle přítomnosti či nepřítomnosti inkontinence můžeme problematiku hyperaktivního měchýře rozdělit na „OAB wet“ a „OAB dry“. Podle etiologie rozlišujeme OAB primární a OAB sekundární. Nejčastější příčinou sekundárního OAB jsou infekce močových cest, neuropatie, nádory urotelu (zejména karcinoma in situ), cizí tělesa v dolních močových cestách, postiradiační změny, pooperační změny. Podle nálezu při urodynamickém vyšetření (plnicí cystometrií) můžeme rozdělit OAB podle přítomnosti či nepřítomnosti netlumených kontrakcí detruzoru na motorickou urgenci (hyperaktivní funkce detruzoru, jsou přítomny netlumené kontrakce) a sensorickou urgenci (hypersenzitivita, mikční reflex vyvolán zesílenými aferentními impulzy z receptorů, které registrují roztažení stěny močového měchýře přes normální centrální motorickou inhibici).(3,4)

1.2 Epidemiologie

Bylo provedeno několik rozsáhlých epidemiologických studií o prevalenci OAB. Evropskou populaci zkoumala švédská studie SIFO probíhající v 6 evropských zemích, ze 16 776 oslovených subjektů uvedlo alespoň jeden symptom OAB 16,6 % respondentů (5).

Ve studii EPIC, která probíhala v severní Americe a v Evropě, byla telefonickým dotazováním shromážděna data od 19 165 respondentů starších 18 let. Závěrem bylo, že 64,3 % dotazovaných udávalo alespoň jeden ze symptomů LUTS (lower urinary tract symptom, symptomy dolních močových cest) definovaných ICS (International Continence Society). Prevalence symptomů OAB byla 11,8 %. Rizikové faktory OAB jsou věk, obezita (BMI vyšší 125% normální hodnoty, recidivující infekce močových cest, endogenní deprese, narušení statiky dna pánevního. (2,5,6,7).

1.3 Patogeneze

V patogenezi OAB se vůči sobě tradičně vymezují dvě teorie. Jednak teorie myogenní, publikovaná v roce 1997 Brandingem, která vnímá primární příčinu OAB patologickou reakci myocytů detruzoru a jimi zprostředkovanou kontrakci detruzoru (8). Dále pak teorie neurogenní, publikovaná v roce 1998 de Groatem, která za příčinu považuje inadequate aktivaci mikčného reflexu (9). Novější patogenetický pohled na problematiku OAB nazírá na močový měchýř jako na autonomní funkční komplex, který je ovlivňován parasymptickou inervací vnitřní sítě myofibroblastů. Tyto buňky jsou přítomny v detruzoru a mají nervové zásobení sympatikem i parasympatikem. Právě patologická autonomní aktivita detruzoru v jímací fázi může být příčinou OAB. (11)

V bioptických vzorcích pacientů s OAB byly pozorovány okrsky denervace detruzoru, které vykazovaly vedle hypertrofie detruzoru i zvýšenou expresi M3 receptorů v těchto okrscích. Jako další z bezprostředních příčin OAB je nutno vzpomenout i zvýšenou expresi senzorických aferentních receptorů P2X3 a TRPV1 (11 – 15).

1.4 Diagnostika OAB

Diagnóza OAB spočívá zejména v rozlišení primárního a sekundárního OAB ke stanovení optimálního léčebného režimu. V případě sekundárního OAB je pak nedílnou součástí léčby sanace příčiny vyvolávající OAB.

V kvantifikaci potíží slouží zejména používání mikčných deníků, dotazníků PPBC, OAB-q, PPIUS. Objektivní vyšetření spočívá u všech pacientů vedle standardního urologického vyšetření, včetně vyšetření moči i v cíleném neurologickém vyšetření. U vybraných pacientů

v provedení vyšetření urodynamického, nebo cystoskopického u pacientů s prokázanou mikroskopickou či makroskopickou hematurií. Rutinně je prováděno sonografické vyšetření postmikčního rezidua a u mužů vyšetření uroflowmetrické. Kalibrace uretry u žen k vyloučení subvezikální obstrukce je výkonem diskutabilním (16 - 19).

Vyšetření moči identifikuje močový infek. Nález hematurie směřuje k vyloučení karcinomu močového měchýře dalšími metodami – cystoskopií, popřípadě cytologií.

Neurologické vyšetření spočívá ve vyšetření citlivosti dermatomů S2-S5, ve stanovení análního reflexu a tonu análního sfinkteru (volní kontrakce i klidový tonus).

Urodynamické vyšetření zpravidla není indikováno u pacientů se symptomy OAB jako vyšetření první volby, indikováno je v případě selhání první linie léčby. Naopak u pacientů s podezřením na neurogenní etiologii OAB je urodynamické vyšetření nezbytné. Standardně je součástí urodynamického vyšetření uroflowmetrie, plnicí cystometrie, průtokově-tlaková studie a stanovení compliance.

Cystoskopické vyšetření je indikováno ve speciálních případech, zejména pak k vyloučení léze močového měchýře, nejčastěji ve smyslu maligních změn – primárních i sekundárních.

U žen je nezbytnou nutností provést urogynekologické vyšetření ke stanovení eventuální přítomnosti prolapsu pánevních orgánů a jeho závažnosti, součástí je i vyšetření hypermobility uretry. U pacientek se smíšenou inkontinencí provádíme tradiční Marchall-Bonneyův test, popřípadě senzitivnější test Fröwisův.

U mužů je nezbytnou součástí vyšetřovacího algoritmu vyšetření prostaty, vyplnění IPSS dotazníku a eventuální řešení subvezikální obstrukce jako příčiny sekundárního OAB (17, 18).

1.5 Léčba hyperaktivního močového měchýře

Léčba OAB spočívá v případě sekundární příčiny v léčbě primárního onemocnění – sanace močového infektu, odstranění subvezikální obstrukce, korekce prolapsu pánevních orgánů, adekvátní úprava konkomitantní medikace, léčba karcinomu močového měchýře či *carcinoma in situ*, léčba hormonálního deficitu u žen, léčba deprese.

1.5.1 Konzervativní léčba hyperaktivního měchýře

Konzervativní léčba OAB spočívá v léčbě behaviorální, farmakologické a neuromodulační.

Behaviorální léčba

Behaviorální léčba je podle doporučení ICS metodou 1. volby v léčbě OAB. Její výhodou je relativní jednoduchost, absence nežádoucích účinků, která umožňuje léčbu i polymorbních pacientů a nevysoké náklady. Vyžaduje však od pacienta značnou motivaci a schopnost dodržovat léčebný režim (*compliance*).

Základním opatřením je změna životního stylu. Primárně je doporučováno pacientům, kteří mají BMI > 125 % normy, redukce hmotnosti. Je prokázáno, že již váhový úbytek 5 % signifikantně zmírňuje symptomy OAB u pacientů s OAB-wet. Jedná se o jediný prokázaný ovlivnitelný rizikový faktor. Další faktory životního stylu jsou kouření a dietní návyky. S těmi často souvisí i problém chronické obstipace. Doporučení pro pacienty s OAB týkajících se dietních návyků jsou: vyvarovat se ostře kořeněných jídel, citrusů, nápojů sycených CO₂, aspartamu, redukce příjmu destilátů, redukce příjmu potravin obsahujících vysoké množství kofeinu, zvýšení příjmu vlákniny a tím zvýšení objemu stolice a úprava obstipace. Je doporučováno rozmezí denního příjmu tekutin 1800–2200 ml, množství musí být aktuálně upravováno vzhledem ke klimatickým podmínkám, fyzické zátěži i eventuálním komorbiditám. Obecně lze říci, že malé množství přijímaných tekutin má za následek iritaci mukózy močového měchýře a zhoršení symptomů, naopak extrémní kvanta přijímaných tekutin způsobují nežádoucí polyurii. (19)

Mikční trénink

Mikční trénink, jehož nezbytnou součástí je pečlivé vedení mikčního deníku, je metodou, která je založena na teorii zvýšení kontroly mozkové kůry na mikční reflex. Vzhledem k tomu je doporučována zejména u pacientů, u kterých je předpoklad poškozené kortikální kontroly mikce. Jsou to zejména pacienti s kortikální atrofí, mikroinfarkty, poruchami mikrocirkulace v mozkové kůře. Jedná se o metodu, kterou publikoval v roce 1966 liverpoolský gynekolog sir Thomas Norman Arthur Jeffcoate (1907-1992). Dílčích úprav metoda doznala v 70. a 80. letech 20. století. Vlastní způsob mikčního tréninku je rozdělen do několika fází. První fáze spočívá v získání podrobné informace o frekvenci a objemech jednotlivých porcí mikce. Druhá fáze spočívá v přesném dodržování času mikce, který je pacientovi stanoven. Naší metou je přimět pacienta, aby po dané časové úseky vydržel nemočit. Pacient provádí

mikci v intervalech, které jsou kratší než průměrný interval zjištěný v první fázi tréninku. Mikce je prováděna, i když pacient nemá potřebu mikce. Jestliže je druhá fáze tréninku pacientem tolerována, přikračujeme k prodlužování intervalů mikce vždy o 30 minut, když pacient dosáhne tolerance prodlouženého intervalu. Cílem je dosáhnout 4-6 hodin bez mikce. V případě, že není pozorován efekt do 3 měsíců, léčba je ukončena. V publikovaných souborech je uváděna úspěšnost metody 57-85 %. (19, 20)

Cvičení svalů pánevního dna

Cvičení svalů pánevního dna (gymnastika pánevního dna) je definována ICS jako opakovaná volní kontrakce nebo relaxace určitých svalů pánevního dna. Tuto behaviorální metodu léčby původně popsal Arnold Kegel jako konzervativní léčbu stresové inkontinence u pacientek po porodu v roce 1948. Od první publikace F.J.F. Barringtona, která popisuje reflex, kdy dojde první dávkou moči v proximální uretře k podráždění receptorů a následnému zesílení kontrakce detruzoru, uplynulo již více než 100 let. Tímto reflexem můžeme vysvětlit efekt cviků dna pánevního v léčbě OAB, kdy dochází ke zlepšení uzávěru hrdla močového měchýře a tím zamezení provokace uretrálních receptorů. Dalším možným vysvětlením efektu je inhibice kontrakce detruzoru prostřednictvím iritace sympatiku při aktivní kontrakci svalů pánevního dna. Vycházíme z rozložení sympatických receptorů v oblasti močového měchýře a proximální uretry. Iritace alfa-receptorů v proximální uretře a hrdle močového měchýře způsobuje kontrakci, zatímco sympatické receptory detruzoru (beta-receptory) způsobují jeho relaxaci. Třetí vysvětlení vychází z integrální teorie mechanismu kontinence. Tato teorie, publikovaná v roce 1993 Petrossem a Ulmstenem, vychází z představy vaginy a jejího závěsného aparátu jako podpory všech orgánů malé pánve. Při jakémkoliv poruše tohoto fixačního aparátu může docházet k nadprahové excitaci muskarinových receptorů a tím ke kontrakci detruzoru. Ovlivnění klidového tonu pánevního dna pomocí cvičení má za následek zlepšení opory močového měchýře a tím i ovlivnění kontrakci detruzoru.

Cvičení pánevního dna je vhodné provádět ve spolupráci s fyzioterapeutem – specialistou. Primárním úkolem je uvědomění si jednotlivých svalových skupin pacientem, následuje nácvik kontrakci jednotlivých svalových skupin a jejich využití při nucení na mikci. Zejména při edukaci cvičení pánevního dna je vhodné použití zpětné vazby při kontrakci svalů - *biofeedback*. Ten je definován ICS jako technika, při které je pacientovi a terapeutovi poskytována informace o normálně mimovolních fyziologických procesech audiovizuálním či taktilním signálem. Ten je odvozen od měřitelného fyziologického parametru, který je použit

v procesu edukace k dosažení specifického léčebného účinku. Signál má kvantitativní charakter a pacient je poučován, jak jej změnit, a tak získat kontrolu nad základním fyziologickým procesem. Jako nástroj zpětné vazby je používáno změn intravaginálního tlaku a elektromyografické aktivity. Efekt správně prováděných cviků je možno pozorovat a evaluovat po 8-12 týdnech. Při správně prováděném cvičení lze po 6-8 týdnech pozorovat nárůst síly kontrakce průměrně o 30 %. Během posledních 60 let bylo navrženo a implementováno mnoho modifikací cviků pánevního dna. Jednotlivé modifikace se liší počtem opakování cviků za den (15-100), opakování cviků v jedné sérii (5-100) a dobou trvání kontrakce (2-30 sekund). Úspěšnost léčby v případě léčby inkontinence je až 96 % (bez rozlišení, jedná-li se o inkontinenci stresovou či urgentní) (20-24).

1.5.1.1 Farmakologická léčba

Farmakologická léčba hyperaktivního měchýře je založena zejména na snížení tonu detruzoru. Snížení tonu můžeme farmakologicky docílit antagonistickým působením na muskarinové receptory se snahou o maximální selektivitu k receptorům exprimovaných v močovém měchýři. V detrusoru je kvantitativní rozložení muskarinových receptorů: 70 % M2, 20 % M3, 10 % M1. Ve sliznici močového měchýře jsou dominantní muskarinové receptory M2, méně se vyskytují receptory M1, M3 a M5. Za kontrakci detruzoru jsou zodpovědné receptory M3 a M2. M3 receptory jsou zodpovědné a iniciaci kontrakce, M2 receptory pak za supresi sympatického nervového zásobení detruzoru a tím usnadnění kontrakce. Sympatické receptory v těle močového měchýře jsou dominantně beta-adrenergní receptory, konkrétně subtyp beta-2. V současné době je na úrovni výzkumu upřena pozornost k beta-3 adrenergním receptorům, které se zdají být slibným terčem sympatomimetické léčby OAB. Na úrovni buněčné membrány můžeme ovlivnit tonus detruzoru blokátory kalciového kanálu nebo otevírači kaliového kanálu. Na intracelulární úrovni je regulace kontrakce ovlivněna inhibitory fosfodiesterázy, inhibitory syntézy syntézy prostaglandinů. Zkoumána je rovněž úloha blokátorů alfa-1 receptorů. U žen v menopauze můžeme inhibovat influx extracelulárních iontů kalcia do buněk detruzoru lokálním podáváním estrogenů. Dalším mechanismem je inhibice na zvýšeně exprimovaných vaniloidových receptorů v aferentních nervových zakončeních (11,13,22,26,27)

1.5.1.1.1 Antimuskarinika

Antimuskarinika jsou nejčastěji používanými farmaky v léčbě OAB. V České republice je ke dnešnímu dni registrováno 7 antimuskarinik: oxybutynin, propiverin, trospium, tolterodin, solifenacin, darifenacin a fesoterodin.

Jednotlivá antimuskarinika mají srovnatelný efekt, avšak rozdílnou afinitu k jednotlivým muskarinovým receptorům. Rozdílnou afinitou k jednotlivým receptorům jsou dány i rozdílné nežádoucí účinky jednotlivých antimuskarinik.

Oxybutinin

Oxybutinin je považovaný za zlatý standard anticholinergické léčby, má účinek nejen anticholinergický, ale i spasmolytický a lokálně anestetický. V léčbě příznaků, který dnes definujeme jako OAB se používá již více než 30 let. Antimuskarinový účinek je zprostředkován receptory M1, M2, M3. Spasmolytický účinek spočívá v inhibici fosfodiesterázy a tím hromadění cAMP v cytoplazmě buněk následná relaxace (papaverin napodobující účinek). Spasmolytický účinek je 500x slabší než efekt antimuskarinický ve studiích prováděných v laboratorních podmínkách. Nežádoucí účinky jsou spojeny s antimuskarinovým účinkem v jiných orgánových soustavách. Jsou pozorovány 17-93 % pacientů, jsou závislé na dávce a lékové formě. Léčbu přeruší kvůli nežádoucím účinkům do 6 týdnů 3-80 % pacientů. Účinek na slinné žlázy, způsobuje suchost dutiny ústní (až 91 %), účinek na střevní peristaltiku způsobuje obstipaci a poruchy vidění (zejména dvojitě vidění) při účinku na intraokulární svaly. Oxybutinin je k v České republice k dispozici ve formě IR (střednědobě uvolňování), ER (prodloužené uvolňování), a v transdermální formě. Oxybutinin je vstřebáván žaludeční sliznicí v případě IR formy, v případě ER formy je dominantně absorbován v tlustém střevě. Metabolizován je v játrech na aktivní n-desthyloxybutinin z více než 90 % u IR formy a 60 % ER formy. Maximální plazmatická koncentrace je měřitelná za 2 hodiny po podání léku. Při podání oxybutininu transdermálně je eliminován first-pass efekt játry, je dosaženo stabilnějších sérových hladin a je pozorován nižší výskyt nežádoucích účinků orgánových, nevýhodou je iritace kůže v místě podávání u 17 % pacientů. Vzhledem k tomu, že se jedná o hydrofilní molekulu, prostupuje oxybutinin hematoencefalickou bariérou. Účinky na centrální nervový systém jsou vyjádřeny nejčastěji únavou, poruchami soustředění, nauzeou. Ve své metaanalýze 15 randomizovaných studií z roku 1998 publikoval J. W. Thüroff efekt i množství nežádoucích účinků oxybutininu. Počet mikcí během 24 hodin poklesl o 33 %, výskyt epizod urgentní inkontinence se snížil o 52 %, subjektivní zlepšení stavu podle různých

dotazníků pozorovalo 74 % pacientů. Standardní dávkování je 5 mg 2-3x denně, eventuálně je možné dávku korigovat. ER forma oxybutininu je dávkována 5-15 mg, 1x denně. Transdermální forma obsahuje 3,9 mg oxybutininu na 3 dny (26,27).

Propiverin

Propiverin je látka s kombinovaným účinkem antimuskarinovým a spasmolytickým. Chemicky se jedná o terciální amin. Spasmolytický efekt je dán bloádou kalciového kanálu. Jeho vstřebávání z žaludku je nezávislé na jeho náplni. Maximální sérové hladiny propiverinu jsou dosaženy po 2-3 hodinách. Propiverin je metabolizován dominantně v játrech. Výrazný je *first-pass efekt*. Účinným metabolitem je zejména propiverin-n-oxid. Poločas eliminace propiverinu je 15 hodin. Klinická účinnost je srovnatelná s oxybutininem, avšak s nižším výskytem nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hyposalivace (až 45 %), únava (23 %) a poruchy akomodace (15 %). Propiverin je dostupný ve formě tablet po 15 mg a 5 mg. Obvyklá dávka u dospělého pacienta je 30 mg denně podávaných ve dvou dávkách (27,28).

Trospium

Trospium je chemicky kvartérní amin. Je velmi málo liposolubní, proto prakticky neprochází přes hematoencefalickou bariéru do likvoru a nemá účinky na centrální nervový systém. Trospium má dominantní afinitu k periferním muskarinovým receptorům M1 a M3, méně k M2. Značná část trospia (80 %) je v aktivní formě vylučována do moči a působí lokálně inhibičně na močový měchýř. Farmakokinetika je ovlivněna nízkou liposolubilitou. Absorpce z gastrointestinálního traktu je pomalá. Biologická dostupnost je 5 %. Vhodné je podávat trospium hodinu před jídlem. Minimální efekty na centrální nervový systém jsou výhodou u použití zejména u geriatrických pacientů. Nežádoucí účinky trospia jsou zastoupeny v menší míře než u oxybutininu, efekt je srovnatelný. Maximální denní dávka trospia by neměla přesáhnout 90 mg. Obvyklé dávkování je 2x 15 mg nebo 2x 20 mg. V případě nedostatečného efektu se výše dávky řídí závažností nežádoucích účinků (29).

Tolterodin

Tolterodin je selektivním antagonistou muskarinových receptorů, chemicky se jedná o hydrogenotartarát. Tolterodin je kompetitivním antagonistou muskarinových receptorů s vyváženou afinitou k jejich subtypům M2 a M3, které jsou selektivní pro močový měchýř. Relaxací svaloviny detrusoru umožňuje zvýšit kapacitu močového měchýře, tím déle udržet

moč a dále redukovat příznaky tzv. urgentní inkontinence. Jeho maximální terapeutický účinek se projeví do 4 týdnů. Počátek nástupu účinku je však rychlejší, již po prvním týdnu dochází k redukcí močových urgencí o 56 %. Podání jednotlivé dávky tolterodinu (6,4 mg) zdravým dobrovolníkům vede k výraznému zvýšení reziduálního objemu v močovém měchýři a výrazně snižuje maximální tlak detrusoru, přičemž tento účinek je patrný za jednu i pět hodin po podání. Analogický účinek však lze očekávat i při dávkách nižších, jejichž podávání je spojeno s podstatně menší pravděpodobností parasymptolytické aktivity mimo močový měchýř projevující se zejména sníženou tvorbou slin a suchostí v ústech. Biologická dostupnost tolterodinu je 77 %. V plazmě se váže na plazmatické proteiny, zejména na α 1-glykoprotein. Dále je metabolizován v játrech na 5-methyl- a následně oxidován na 5-hydroxymethyltolterodin, který je jeho farmakologicky nejaktivnějším metabolitem. Tato reakce je zprostředkována cytochromem P-450 2D6 (CYP2D6). Účinek tolterodinu je selektivní vůči muskarinovým receptorům v močovém měchýři, na muskarinové receptory ve slinných žlázách a v jiných orgánech má účinek méně výrazný.

Následně se tolterodin váže na kyselinu 5-karboxylovou a její metabolity, které jsou vylučovány močí. Z podaného množství tolterodinu je 77 % metabolitů vylučováno do moči a 17 % ve stolici. Méně než 1 % je vyloučeno v nezměněné formě a v 5–14 % se objevuje ve formě 5-hydroxymethylových derivátů. Biologický poločas eliminace tolterodinu je 1,9-3,7 hodiny u obou pohlaví, poločas jeho 5-hydroxymethylových metabolitů je 3,0 hodiny u žen a 3,3 hodiny u mužů.

U pacientů s renální insuficiencí jsou metabolity tolterodinu (tj. 5-hydroxymethyl- a n-dealkylovaný hydroxytolterodin) je nutné terapeutickou dávkou na polovinu.

U pacientů s jaterní insuficiencí je poločas eliminace tolterodinu prodloužen až na 7,8 hodin, proto i zde je nutné redukovat léčebnou dávku na polovinu (do 2 mg denně).

Mezi nejdůležitější vedlejší nežádoucí účinky léčby tolterodinem patří sucho v ústech (asi u 23,4 %), bolest hlavy, obtipace a bolest břicha, snížení tvorby slz a až v 10 % se vyskytují nervozita, závratě, ospalost, parestezie, podráždění očí, neostře vidění, obtipace, plynatost, únava, bolest hlavy, bolest na hrudi, méně často otoky kotníků, zmatenost a retence moči.

Tolterodin je užíván v perorální dávce 2 mg, resp. 4 mg denně: u klasické formy je podáván ve dvou denních dávkách, u depotní varianty (SR) 1x denně v ranní dávce. U tolterodinu SR je udáván oproti klasické formě nižší výskyt nežádoucích účinků a o 18 % vyšší účinnost.

U nemocných se zhoršenou funkcí jater, se závažnou poruchou ledvinných funkcí či v případě nepříjemných antimuskarinových nežádoucích účinků dávku redukuje na polovinu (30).

Solifenacin

Solifenacin je kompetitivní a specifický antagonist cholinergních muskarinových receptorů. Solifenacin je relativně selektivní inhibitor muskarinových M3-receptorů, které jsou zodpovědné za cholinergní přenos na hladké svalovině a exokrinních žlázách (močový měchýř, svalovina řasnatého tělesa a slinné žlázy). V porovnání s tolterodinem, oxybutyninem a darifenacinem má vyšší selektivitu k močovému měchýři.

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika solifenacinu lineární, přičemž jeho maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 3 až 8 hodin. Biologická dostupnost solifenacinu je přibližně 90 %. Příjem potravy na maximální plasmatickou koncentraci vliv. Solifenacin je ve vysoké míře (přibližně 98 %) vázán na plazmatické proteiny, především na kyselý α 1-glykoprotein⁴. Solifenacin je ve významné míře metabolizován v játrech, především cytochromem P-450 3A4 (CYP3A4). Nicméně existují i alternativní metabolické dráhy, které k metabolismu solifenacinu mohou přispívat. Po perorálním podání je proto možné v plazmě kromě solifenacinu identifikovat farmakologicky aktivní metabolit 4R-hydroxysolifenacin a tři metabolity neaktivní. Poločas eliminace solifenacinu je 45 až 68 hodin. Po jednorázovém podání solifenacinu značeného C14 bylo přibližně 70 % radioaktivity detekováno v moči a 23 % ve stolici po dobu 26 dnů. Ukázalo se, že přibližně 11 % radioaktivity v moči připadá na nezměněnou léčivou látku.

Vzhledem k farmakologickému účinku může solifenacin způsobit anticholinergní nežádoucí účinky, které jsou obecně mírné až střední intenzity, přičemž k nejčastěji popisovaným patří nevolnost, bolesti břicha, zácpa, sucho v ústech/krku a rozostřené vidění, méně často pseudoobstrukce tlustého střeva či ospalost a únava. Na základě dosud provedených klinických studií je možné solifenacin označit za látku s nízkým potenciálem vzniku lékových interakcí.

Doporučená dávka je 5 mg 1x denně, v případě potřeby je možné dávku zvýšit na dvojnásobek. Vzhledem k možné interakci s inhibitory cytochromu CYP3A4, zejména antimykotiky azolového typu, by neměla dávka solifenacinu při jejich současném podávání překročit 5 mg/den. (31,32,33)

Fesoterodin

Fesoterodin byl na trh v České republice uveden v roce 2008. Funkčně účinkuje jako proléčivo. Rychle se hydrolyzuje nesespecifickými esterázami na aktivní metabolit 5-hydroxymethyltolterodin (5-HMT). Přeměnou na aktivní metabolit tak fesoterodin na rozdíl od tolterodinu obchází cestu jaterního enzymatického systému P-450. Po podání fesoterodinu je proto koncentrace aktivního metabolitu v krvi méně variabilní než u tolterodinu.

5-HMT je neselektivní inhibitor vazby radioligandu na všech 5 podtypů muskarinových receptorů, má významně vyšší vazebnou afinitu k receptorům M3 a M5.

Fesoterodin je k dispozici jako fumarát účinné látky ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním (4 nebo 8 mg) pro podávání jednou denně.

Biologická dostupnost 5-HMT je 52 %, plasmatické koncentrace jsou úměrné dávce. Maximálních plasmatických koncentrací se dosahuje po přibližně 5 hodinách. Terapeutických plasmatických koncentrací se dosahuje po prvním podání fesoterodinu, a po aplikaci více dávek nedochází ke kumulaci léku. Vazba 5-HMT na plasmatické bílkoviny je nízká (50 %), primárně se váže na albumin a kyselý alfa1-glykoprotein.

Po podání fesoterodinu se přibližně 70 % podané dávky objeví v moči ve formě 5-HMT (16 %), karboxymetabolitu (34 %), karboxy-n-deisopropylmetabolitu (18 %) či n-deisopropylmetabolitu (1 %) a menší část (7 %) se vyloučí stolicí.

Biologický poločas eliminace 5-HMT činí po nitrožilním podání asi 4 hodiny. Zdánlivý poločas po podání ústy činí přibližně 7 hodin a je omezen rychlostí vstřebávání.

Bezpečnost fesoterodinu byla podrobně ověřována v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních s celkem 2 859 pacienty s hyperaktivním měchýřem. Na základě svých antimuskarinových vlastností může fesoterodin vyvolat příslušné mírné až středně závažné nežádoucí účinky: sucho v ústech (28,8 %), incidence nežádoucích účinků v CNS (cefalea, únavy nauzea) je podobná jako u placeba (30).

Darifenacin

Darifenacin je antimuskarinikum prozatím s nevyšší prokázanou selektivitou k M3 receptorům podle studií *in vitro*. Tím je dosahována maximální selektivita k detruzoru. Protože neproniká hematoencefalickou bariérou, nebyly dosud publikovány nežádoucí účinky na CNS. Darifenacin má proto vhodné využití u pacientů, u nichž je nutno maximálně eliminovat deficit kognitivních funkcí.

Ve studii srovnávající darifenacin s oxybutininem nebylo pozorováno u žádného z pacientů léčeného darifenacinem dvojitě vidění a méně než poloviční výskyt suchosti v ústech. Výskyt obštipace byl podobný (9,8 vs. 8,2 %) (34).

1.5.1.1.2 Beta-adrenergní agonisté

Dominantními adrenergními recepty v lidském detruzoru jsou prokázány beta-2 receptory. V klinických studiích byl prokázán pozitivní efekt beta-2 agonistů clenbuterolu a tebutalinu. Ve studii z roku 1984 byl pozorován příznivý efekt v léčbě clenbuterolem v dávce 0,03 mg rozdělené do 3 denních porcí v 75% případů.

U pacientů gerontologických podobný efekt v pozdějších studiích pozorován nebyl. Tato „atypická“ beta- adrenergní odpověď (efekt na léčbu neselektivním beta agonistou a minimální klinická odpověď na léčbu beta-2 agonistou) byla pozorována i u pacientů s OAB na podkladě myelodysplazie. Za tuto odpověď je odpovědný beta-3 adrenergní receptor. Agonisté beta3-receptoru působí přímo tak, že inhibují aferentní nervy nezávisle na relaxačních účincích na hladké svalstvo močového měchýře.

Mirabegron

V roce 2012 FDA schválila prvního agonistu beta3-receptoru, mirabegron, pro symptomy urgentní inkontinence moči, urgencye a frekvence močení spojené s OAB.

Bylo prokázáno, že mirabegron je bezpečný a účinný po dobu 1 roku. V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 kontrolované paralelními skupinami placebem a tolterodinem, mirabegron významně snížil počet epizod inkontinence a počet mikcí za 24 hodin ve srovnání s placebem a byl dobře tolerován. Výhody mirabegronu byly prokázány u mužů (včetně pacientů s benigní hyperplazií prostaty), starších osob a asijských pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hypertenze, nazofaryngitida, infekce močových cest a bolest hlavy (35,36).

Vibegron

V prosinci 2020 schválila FDA dalšího agonistu beta3-receptoru, vibegronu (Gemtesa), pro symptomy urgentní inkontinence moči, urgencye a frekvence močení spojené s OAB. Schválení bylo založeno na klinické studii fáze 3 EMPOWUR. Z 1518 randomizovaných pacientů dokončilo studii 90,4 %. Po 12 týdnech se epizody močení snížily o upravený průměr 1,8 epizody denně u vibegronu ve srovnání s 1,3 u placeba ($P < 0,001$) a 1,6 u tolterodinu.

U inkontinentních pacientů se epizody urgentní inkontinence snížily o upravený průměr o 2 epizody denně u vibegronu ve srovnání s 1,4 u placebo ($P < 0,0001$) a 1,8 u tolterodinu.

V 52týdenní pokračovací studii EMPOWUR prokázal vibegron příznivou dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost. V této studii pacienti, kteří dokončili 12 týdnů podávání vibegronu 75 mg nebo tolterodinu 4 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně, pokračovali ve dvojitě zaslepené léčbě, zatímco pacienti, kteří dokončili 12 týdnů placebo, byli náhodně přiřazeni k léčbě dvojitě zaslepeným vibegronem nebo tolterodinem. Z 506 účastníků dokončilo studii 430 (85 %); pouze 12 (2,4 %) přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Pacienti užívající vibegron si udrželi zlepšení v koncových bodech účinnosti.

Na rozdíl od mirabegronu je vibegron metabolizován nezávisle na CYP3A4, 2D6 nebo 2C9, takže je méně pravděpodobné, že způsobí lékovou interakci. Kromě toho vibegron neproniká hematoencefalickou bariérou, což by mohlo být přínosné u pacientů s OAB s kognitivní poruchou (37).

1.5.1.2 Blokátory kalciového kanálu

Blokátory kalciového kanálu jsou využívány nejvíce v kardiologii v léčbě arteriální hypertenze. Je využíván vliv na hladkou svalovinu arterií. Efekt spočívá v inhibici kontrakce myocytů a tím k dilataci arteriálního řečiště. Stejný efekt byl předpokládán, a *in vitro* i na zvířecích modelech dokázán, také na hladkou svalovinu detruzoru. Na buněčné membráně hladkého svalu jsou přítomny dva druhy dyhydropyridinových kalciových kanálů, T-typ (napěťový typ) a L- typ (ligandový typ). U pacientů s hyperaktivním měchýřem byl zjištěna vyšší hustota T-typu kalciového kanálu a tím možnost většího sklonu ke spontánní aktivitě detruzoru. Vzhledem k tomu, že se na svalové kontrakci podílejí oba typy vápníkového kanálu, je teoreticky možné inhibovat svalovou kontrakci i látkou ovlivňující L-typ vápníkového kanálu.

Podrobněji zkoumán byl především nifedipin. První publikace o použití nifedipinu v léčbě hyperaktivního měchýře jsou z konce 70. let 20. století. V současné době se vzhledem k nežádoucím účinkům, jako jsou hypotenze, flush v obličeji, bolest hlavy, nauzea, obstipace, pocit slabosti, a palpitace v léčbě OAB nepoužívá, jeho efekt na kontraktilitu hladké svaloviny je v současné době využíván v léčbě renální koliky.

Jako nadějný lék v léčbě OAB byl zkoumán terodilin. Jeho uvedení do klinické praxe zhatily jeho významné nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém, zejména pak závažné poruchy

srdečního rytmu (byly popsány i závažné ventrikulární tachyarytmie charakteru *Torsades de pointes* (38).

1.5.1.2.1 Otevírače kaliových kanálů

Otevírače kaliových kanálů jsou používány v léčbě hypertenze od roku 1984, kdy byl na trh uveden první guanidinový derivát, pinacidil.

V léčbě OAB jsou otevírače kaliových kanálů stále ještě ve fázi výzkumu, byť byla studie o efektu pinacidilu na izolovaný lidský močový měchýř publikována již v roce 1989.

Efekt otevíračů kaliových kanálů spočívá ve stabilizaci buněčné membrány myocytu (hyperpolarizace) a tím tlumení kontrakce myocytu. Na membránové úrovni byly rozlišeny tři základní typy otevíračů kaliových kanálů: ATP-senzitivní K⁺ kanály, Ca₂⁺-aktivované K⁺ kanály a napětíové K⁺ kanály-KQT-like subtypy (KCNQ).

Na klinických *in vivo* modelech (potkani, prasata) s arteficiálně navozenou spinální lézí bylo po podání nových otevíračů kaliových kanálů (derivátů cyanoguaninu - ZD6169, WAY-133537) dosaženo zvýšení cystometrické kapacity až o 50%. V klinické praxi však tyto látky prozatím nenašly uplatnění, když klinické studie prozatím neprokázaly dostatečný efekt těchto látek (39).

1.5.1.2.2 Tricyklická antidepressiva

Tricyklická antidepressiva, zejména imipramin, jsou tradičně používaná léčiva v léčbě OAB. Jejich účinek není dosud zcela objasněn, avšak dokázána je kombinace relaxačního efektu na detruzor a posílení vnitřního sfinkteru uretry. Relaxační efekt je přímý muskulotropní na hladkou svalovinu detruzoru, vykazuje efekt antimuskarinový, inhibice re-uptake noradrenalinu má za následek zvýšenou stimulaci beta-2 receptorů. Efekt na sfinkter uretry je způsoben inhibicí re-uptake noradrenalinu a serotoninu na synaptické štěrbině.

Počáteční dávka imipraminu je 25 mg v jedné denní dávce na noc, nadále lze dávku zvyšovat ve tří denních intervalech do nástupu účinku nebo do výskytu nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky jsou následky cholinergní blokády (suchost v ústech, obstipace), efekt na převodní systém srdeční (srdeční arytmie) a centrálního působení imipraminu (slabost, únava, parkinsonské příznaky).

S opatrností je též nutno přistupovat při vysazování imipraminu. Náhlé vysazení může mít za následek gastrointerstinální potíže (průjemy, koliky) a cefaleu.

Tricyklická antidepresiva jsou některými autory doporučována v kombinaci s anticholinergiky (40).

1.5.1.2.3 Inhibitory fosfodiesterázy

Fosfodiesteráza je enzym, který se významně podílí na intracelulární regulaci svalové kontrakce. Její inhibitory snižují množství intracelulární energie využitelné k činnosti neuromuskulární jednotky. Jako vazodilatans s nootropním účinkem je i u nás běžně používán vinpocetin, který inhibuje izoenzym fosfodiesterázu PDE-I. V léčbě OAB je udáváno zlepšení symptomů u 57,9 % pacientů spolu se signifikantním nárůstem cystometrické kapacity. Dalším lékem, který můžeme zařadit do skupiny farmak s efektem na inhibici PDE-I je flavoxát. Vedle tohoto efektu vykazuje i slabý efekt na inhibici kalciového kanálu a lokální anestetický účinek. Ve studiích z počátku 70. let 20. století byl pozorován efekt v léčbě OAB až v 88 %. Bohužel tyto výsledky již novější studie z 90. let již nepotvrdily a neprokázaly efekt signifikantně vyšší než u placeba.

Výhodou obou výše zmiňovaných farmak jsou minimální množství nežádoucích účinků a příznivý vliv na kognitivní funkce vzhledem k vazodilataci v centrálním nervovém systému (42).

1.5.1.2.4 Inhibitory syntézy prostaglandinů

Inhibitory syntézy prostaglandinů jsou zkoumány v léčbě OAB již od 80. let 20. století. Zkoumán byl především efekt flubiprofenu a indometacinu.

Přestože prostaglandiny způsobují kontrakci detruzoru, není jasné, zda se podílejí v patogenezi OAB. Důležitějším se zdá být efekt na senzibilizovaná aferentní nervová zakončení. Mimovolní netlumená kontrakce detruzoru může být způsobena právě i podrážděním tohoto sensorického nervového zakončení i malým objemem moči v močovém měchýři.

Flubiprofen byl užít v randomizované studii již v roce 1980. V dávce 150 mg denně rozdělené do tří denních dávek vyvolal u 47 % pacientů významné nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, cefalea, a další gastrointestinální symptomy). Ve studii publikované v roce 1983 s užitím flubiprofenu 200 mg denně ve čtyřech denních dávkách nedokončilo studii pro významné nežádoucí účinky 27 % pacientů.

Indometacin v dávkách 50-100 mg denně měl ve studii z roku 1980 nežádoucí účinky ve 37 %, avšak nevedly k přerušení léčby. Výsledky léčby byly porovnávány s bromokriptinem a vykazovaly vůči tomuto farmaku lepší výsledky.

V posledních 20. letech žádná studie s použitím inhibitorů prostaglandinů v léčbě OAB nebyla publikována (41,43).

1.5.1.2.5 Hormonální léčba OAB

Hormonální léčba OAB může mít pozitivní efekt u žen v menopauze. V menopauze zaniká endokrinní funkce ovarií a tím relativní úbytek estrogenů, neboť místo aktivního beta-estradiolu se stává dominantním estrogenem estron. Deficit estrogenů má za následek komplexní změny v oblasti malé pánve charakteru anatomického i funkčního. Vzhledem k deficitu kolagenu v pojivové tkáni submukózy pochvy, uretry i závěsného aparátu pánevního. Dochází k atrofii epitelu a subepitelové pojivové tkáni jak v pochvě, tak i v oblasti uretry, hrdla močového měchýře a trigona.

V dolních močových cestách jsou nervová zakončení hormon-dependentní, avšak s maximem účinku na oblast hrdla močového měchýře (počet alfa adrenergických receptorů).

Účinek estrogenů v léčbě OAB je vysvětlován inhibicí influxu kalciových iontů do myocytů detruzoru, jiní autoři přisuzují estrogenům i zvýšení senzoričké prahu urotelu. V klinické praxi je používána systémová a lokální substituční léčba. Systémová léčba je spojena s vyššími riziky. Lokální substituční léčba je bezpečnou alternativou pro hormonální léčbu v oblasti urogenitálu. Používán je estradiol a estriol. Výsledky studií o účincích substituční hormonální léčby v terapii OAB neprokazují vyšší efekt systémové léčby nad léčbou lokální. Naopak efekt systémové léčby překonává léčbu placebem jen v celkovém počtu inkontinenčních epizod.

Studie z roku 2001, která hodnotila efekt systémové hormonální léčby u pacientek s inkontinencí (urgentní i stresovou) dokonce popisuje zvýšení počtu epizod inkontinence o 0,7 týdně u pacientek léčených systémovou hormonální substitucí (44,45).

1.5.1.2.6 Intravezikální léčba botulotoxinem

Aplikace botulotoxinu do detruzoru je léčba indikovaná u pacientů, kteří nereagují na jinou konzervativní léčbu.

Botulotoxin je produkován anaerobním mikroorganismem rodu *Clostridium*. Chemicky se jedná o protein složený ze dvou nesteroidně velkých řetězců. Lehký řetězec (*L-chain*) o velikosti 50 kD, označovaný též jako farmakodynamický. Zajišťuje průnik toxinu přes membránu. Těžký řetězec (*H-chain*) o velikosti 100 kD je označován jako farmakokinetický. Zajišťuje navigaci a taxi. Oba řetězce jsou produkovány mikroorganismem separovaně a následně jsou pomocí proteáz spojeny disulfidickými vazbami. Disulfidické vazby jsou senzitivní k teplotám nad 60°C a hodnotě pH prostředí. Botulotoxin je efektivní pouze v případě, jsou-li oba řetězce intaktně spojeny.

Botulotoxin působí jako ireverzibilní inhibitor uvolňování botulotoxinu z presynaptických nervových zakončení. Dominantně působí na neuromuskulární ploténce. Dalším prokázaným efektem je antinociceptivní působení botulotoxinu, a to inhibicí aktivních látek ze sensorických nervových zakončení (glutamát, substance P). Následkem toho je inhibována produkce zánětlivých mediátorů (serotonin, bradikinin, prostagladiny).

Efekt denervace má trvání podle použité dávky. Pohybuje se v oblasti týdnů až měsíců. Závisí na rychlosti formování nových neuromuskulárních zakončení.

Klinické použití botulotoxinu má svůj primát v oftalmologii, byl použit k léčbě strabismu v roce 1981. V dnešních dnech je botulotoxin používán zejména v léčbě svalové spasticity. Poprvé bylo popsáno použití botulotoxinu v urologii v roce 1998. D.D Dykstra popisuje aplikaci botulotoxinu do sfinkteru u pacientů s transverzální míšní lézí a detruzo-sfinkterickou dyssynergií (46).

V současné době je hlavní urologickou indikací aplikace botulotoxinu neurogenní refrakterní hyperaktivní detruzor. Aplikace botulotoxinu je prováděna cystoskopicky, aplikováno je celkem 100 až 300 mezinárodních jednotek (IU) botulotoxinu.

Největší sestavu pacientů léčených botulotoxinem pro refrakterní OAB prezentoval D.M. Schmidt v roce 2006. Aplikace 100 IU botulotoxinu byla provedena 100 pacientům. Zlepšení stavu na škále kvality života bylo pozorováno u 88 % pacientů. Urodynamicky byl pozorován nárůst funkční kapacity močového měchýře o 56 %.

Průměrná doba klinické odpovědi byla 6 měsíců (46 - 49).

1.5.2 Neuromodulační léčba OAB

Neuromodulační léčba je definována jako ovlivnění řídicího nervového centra pomocí stimulace nervových drah za účelem obnovení normální aktivity centra vedoucí k ovlivnění cílového orgánu žádoucím směrem.

Stimulované nervové dráhy přitom nemusejí přímo inervovat daný cílový orgán.

Elektrostimulace aferentních nervů má za následek neuromodulaci cílového orgánu.

V neuromodulační léčbě OAB je využíváno aferentních drah pudendálního nervu. Elektrostimulace aferentních nervů míšních segmentů S2 - S4 způsobuje útlum jádra *nervus pelvicus* v sakrální míše a následnou stimulací sympatického hypogastrického nervu.

Na supraspinální úrovni pak dochází k inhibici detruzorového reflexu. Dalším efektem je relaxace svalů pánevního dna.

Ve srovnávací studii porovnávající efekt neuromodulační léčby, farmakoterapii oxybutininem a behaviorální léčbu cvičením pánevního dna bylo dosaženo u všech tří skupin podobných výsledků.

Ve stimulaci je používána elektrický impuls o frekvenci nejčastěji 10Hz, elektrický proud 5-10mA a doba impulsu 0,2-0,5ms.

Aferentních nervů k neuromodulační léčbě OAB je využíváno *nervus pudendalis*, *nervus tibialis*. Při transrektální a transvaginální stimulaci je využíváno přímo aferentních spojení pánevního plexu. Invazivnější metoda pak využívá přímé elektrostimulace zadních rohů míšních S2-S4.

Elektrostimulace aferentních větví *nervus pudendalis* je prováděna transkutánní stimulací (*transkutánní elektrostimulace nervus pudendus, TENS-P*). U mužů je elektroda nalepena na dorzum penisu, u žen na malé stydké pysky. Efektivita léčby je popisována mezi 50-78 %. Terapeutické sezení je prováděno dvakrát denně po 20 minutách.

Elektrostimulace *nervus tibialis* - Stollerova aferentníneurostimulace (*SANS*) využívá dobrou přístupnost tibiálního nervu. Stimulace je aferentně projikována do žádoucích míšních segmentů S2-S4. Technicky je využívána jehlová elektroda do oblasti proximálně od vnitřního kotníku. Aplikace *SANS* je prováděna jednou až dvakrát týdně na 30 minut po dobu 6-12 týdnů. Autor metody popisuje efekt léčby v 89 %. Jiní autoři popisují účinnost *SANS* v 67-81 % (35).

Nejstarší metodou neuromodulace v léčbě OAB je elektrostimulace transvaginální či transrektální. Byla popsána v roce 1975. Používány jsou impulsy o vyšších proudcích až 100 mA a vyšších frekvencích až 25Hz. Efekt léčby je 68-83 % (50)

Nejinvazivnější metodou je elektrostimulace nervů v oblasti sakrálních faramin v oblasti S3. Poprvé byla metoda popsána v roce 1989.

V současné době je nejužívanějším komerčně dodávaným systémem zařízení InterStim®. Tato léčba zahrnuje iniciálně perkutánní zavedení testovací elektrody ke zhodnocení integrity periferních nervů, identifikuje optimální místo zavedení elektrody a zajistí testovací stimulaci. Celkově překoná iniciální vyšetření 50-70 % pacientů. Chirurgický výkon je spojen v 10-20 % s komplikacemi: krvácení, infekce, bolest v oblasti zavedeného generátoru, migrace vodiče. Po implantaci systému dochází k reoperacím až ve 30 % (50 - 53).

Efekt léčby je popisován v 70-75 %. V rozsáhlé multicentrické studii prováděné FDA byl efekt léčby kontrolován i tím, že po šesti měsících stimulace bylo zařízení vypnuto. Epizody inkontinence se velmi rychle vrátily ke stavu před implantací stimulatoru.

Zařízení Bion® o velikosti 2,8 x 0,3 cm je v současné době považováno za alternativu sakrální stimulace. Jedná se o mikrostimulační přístroj, který po zavedení stimuluje pudendální nerv. Výsledky jsou popisovány prakticky totožné se sakrální stimulací, výhodou je nižší počet perioperačních a pooperačních komplikací (51 - 53).

1.5.3 Chirurgická léčba OAB

Chirurgická léčba OAB je zvažována po vyčerpání všech ostatních konzervativních způsobů léčby. Přístupujeme k ní u pacientů s malými a vysokotlakými měchýři.

V minulosti užívané chirurgické intervence jako denervace močového měchýře, transekce močového měchýře, endoskopická aplikace fenolu a hydrostatická distenze nepřinášely dobré výsledky.

V léčbě refrakterní OAB jsou užívány dva základní chirurgické postupy: autoaugmentace a augmentace močového měchýře.

Autoaugmentace močového měchýře (parciální myektomie) je metodou, která snižuje detruzorový tlak snesením svaloviny detruzoru z oblasti fundu močového měchýře. Sliznice

zůstává intaktní. Tím je artificiálně vytvořen pseudodivertikl, který je zodpovědný za pokles detruzorového tlaku.

Výkon je prováděn extraabdominálně.

Výsledky hodnocené jako špatné (zhoršení inkontinence, zhoršení hydronefrózy jsou popisovány ve 30 % případů.

Augmentační cystoplastika

Princip augmentační cystoplastiky spočívá v použití střevního segmentu k zajištění zvýšení kapacity a snížení detruzorového tlaku v mořovém měchýři. Nejčastěji je k augmentační cystoplastice používán segment ileální, ileocekální, sigmoideální. Méně časté je použití části žaludku.

Dobré výsledky jsou popisovány v rozmezí 58-88 %. Z pacientů s enterocystoplastikou vyžaduje intermitentní katetrizaci 10 % z nich (54).

2 KLINICKÁ STUDIE

2.1 Odůvodnění klinické studie

Hyperaktivní močový měchýř (OAB) je definován Mezinárodní společností pro kontinenci jako nucení na močení, které je často doprovázeno frekvencí močení a nykturií s urgentní inkontinencí moči nebo bez ní. OAB postihuje více než 10 % celosvětové populace a opakovaně je spojován s negativním dopadem na kvalitu života (2,3,5). Po úpravě chování možným přidáním cvičení pánevního dna zůstávají léčbou první volby pro OAB antimuskarinika. Navzdory příznivé míře úspěšnosti snížení parametrů OAB pomocí antimuskarinik nebude značná část pacientů kandidáty na dlouhodobou antimuskarinickou léčbu z důvodu její nedostatečné účinnosti, ztráty účinnosti, nesnášenlivosti vedlejších účinků nebo kontraindikací k léčbě - zahájení antimuskarinové terapie. Přejít z jednoho antimuskarinika na druhé u neúspěšně léčených pacientů se zbývajících příznaky OAB by mohl vést ke zlepšení jejich onemocnění (55,56).

U solifenacinu, kompetitivního antagonisty muskarinových receptorů podávaného jednou denně (schválen v USA a Evropě v roce 2005) bylo zjištěno, že zlepšuje symptomy OAB, včetně inkontinence, urgencye a frekvence, s nízkým výskytem nežádoucích účinků omezujících léčbu (AE) (32,33).

Tato studie (VEST – VEsicare switch STudy) byla navržena tak, aby zhodnotila účinky solifenacinu na HRQL, účinnost a snášenlivost u pacientů s reziduálními symptomy OAB po léčbě jinými antimuskariniky.

Studie byla registrovaná pod číslem NCT02087098; autor této disertační práce byl hlavním investigátorem.

3 CÍLE STUDIE

Cílem této studie je zhodnotit účinek solifenacinu u českých pacientů mužského a ženského pohlaví s příznaky OAB neúspěšně léčených předchozí antimuskarinovou léčbou.

3.1 Primární cíle

- Změna z počátečního stavu k návštěvě 2, 3, 4 a 5.
- Zhodnotit účinek solifenacinu na kvalitu života pacientů dříve léčených antimuskariniky – měřeno percepcí spokojenosti s léčbou (TS-VAS).
- Zhodnotit účinek solifenacinu na kvalitu života pacientů dříve léčených antimuskariniky – Over Active Bladder-q Short Form (OAB-q SF).
- Zhodnotit účinek solifenacinu na kvalitu života pacientů dříve léčených antimuskariniky – EQ-5D-5L.

3.1.1 Sekundární cíle

- Změna z výchozího stavu k měsíci 1, 3, 6 a 12.
- Změny v QoL podle pohlaví.
- Změny symptomů OAB (frekvence/24 h, epizody urgency/24 h, epizody UUI/24 h, epizody nykturie/24 h).
- Adherence terapie.
- Bezpečnost.
- Změny v QoL podle předchozí antimuskarinové léčby (skupiny: propiverin, oxybutynin, trospium, tolterodin, darifenacin, fesoterodin) hodnoceno:
 - skóre TS-VAS;
 - skóre OAB-q SF;
 - EQ-5D-5L.

- Změny v QoL podle pohlaví hodnoceno:
 - skóre TS-VAS;
 - skóre OAB-q SF;
 - EQ-5D-5L.

Změna z výchozího stavu do stavu po měsíci 1, 3, 6 a 12

- U příznaků OAB hodnocených mikčným deníkem:
 - v průměrném počtu urgencí za 24 hodin;
 - v průměrném počtu mikcí za 24 hodin;
 - v průměrném počtu epizod nykturie za 24 hodin;
 - průměrný počet epizod urgentní inkontinence (UUI) za týden.

3.2 Bezpečnostní proměnné

Nežádoucí reakce na lék

3.3 Další proměnné

Charakteristika pacienta

4 METODIKA VÝZKUMU

Design studie

Jednalo se o multicentrickou, prospektivní neintervenční studii pacientů (NIS), kteří byli léčeni solifenacinem jako součást standardní péče. Zápis do této studie byl uzavřen poté, co 2000 pacientů úspěšně dokončilo léčbu solifenacinem. Rozhodnutí léčit pacienta solifenacinem učinil ošetřující lékař před zařazením do této NIS. Vhodnost pacienta pro léčbu přípravkem solifenacin nebyla ovlivněna jeho rozhodnutím zúčastnit se studie.

Všichni pacienti byli léčeni podle standardní péče.

Doba trvání účasti každého pacienta byla odhadnuta na přibližně 12 měsíců po zahájení léčby solifenacin. Návštěva 1 sestávala z fyzikálního vyšetření, anamnézy (konkrétně zaměřené na antimuskarinovou léčbu), laboratoří (včetně nejnovějšího PSA), patientských dotazníků (OAB-q SF, EQ-5D-5L a VAS), postmikčního rezidua a uroflowmetrie. Po standardním hodnocení zkoušející rozhodl o strategii léčby. Podle platné místní legislativy nebylo v rámci neintervenční studie potřeba podepisovat informovaný souhlas. Pacientovi byl poskytnut předpis na solifenacin a mikční deník. Pacient byl instruován, aby dokončil deník tři po sobě jdoucí dny před zahájením léčby přípravkem solifenacin.

Po 1, 3, 6 a 12 měsících léčby solifenacinem byl pacient požádán, aby vyplnil mikční deník tři po sobě jdoucí dny před svou návštěvou. Pacient byl instruován, aby vrátil vyplněné mikční deníky z močového měchýře a dostavil se na návštěvu 2 a 3 za 6 a 12 měsíců po zahájení terapie solifenacin. Jakékoliv změny souběžné medikace nebo výskyt nežádoucích účinků byly zaznamenány a byly shromážděny deníky pacientů, OAB-q SF, TS-VAS a EQ-5D-5L (57,58)

Vzhledem k typu studie – neintervenční studie (NIS), byla dodržována běžná klinická péče a sledování pacienta.

Odůvodnění návrhu designu studie

Vzhledem k tomu, že se jednalo se o neintervenční studii (NIS), bylo rozhodnutí, zda léčit přípravkem Solifenacin, učiněno mimo protokol. Jak je uvedeno ve směrnici ES 2001/20/ES (Evropský parlament, 2001), nebyly v NIS aplikovány žádné další diagnostické nebo monitorovací postupy kromě těch, které jsou prováděny v současné praxi. Článek 9A objasňuje, že rozhovory a dotazníky lze považovat za běžnou klinickou praxi (Evropská komise, 2008).

Protokol navrhoval minimální plánované sledování (podle standardu péče) s nízko zátěžovými dotazníky nezbytnými pro splnění cílů studie (59,60).

4.1 Nastavení návštěv a jednotlivých úkonů

Tabulka 1: Nastavení návštěv a jednotlivých úkonů

Číslo návštěvy	1	2	3	4	5
Studijní návštěva					
Studijní dny	D1	1. měsíc (den 43)	3. měsíc (den 85)	6. měsíc	12. měsíc
Navštivte okna		+/- 3 týdny	+/- 3 týdny	+/- 3 týdny	+/- 3 týdny
Zahrnutí/Vyloučení	X				
Demografie	X				
Zdravotní historie	X				
Vyšetření	X	X	X	X	X
Předchozí a souběžná léčba OAB	X				
Důvod přerušení léčby OAB	X				
Post voiding Residual (PVR)	X		X	X	X
Uroflometrie (Qmax)	X		X	X	X
Laboratorní analýza: Prostatický specifický antigen	X				X
3denní mikční deník močového měchýře	X	X	X	X	X
Hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou (TS-VAS) a hyperaktivní močový měchýř-q krátká forma (OAB-q SF), EQ-5D-5L	X	X	X	X	X
Dávkování léčby	X	X	X	X	X
Nežádoucí příhody	X	X	X	X	X

Zdroj: vlastní výzkum

Anamnéza zahrnovala relevantní minulé a současné stavy.

Subjekt podstoupil fyzikální vyšetření v souladu se standardní klinickou praxí.

Třídenní mikční deníky močového měchýře zaznamenávaly datum a čas každé události s močením, epizody inkontinence. Deníky byly vydávány při návštěvě 1 a pacient byl požádán o vyplnění deníku před zahájením léčby.

Subjekty vyplnily následující dotazníky:

- TS-VAS;
- OAB-q SF.

Při všech kontaktech (návštěva a/nebo telefonní kontakt) se sledovaným pacientem během studie personál centra sledoval nežádoucí účinky. Čas, během kterého centrum sledovalo pacienta, záviselo na běžné klinické praxi ve studijním centru. Pacienti byli požádáni, aby hlásili všechny nežádoucí příhody do studijního centra.

4.2 Subjekty klinického hodnocení - pacienti

4.2.1 Kritéria pro zařazení

Pacient musel splnit všechna následující kritéria:

- 1) Muž, žena > 18 let;
- 2) Pacient ochotný a schopný vyplnit dotazníky;
- 3) Diagnóza OAB;
- 4) Předchozí neúspěšná léčba OAB (antimuskarinová léčba po dobu alespoň 1 měsíce) před méně než 4 týdny definovaná:
 - a) počtem mikcí > 8/24 hod
nebo
 - b) poklesem UUI nebo epizod inkontinence / 24 h méně než 50 %
nebo
 - c) poklesem naléhavých epizod / 24 h méně než 50 %
nebo

- d) poklesem počtu mikcí / 24 h méně než 20 %
nebo
 - e) nesnášenlivostí stujního léku;
- 5) Způsobilost pro zahájení léčby přípravkem solifenacin 5 nebo 10 mg podle SmPC.

4.2.2 Vylučovací kritéria

Pacient byl ze studie vyloučen, pokud bylo splněno jedno z následujících kritérií:

- 1) Stresová inkontinence v anamnéze;
- 2) Aktivní infekce močových cest (potvrzená pozitivním rozbořem moči). Příznaky naznačující závažný BOO definovaný jako $Q_{max} < 10 \text{ ml/s}$ a/nebo $PVR > 150 \text{ ml}$;
- 3) Anamnéza těžkého BOO, která podle názoru zkoušejícího vylučuje účast ve studii;
- 4) Anamnéza známé přecitlivělosti na solifenacin sukcinát, oxybutynin hydrochlorid, jiná anticholinergika nebo laktózu, na kteroukoli složku lékové formy nebo jakákoli jiná alergie, která podle názoru zkoušejícího kontraindikuje jejich účast;
- 5) Nekomrolovaný diabetes mellitus;
- 6) Jakékoli klinicky významné abnormality po kontrole fyzikálního vyšetření zkoušejícím, které podle názoru zkoušejícího kontraindikují jejich účast;
- 7) Anamnéza zneužívání drog a/nebo alkoholu v době zápisu;
- 8) Akutní retence moči v anamnéze, těžká gastrointestinální obstrukce (včetně paralytického ileu nebo střevní atonie nebo toxického megakolonu nebo těžké ulcerózní kolitidy), myasthenia gravis, nekomrolovaný úzký glaukom nebo přední komora polykací nebo považovány za rizikové pro tyto stavy;
- 9) Podstupující pravidelnou hemodialýzu nebo trpící těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou poruchou funkce jater a kteří jsou léčeni silným inhibitorem CYP3A4;
- 10) Předchozí léčba solifenacinem;
- 11) Anamnéza urogenitálních nádorů, která podle názoru zkoušejícího vylučuje jejich účast ve studii;
- 12) Pravděpodobná účast na další studii během studijního období 12 měsíců od vstupu do studie.

4.2.3 Kritéria předčasného ukončení

Rozhodnutí pacientů nebo lékaře kdykoli.

4.3 Proměnné

4.3.1 Dávkování a podávání studovaných léků a jiných léků

4.3.1.1 Dávka/Dávkový režim a doba podávání

Solifenacin byl předepsán zkoušejícím v souladu se SmPC. Obě tablety solifenacin 5 mg nebo 10 mg mohou být předepsány podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli ve studii po dobu přibližně 12 měsíců.

4.3.1.2 Předchozí a souběžná léčba (léky a terapie)

Předchozí medikace se týká všech léků a terapií použitých před první léčebnou návštěvou.

Souběžná medikace se týká všech léků a terapií používaných během pozorovacího období.

Všechny předchozí terapie (lékové i nelékové) pro léčbu OAB (z hlediska primární diagnózy) budou zaznamenány při Screeningové návštěvě.

Vzhledem k tomu, že se jedná o NIS, neexistují žádná omezení pro použití jakékoli předchozí nebo souběžné medikace, doporučuje se však dodržovat doporučení dle SmPC.

4.3.2 Primární proměnné

Změna ze základní linie pro návštěvu 2, 3, 4 a 5

- změna skóre dotazníku Over Active Bladder Short Form (OAB-q SF).
- změna patientského hodnocení spokojenosti s léčbou (TS-VAS).
- změna skóre systému EuroQol Group (EQ-5D-5L).

4.3.3 Sekundární proměnné

Změna z výchozího stavu vůči měsíci 1, 3, 6 a 12

- v QoL podle předchozí antimuskarinové léčby (skupiny: propiverin, oxybutynin, trospium, tolterodin, darifenacin, fesoterodin) hodnoceno:
 - skóre TS-VAS.
 - skóre OAB-q SF.
 - EQ-5D-5L.
- v QoL podle pohlaví hodnoceno:
 - skóre TS-VAS.
 - skóre OAB-q SF.
 - EQ-5D-5L.

Změna z výchozího stavu vůči měsíci 1, 3, 6 a 12

- U příznaků OAB hodnocených mikčním deníkem:
 - v průměrném počtu naléhavých epizod za 24 hodin;
 - v průměrném počtu mikcí za 24 hodin;
 - v průměrném počtu epizod nykturie za 24 hodin;
 - průměrný počet epizod urgentní inkontinence (UUI) za týden.

4.3.4 Bezpečnostní proměnné

- nežádoucí reakce léku.

4.3.5 Další proměnné

Demografie a základní charakteristiky:

- Při screeningové návštěvě byl zaznamenán rok narození.

Anamnéza pacienta:

- Při screeningové návštěvě byly zaznamenány příslušná minulá i současná onemocnění.

Diagnóza a trvání onemocnění:

- Všichni pacienti museli mít zdokumentovanou diagnózu OAB.

4.3.6 Hodnocení účinnosti

Postmikční reziduum

Postmikční reziduální objem byl hodnocen při návštěvě 1 a poté znovu při návštěvě 3, 4, 5 (pouze pokud to bylo podle obvyklé klinické praxe).

Uroflowmetrie

Uroflowmetrie je diagnostický test, který měří rychlost průtoku moči. Jde o neinvazivní test, při kterém pacient močí do kuželovitého kalíšku a přístroj zaznamenává vzor močení. Uroflowmetrie měří moč vyprázdňenou za jednotku času (ml/sc). ICS standardizoval určitá objektivní měření, která mají být zaznamenávána během měření uroflow. Patří mezi ně průběh průtoku, objem vyprázdnění, maximální průtok (Q_{max}), doba vyprázdňování a doba do maximálního průtoku. Uroflowmetrie (pokud je standardní praxe) byla provedena při návštěvě 1 a návštěvě 3, 4, 5, pouze pokud to bylo v souladu s obvyklou klinickou praxí.

Mikční deník

Informace z deníků pacientů byly použity k vyhodnocení účinnosti Solifenacin (Solifenacin). Pacienti proto dostali úplné instrukce, jak deník vyplnit, a byli poučeni o důležitosti vyplňování deníků, aby poskytovaly přesné informace.

Časy močení, urgencye a inkontinence byly zaznamenány do deníku močového měchýře. Den v deníku začal, když pacient vstal, a končil následující den, kdy pacient vstal. Deníky byly vyplněny 3 dny před zahájením podávání solifenacin a 3 dny před návštěvou 2, 3, 4 a 5.

Pacient mohl být kontaktován, aby mu poskytl připomínky k zaznamenání údajů do deníku.

OABq-SF dotazník

OAB má významný vliv na hodnocení kvality života související se zdravím (HRQL) a faktory, které je ovlivňují, se mohou u jednotlivých pacientů lišit. To podtrhuje důležitost stanovení dopadu OAB na život pacienta. Krátká forma OAB-q byla odvozena z původního OAB-q, aby se snížila zátěž respondentů při zachování spolehlivosti a platnosti OAB-q. Původní OAB

dotazník obsahoval 8 symptomových obtěžujících položek a 25 HRQL položek, ty však byly zredukovány na 6 položek obtěžujících symptomů a 13 HRQL položek. Krátká forma OAB-q zachycuje celé spektrum obtěžujících symptomů OAB a dopadu na kvalitu života související se zdravím (HRQL) s dobrou spolehlivostí, validitou a schopností reagovat. Hodnocení byla provedena před zahájením léčby solifenacinem a při návštěvě 2, 3, 4 a 5 (příloha 2).

Hodnocení spokojenosti pacientů s léčbou (TS-VAS)

LUTS má významný vliv na hodnocení kvality života související se zdravím a faktory, které je ovlivňují, se mohou u jednotlivých pacientů lišit. To podtrhuje důležitost určování pacientových vjemů a dojmů. Pacienti absolvovali TS-VAS, aby zhodnotili svou spokojenost s léčbou. Hodnocení byla provedena před zahájením podávání Solifenacin (Solifenacin) a poté znovu při návštěvě 2, 3, 4 a 5 (příloha 3).

Skóre systému EuroQol Group (EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L se stále skládá ze 2 stránek – popisného systému EQ-5D-5L a vizuální analogové stupnice EQ (EQ VAS). Popisný systém se skládá z 5 entit (mobilita, péče o sebe, obvyklé aktivity, bolest/nepohodlí, úzkost/deprese). Každá entita má však 5 úrovní: žádné problémy, mírné problémy, střední problémy, vážné problémy a extrémní problémy. Respondent byl požádán, aby uvedl svůj zdravotní stav zaškrtnutím (nebo křížkem) v rámečku u nejvhodnějšího tvrzení v každém z 5 rozměrů před zahájením podání solifenacinu a poté znovu při návštěvě 2, 3, 4 a 5 (příloha 4).

4.4 Zdroje dat a měření

Standardní zdravotnická dokumentace každého zúčastněného pacienta – ambulantní záznamy, u hospitalizovaných chorobopisy

4.5 Velikost studie

Studie byla provedena v 60 centrech v České republice. Každé centrum spolupracovalo s 25-30 pacienty, aby bylo možné provést základní statistické vyhodnocení každého centra a získat obecnou reprezentativnost vzorku v rámci ČR.

Protože cílem studie bylo vyhodnotit změny v QoL pro každý typ předchozí antimuskarinové léčby, bylo nutné zajistit, aby každá skupina antimuskarinové léčby byla ve vzorku dobře zastoupena. Bylo nutné zajistit, aby ve vzorku byly přítomny i ty méně často používané skupiny antimuskarinové léčby, aby bylo možné provést statistické analýzy a výpočty i pro minoritní skupiny léčby. Struktura předchozí léčby odpovídá struktuře prodeje non-solifenacinových skupin antimuskarinové léčby (35 % Trosipium, 27 % Propiverin, 18 % Fesoterodin, 12 % Oxybutynin, 8 % Tolterodin).

Do studie bylo zařazeno 2000 pacientů.

Pacienti před zařazením souhlasili s tím, že budou dostávat léčbu přípravkem solifenacin, aby se kvalifikovali pro tuto NIS. Zařazení do studie neovlivnilo péči, kterou pacienti dostávali.

Pacienti, kteří si nepřáli účastnit se studie nebo byli pro ni nezpůsobilí, mohli být nadále léčeni přípravkem solifenacin jako součást standardní péče poskytované jejich ošetřujícím lékařem.

4.6 Transformace dat

Investigátoři vložili informace požadované protokolem do papírových formulářů (CRF). Nezjevné chyby nebo opomenutí vygenerovaly datový dotaz, který byl vrácen na místo vyšetřování k vyřešení.

Studie je ve své podstatě observační a všechny analýzy byly provedeny popisně. Nebylo použito žádné testování hypotéz.

Data byla shromážděna a shrnuta s ohledem na demografické a výchozí charakteristiky, použití blokátorů alfa receptorů, pozorování a měření bezpečnosti, pozorování a měření hlášená pacienty.

4.7 Statistické metody

Souhrnné statistiky zahrnují průměr, směrodatnou odchylku, medián, minimální a maximální hodnoty pro spojitě proměnné a frekvence a procenta pro kategorické proměnné.

V případě potřeby je zahrnuta grafická prezentace proměnných účinností.

Změny proměnných, které byly hodnoceny při různých návštěvách, byly analyzovány pomocí statistického testu vhodného pro distribuci.

Statistické testy a k nim připojené p-hodnoty jsou považovány za popisné a nikoli za testování hypotéz.

Byl použit statistický software: IBM SPSS, v. 20.0.

Všechny analýzy byly provedeny s použitím následujících populací.

Populace s úmyslem léčit (ITT)

Populace ITT zahrnuje všechny pacienty, kteří dokončili základní hodnocení a alespoň jedno hodnocení po výchozím stavu.

Populace podle protokolu

Populace „podle protokolu“ zahrnuje pacienty, kteří dokončili všechna hodnocení studie bez většího porušení protokolu.

Závažná porušení protokolu byla přezkoumána a identifikována pověřenou osobou. Tato data byla z konečné analýzy dat vyloučena.

Výsledky byly vyhodnoceny s využitím souhrnné a popisné statistiky.

Statisticky byla použita hladina významnosti $\alpha \leq 0,05$.

Výsledky byly hodnoceny jako signifikantní při $p \leq 0,05$.

4.7.1 Hlavní souhrnné výstupy

Číselné proměnné jsou popsány pomocí distribučních charakteristik: Valid n, Min, Mean, Medián, Max, Standardní odchylka (SD).

Kategoriální proměnné jsou popsány jako Počet případů (n) a relativní četnost (%).

4.7.2 Hlavní statistické metody

- Deskriptivní statistika;
- párové t-testy (2-stranné) byly použity pro hodnocení vývoje míry numerických proměnných v rámci studie;
- k hodnocení vlivu binomických proměnných (pohlaví pacienta) na numerické proměnné byly použity 2-výběrové (2-stranné) t-testy;
- RM ANOVA byly použity pro hodnocení jak vývojového, tak sociodemografického vlivu;
- chí-kvadrát testy byly provedeny pro kombinaci kategoriálních proměnných.

4.7.3 Chybějící hodnoty

Centra účastníci se studie byla smluvně zavázána, aby poskytla úplný soubor požadovaných údajů. Data byla pravidelně kontrolována na chybějící data a monitor zajistil jejich úplnost.

Nechybí žádné hodnoty kromě získaných od pacientů, kteří ze studie vypadli.

Popisná statistika vzorku byla provedena dle vstupních dat, kdy $n(V1)=2000$ pacientů a měření získané při první návštěvě.

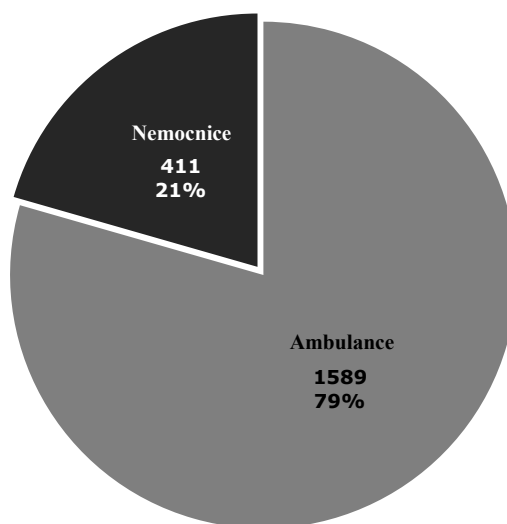
Analýzy předčasných odchodů a srovnávací analýza předčasných odchodů a pacientů, kteří úspěšně dokončili celou studii, byly provedeny na základě výchozích dat.

Analýza dat účinků léčby byla provedena u všech pacientů, kteří úspěšně dokončili celou studii ($n(f)=1481$)

5 VÝSLEDKY

Studie se zúčastnilo 2000 pacientů ze 60 center po celé České republice (příloha 1).

1589 (79 %) pacientů bylo zařazeno do studie na ambulanci, 411 (21 %) pacientů bylo ošetřeno v nemocnici.



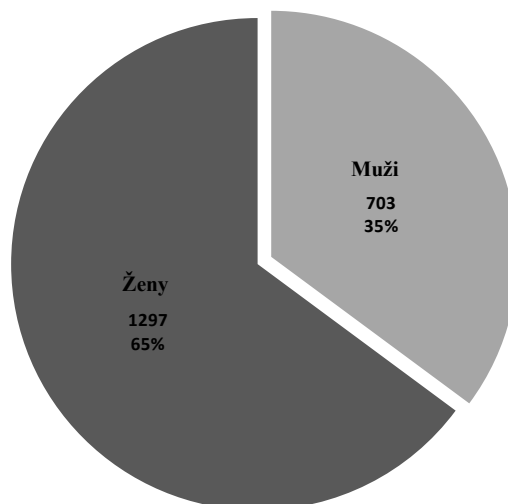
Graf 1: Počet pacientů dle typu pracoviště

Zdroj: vlastní výzkum

5.1 Pacienti

5.1.1 Pohlaví

Studie se zúčastnilo 703 mužů (35 %) a 1297 žen (65 %)



Graf 2: Pacienti podle pohlaví

Zdroj: vlastní výzkum

5.1.2 Věk

Pacienti ve studii byli ve věku 29 až 93 let (průměr 59,6).

Věk patientek byl významně vyšší než mužů ($p < 0,001$).

Tabulka 2: Pacienti dle pohlaví

		Pohlaví		
		Celkově	Muži	Ženy
Věk pacienta při 1. návštěvě	n	2000	703	1297
	Min	29	31	29
	Průměr	59,6	56,8	61,1
	Medián	60	56	62
	Max	93	91	93
	SD	11,10	11,27	10,70

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 3: Pacienti dle pohlaví a věku

Pacienti podle pohlaví a věku		Pohlaví					
		Celkově		Muži		Ženy	
		n	Relativní četnost (%)	n	Relativní četnost (%)	n	Relativní četnost (%)
Věková skupina	až 39	65	3,3	32	4,6	33	2,5
	40-49	310	15,5	157	22,3	153	11,8
	50-59	609	30,5	247	35,1	362	27,9
	60-69	636	31,8	167	23,8	469	36,2
	70-79	304	15,2	80	11,4	224	17,3
	80 a více	76	3,8	20	2,8	56	4,3
Věk pacienta při 1. návštěvě		59,6		56,8		61,1	

Zdroj: vlastní výzkum

5.1.3 Výška a hmotnost

Index tělesné hmotnosti (BMI) pacientů ve studii se pohybovalo od 18,4 do 45.

Hmotnost a výška se významně liší podle pohlaví pacienta ($p < 0,001$). BMI se podle pohlaví výrazně neliší.

Tabulka 4: Hmotnost a výška pacientů

Hmotnost a výška pacienta - základní charakteristiky						
	n	Min	Průměr	Medián	Max	SD
Hmotnost V1 v kg	2000	44	82,0	81	144	16,36
Výška V1 v m	2000	155	170,6	170	184	6,53
BMI V1	2000	18	28,3	27	46	6,06

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 5: Výchozí BMI dle pohlaví

Výchozí BMI u pacientů podle pohlaví	Pohlaví					
	Celkový		Muži		Ženy	
	n	Relativní četnost (%)	n	Relativní četnost (%)	n	Relativní četnost (%)
Podváha - BMI mezi 16 a 18,5	1	0,1	0	0,0	1	0,1
Normální váha - BMI mezi 18,5 a 25	697	34,9	223	31,7	474	36,5
Nadváha – BMI mezi 25 a 30	652	32,6	253	36,0	399	30,8
Obezita BMI 30 a více	650	32,5	227	32,3	423	32,6
BMI V1	28,3		28,2		28,3	

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 6: Výchozí BMI dle pohlaví

Pohlaví		Hmotnost V1 (základní hodnota)	Výška V1 (základní hodnota)	BMI V1 (základní hodnota)
Muži	n	703	703	703
	Průměr	88,31	177,17	28,2396
	SD	15 470	4,307	5,53683
Ženy	n	1297	1297	1297
	Průměr	78,51	166,97	28,3060
	SD	15,793	4,379	6,32641
Celkový	n	2000	2000	2000
	Průměr	81,96	170,55	28,2826
	SD	16,359	6,533	6,05929

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 7: Analýza rozptylu mezi výškou, věkem a hmotností

			Součet čtverců	df	Střední čtverec	F	Sig.
Hmotnost V1 (základní hodnota) * Pohlaví	Mezi skupinami	(Kombinovaný)	43728,481	1	43728,481	177 847	0,000
	V rámci skupin		491261,647	1998	245,877		
	Celkový		534990,128	1999			
Výška V1 (základní hodnota) * Pohlaví	Mezi skupinami	(Kombinovaný)	47452,839	1	47452,839	2503,505	0,000
	V rámci skupin		37871,220	1998	18,955		
	Celkový		85324,060	1999			
BMI V1 (základní hodnota) * Pohlaví	Mezi skupinami	(Kombinovaný)	2 011	1	2 011	0,055	815
	V rámci skupin		73391,282	1998	36,732		
	Celkový		73393,293	1999			

Zdroj: vlastní výzkum

Věk pacienta výrazně ovlivňuje jeho výšku: Neexistuje žádný významný vztah mezi věkem a hmotností a věkem a výškou.

Tabulka 8: vztah mezi věkem, výškou a hmotností

Věková skupina		Hmotnost V1 (základní hodnota)	Výška V1 (základní čára)	BMI V1 (základní hodnota)
až 39	n	65	65	65
	Průměr	79,83	172,60	26,8941
	SD	16 099	6,041	5,88406
40-49	n	310	310	310
	Průměr	83,23	172,04	28,2807
	SD	16,655	6,744	6,12424
50-59	n	609	609	609
	Průměr	81,76	171,28	27,9353
	SD	16 840	6,367	6,01740
60-69	n	636	636	636
	Průměr	81,60	169,65	28,4699
	SD	15,386	6,341	5,90241
70-79	n	304	304	304
	Průměr	81,89	169,38	28,6373
	SD	17,323	6,579	6,37219
80 a více	n	76	76	76
	Průměr	83,38	169,21	29,2755
	SD	15,475	6,620	6,12415
Celkový	n	2000	2000	2000
	Průměr	81,96	170,55	28,2826
	SD	16,359	6,533	6,05929

Zdroj: vlastní výzkum

5.1.4 Příznaky a diagnostika OAB

Trvání příznaků OAB se pohybuje od 1 do 141 měsíců (průměrně ve 25 měsících, tedy mírně přes 2 roky).

Tabulka 9: Doba trvání symptomů OAB

		Pohlaví		
		Celkově	muži	ženy
Trvání příznaků OAB (m)	n	2000	703	1297
	Min	1	2	1
	Průměr	25,0	24,8	25,1
	Medián	18	20	17
	Max	141	113	141
	SD	24,44	23,39	25,00
Doba trvání diagnózy OAB (m)	n	2000	703	1297
	Min	1	1	1
	Průměr	24,2	23,9	24,3
	Medián	17	19	16
	Max	140	112	140
	SD	24,35	23,28	24,91

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 10: Metoda diagnostiky OAB

Způsob diagnostiky OAB	n	Relativní četnost (%)
Symptomaticky	1495	74,8
Urodynamicky	101	5,1
Oba	404	20,2
Celkem	2000	100,0

Zdroj: vlastní výzkum

5.1.5 Předchozí léčba OAB

741 pacientů (37 %) přešlo z trospia, 369 (18,5 %) pacientů přešlo z fesoterodinu, 247 pacientů (12,4 %) z tolterodinu, 246 (12,3 %) z propiverinu, 25 (1,3 %) z darifenacinu. Zbýlých 372 pacientů (18,6 %) přešlo z jiných léků.

Tabulka 11: Předchozí léčba OAB

Pacienti po předchozí léčbě OAB	n	%
Trospium	741	37,1
Fesoterodin	369	18,5
Propiverin	246	12,3
Tolterodin	247	12,4
Darifenacin	25	1,3
Jiný	372	18,6

Zdroj: vlastní výzkum

Pleny používá 197 pacientů (9,9 %).

Tabulka 12: Použití plen

Použití plen		n	Relativní četnost (%)
Pleny používají	Žádné plenky	1803	90,2
	Pleny	197	9,8

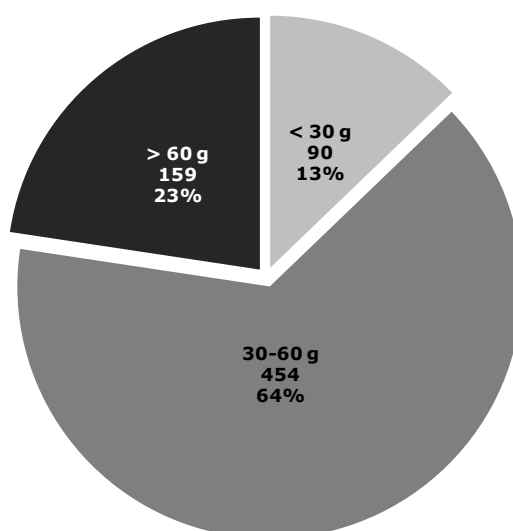
Zdroj: vlastní výzkum

5.1.6 Diagnostika a terapie BHP

Tabulka 13: Velikost prostaty

Pacienti podle velikosti prostaty	g	n	Relativní četnost (%)
Velikost prostaty	< 30 g	90	12,8
	30-60 g	454	64,6
	> 60 g	159	22,6
Pacienti ve studii a diagnózou BHP		n	Relativní četnost (%)
Diagnóza BHP	Ne	217	31,3
	Ano	477	68,7
Farmakoterapie BHP ano	Ne	198	41,5
	Ano	279	58,5

Zdroj: vlastní výzkum



Graf 3: Velikost prostaty v souboru pacientů

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 14: Farmakoterapie BHP v souboru pacientů

Pacienti s farmakoterapií BHP	(n=279)	%
Tamsulosin	188	67,4
Fototerapie	91	32,6
Finasterid	52	18,6
Alfuzosin	49	17,6
Doxazosin	44	15,8
Terazosin	3	1,1
Jiný	16	5,7

Zdroj: vlastní výzkum

5.2 Deskriptivní data

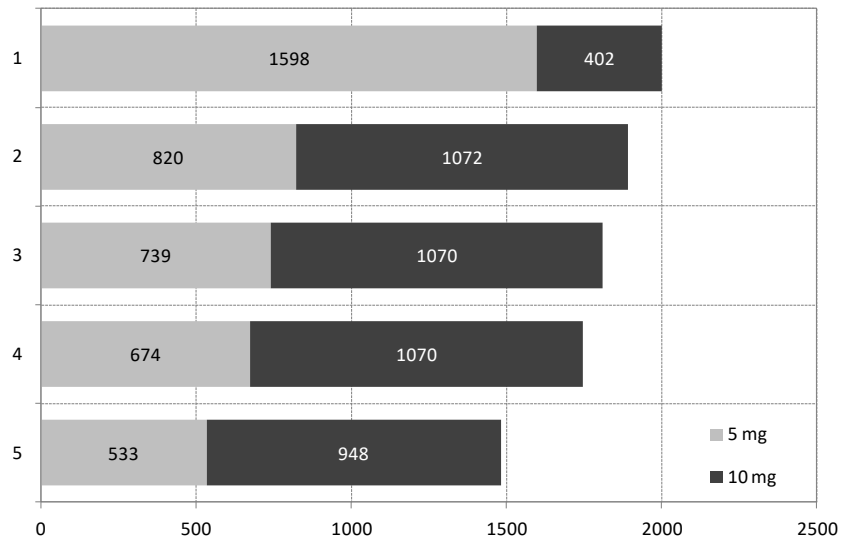
5.2.1 Dávka

Tabulka 15: Dávka solifenacinu při jednotlivých návštěvách

Dávka	5 mg		10 mg	
	n	%	n	%
Dávka V1 (základní hodnota)	1598	79,9	402	20,1
Dávka V2	820	43,3	1072	56,7
Dávka V3	739	40,7	1070	59,3
Dávka V4	674	38,5	1070	61,5
Dávka V5 (konečná)	533	35,9	948	64,1

Zdroj: vlastní výzkum

číslo návštěvy



počet pacientů (n)

Graf 4: Porovnání dávky solifenacinu při návštěvách

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 16: Změna dávkování

Změna dávkování	10 mg --> 5 mg		dávkování beze změny		5 mg --> 10 mg	
	n	%	n	%	n	%
Změna dávkování V2	0	0,0 %	1220	64,5 %	671	35,5 %
Změna dávkování V3	0	0,0 %	1805	100,0 %	0	0,0 %
Změna dávkování V4	0	0,0 %	1748	100,0 %	0	0,0 %
Změna dávkování V5 (konečná)	0	0,0 %	1481	100,0 %	0	0,0 %

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.2 Provedená vyšetření při jednotlivých návštěvách

Tabulka 17: Provedená vyšetření V1

Vyšetření při zahájení výzkumu	Pozitivní	%	Negativní	%	Žádné vyšetřování	%
Základní vyšetření V1	1374	68,7	607	30,4	19	1,0
Vyšetření břicha V1	1680	84,0	228	11,4	92	4,6
Vyšetření perinea V1	1674	83,7	178	8,9	148	7,4
Vyšetření konečníku V1	1091	54,6	699	35,0	210	10,5
Sakrálně-neurologické vyšetření V1	1599	80,0	170	8,5	231	11,6

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 18: Provedená vyšetření V2

Vyšetření V2	Pozitivní	%	Negativní	%	Žádné vyšetřování	%
Základní vyšetření V2	1237	65,4	556	29,4	99	5,2
Vyšetření břicha V2	1528	80,8	212	11,2	152	8,0
Vyšetření perinea V2	1502	79,4	166	8,8	224	11,8
Vyšetření konečníku V2	814	43,0	531	28,1	547	28,9
Sakrálně-neurologické vyšetření V2	1032	54,5	101	5,3	759	40,1

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 19: Provedená vyšetření V3

Vyšetření V3	Pozitivní	%	Negativní	%	Žádné vyšetřování	%
Základní vyšetření V3	1245	68,8	544	30,1	20	1,1
Vyšetření břicha V3	1282	70,9	186	10,3	341	18,9
Vyšetření perinea V3	1302	72,0	137	7,6	370	20,5
Vyšetření konečníku V3	547	30,2	342	18,9	920	50,9
Sakrálně-neurologické vyšetření V3	643	35,5	65	3,6	1101	60,9

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 20: Provedená vyšetření V4

Vyšetření V4	Pozitivní	%	Negativní	%	Žádné vyšetřování	%
Základní vyšetření 4	1198	68,7	527	30,2	19	1,1
Vyšetření břicha 4	1235	70,8	180	10,3	329	18,9
Vyšetření hráze 4	1255	72,0	132	7,6	357	20,5
Vyšetření konečníku 4	527	30,2	329	18,9	888	50,9
Sakrálně-neurologické vyšetření 4	620	35,6	63	3,6	1061	60,8

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 21: Provedená vyšetření V5

Vyšetření - závěrečná návštěva (V5)	Pozitivní	%	Negativní	%	Žádné vyšetřování	%
Základní vyšetření 5	953	64,3	512	34,6	16	1,1
Vyšetření břicha 5	1208	81,6	194	13,1	79	5,3
Vyšetření hráze 5	1250	84,4	160	10,8	71	4,8
Vyšetření konečníku 5	657	44,4	537	36,3	287	19,4
Sakrálně-neurologické vyšetření 5	920	62,1	107	7,2	454	30,7

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.3 Dotazník OAB

Tabulka 22: OAB Celkové skóre

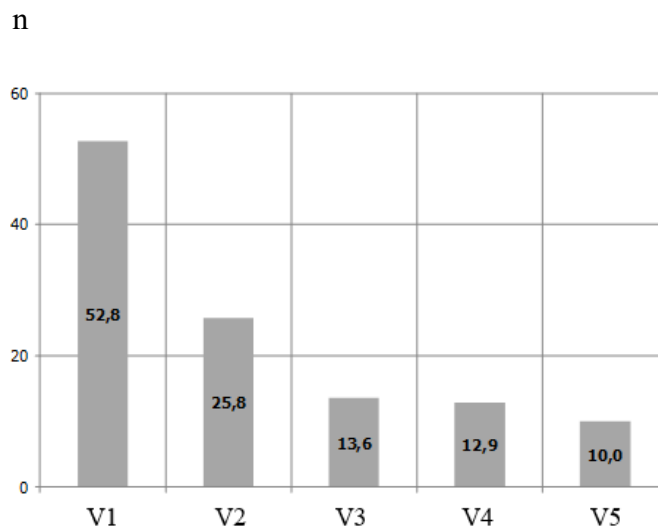
OAB Celkové skóre	n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Celkové skóre OAB V1 (základní hodnota)	2000	25,8	38,9	43,85	42,4	48,0	67,7	6,85
OAB Celkové skóre V2	1892	20,2	26,3	28,95	28,3	31,3	48,0	3,92
OAB Celkové skóre V3	1809	18,7	22,7	24,21	23,7	25,3	38,4	2,49
OAB Celkové skóre V4	1744	18,2	22,2	23,68	23,2	24,8	34,9	2,19
Celkové skóre OAB V5 (konečné)	1481	17,7	22,2	23,95	23,2	25,3	35,4	2,43

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 23: OAB závažnost symptomů

OAB Závažnost symptomů								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Závažnost symptomů OAB V1 (základní hodnota)	2000	22,5	45,0	52,78	52,5	60,0	85,0	10,34
OAB Závažnost symptomů V2	1892	2,5	20,0	25,75	25,0	32,5	60,0	9,15
Závažnost symptomů OAB V3	1809	0,0	10,0	13,63	12,5	17,5	40,0	6,31
OAB Závažnost symptomů V4	1744	0,0	4,2	12,85	8,5	16,9	40,1	9,11
Závažnost symptomů OAB V5 (konečná)	1481	0,0	4,9	10,03	9,8	14,7	39,2	6,41

Zdroj: vlastní výzkum



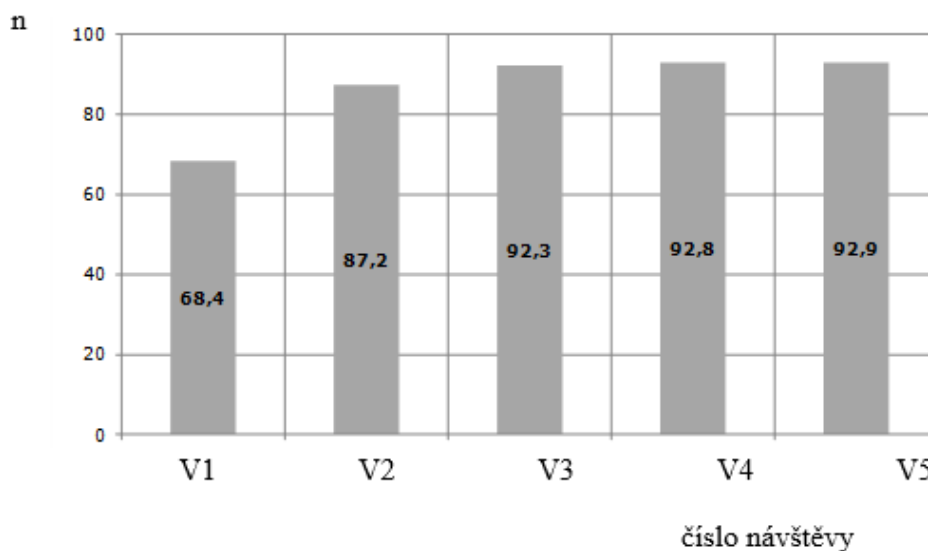
Graf 5: Změna závažnosti symptomů OAB

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 24: OAB zvládání symptomů

OAB Zvládání								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
OAB Zvládání V1 (základní hodnota)	2000	35,0	62,5	68,37	70,0	75,0	95,0	8,65
OAB Zvládání V2	1892	60,0	85,0	87,22	87,5	92,5	100,0	5,82
OAB Zvládání V3	1809	80,0	90,0	92,28	92,5	95,0	100,0	3,06
OAB Zvládání V4	1744	79,0	91,5	92,84	94,0	94,0	100,0	3,52
OAB Zvládání V5 (finální)	1481	77,0	92,0	92,92	94,5	94,5	100,0	3,48

Zdroj: vlastní výzkum



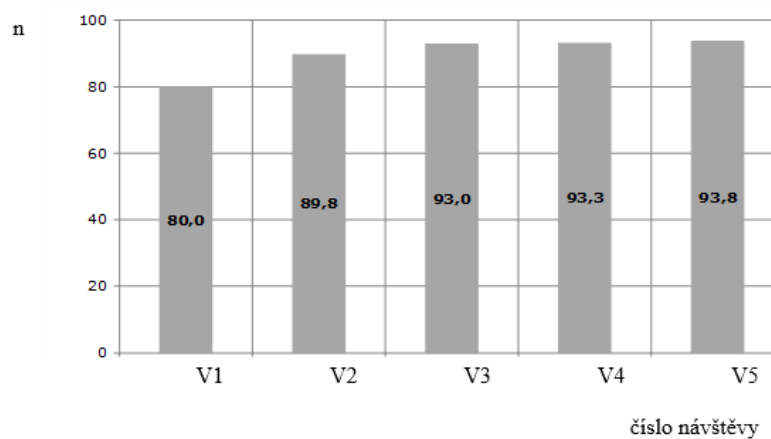
Zdroj: vlastní výzkum

Graf 6: Změna OAB zvládnání symptomů

Tabulka 25: OAB míra znepokojení se symptomy

Míra znepokojení OAB								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
OAB Starosti V1 (základní hodnota)	2000	48,6	77,1	79,97	82,9	85,7	94,3	7,28
OAB Míra znepokojení V2	1892	74,3	88,6	89,84	91,4	91,4	100,0	3,55
OAB Míra znepokojení V3	1809	74,3	91,4	93,03	94,3	97,1	100,0	4,09
OAB Míra znepokojení V4	1744	74,5	91,1	93,31	94,3	97,4	100,0	6,16
OAB Míra znepokojení V5 (finální)	1481	74,3	91,7	93,84	96,5	98,5	100,0	5,76

Zdroj: vlastní výzkum



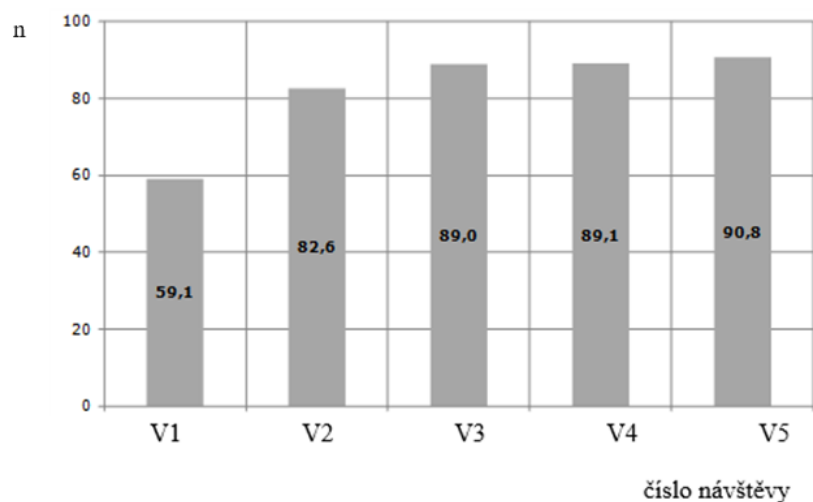
Zdroj: vlastní výzkum

Graf 7: OAB symptomy míra znepokojení (concern)

Tabulka 26: OAB symptomy spánku

Spánek OAB								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
OAB Spánek V1 (základní)	2000	20,0	52,0	59,09	60,0	64,0	88,0	9,63
OAB Spánek V2	1892	44,0	76,0	82,58	84,0	88,0	100,0	8,35
OAB Spánek V3	1809	56,0	84,0	88,97	92,0	92,0	100,0	6,65
OAB Spánek V4	1744	56,2	84,2	89,12	92,2	92,2	100,0	6,66
OAB Spánek V5 (finální)	1481	68,3	88,3	90,78	92,3	92,3	100,0	5,14

Zdroj: vlastní výzkum



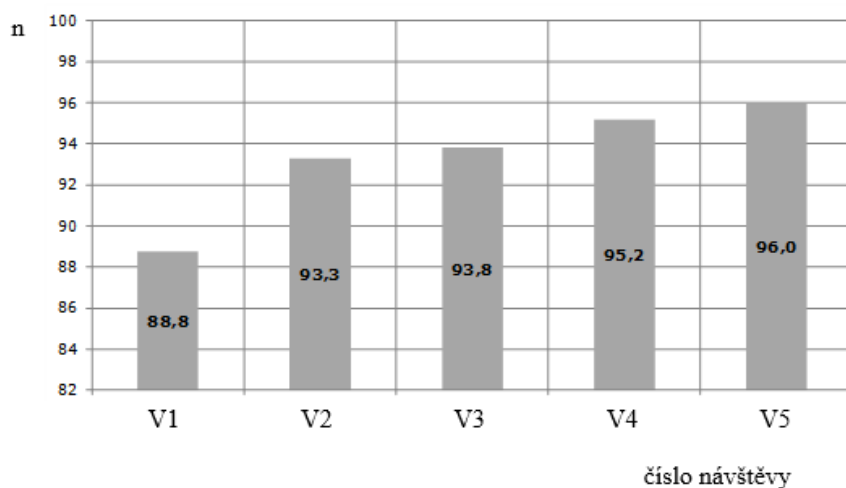
Graf 8: OAB symptomy spánek (sleep)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 27: OAB symptomy sociální

Sociální OAB								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
OAB Sociální V1 (základní)	2000	66,0	85,0	88,76	92,0	92,0	100,0	7,15
OAB Sociální V2	1892	68,0	88,0	93,30	96,0	100,0	100,0	6,59
OAB Sociální V3	1809	66,0	90,0	93,80	94,0	100,0	100,0	6,76
OAB Sociální V4	1744	76,0	92,0	95,17	96,0	100,0	100,0	4,35
OAB Sociální V5 (finální)	1481	80,0	96,0	95,97	96,0	100,0	100,0	3,63

Zdroj: vlastní výzkum



Graf 9: OAB symptomy sociální

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.4 Mikční deník

Tabulka 28: Počet mikcí – celkově 29

Celková mikce								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Celkový počet mikcí za den V1 (základní hodnota)	2000	11	14	15,1	15	16	20	1,44
Celkový počet mikcí za den V2	1892	6	9	9,3	9	10	12	,84
Celkový počet mikcí za den V3	1809	4	6	6,9	7	7	9	,79
Celkový počet mikcí za den V4	1744	4	6	6,1	6	7	9	,74
Celkový počet mikcí za den V5 (konečná)	1481	4	6	6,1	6	6	8	,57

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 29: Počet urgencí

Urgence za den								
	Platný n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Celkový počet urgencí za den V1 (výchozí hodnota)	2000	3	4	4,8	5	5	7	,66
Celkový počet urgencí za den V2	1892	1	3	3,1	3	4	5	,67
Celkový počet urgencí za den V3	1809	0	1	1,6	2	2	3	,52
Celkový počet urgencí za den V4	1744	0	1	1,6	2	2	3	,52
Celkový počet naléhavých případů za den V5 (konečný)	1481	0	1	1,6	2	2	3	,53

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 30: Počet inkontinencí

Inkontinence za den								
	Platný n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Celkový počet inkontinencí za den V1 (základní hodnota)	2000			,5			4	,79
Celkový počet inkontinencí za den V2	1892			,4			2	,37
Celkový počet inkontinencí za den V3	1809			,4			2	,37
Celkový počet inkontinencí za den V4	1744			,4			2	,37
Celkový počet inkontinencí za den V5 (konečný)	1481			,4			2	,26

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 31: Počet Nykturií

Nykturie								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Celková nykturie V1 (základní hodnota)	2000	1	2	2,8	3	3	5	,62
Celková nykturie V2	1892		1	1,4	1	2	3	,38
Celková nykturie V3	1809	0	1	,7	1	1	2	,33
Celková nykturie V4	1744	0	1	,9	1	1	1	,21
Celková nycturie V5 (finální)	1481	0	1	,9	1	1	1	,20

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.5 TS-VAS

Tabulka 32: Spokojenost s léčbou

Spokojenost s léčbou (TS-VAS)								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
TS-VAS V1 (základní)	2000	2,7	4,5	5,07	5,0	5,6	8,0	,84
TS-VAS V2	1892	4,5	6,6	7,23	7,2	7,9	10,0	,99
TS-VAS V3	1809	5,1	8,7	9,09	9,4	10,0	10,0	1,11
TS-VAS V4	1744	5,1	8,7	9,08	9,5	10,0	10,0	1,12
TS-VAS V5 (finální)	1481	7,6	9,0	9,45	9,7	10,0	10,0	,61

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.5.1 EQ-5D-5L

Tabulka 33: Celkové skóre EQ-5D-5L

EQ Celkové zdraví								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
EQ Celkové zdraví V1 (základní hodnota)	2000	30	55	62,3	62	69	92	10,19
EQ Celkové zdraví V2	1892	35	63	71,8	71	79	106	11,79
EQ Celkové zdraví V3	1809	36	65	74,1	74	81	109	12,17
EQ Celkové zdraví V4	1744	36	65	73,9	74	83	98	11,93
EQ Celkové zdraví V5 (finální)	1481	36	64	71,0	72	78	89	9,82

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 34: EQ-mobilita

EQ Mobilita					
	S chůzí nemám problémy	Mám menší problémy s chůzí	Mám středně těžké problémy s chůzí	Mám velké problémy s chůzí	Nemůžu chodit
EQ Mobility V1 (základní)	1476	524	0	0	0
EQ Mobility V2	1865	27	0	0	0
EQ Mobility V3	1790	18	0	0	0
EQ Mobility V4	1726	18	0	0	0
EQ Mobility V5 (finální verze)	1466	10	0	0	0

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 35: EQ-sebeobsluha

EQ sebeobsluha					
	Sama se bez problémů umývám nebo oblékám	Mám mírné problémy s mytím nebo oblékáním	Mám středně těžké problémy s mytím nebo oblékáním	Mám velké problémy s mytím nebo oblékáním	Nejsem schopen se sám umýt nebo obléknout
EQ Selfcare V1 (základní)	240	1750	10	0	0
EQ Selfcare V2	1841	51	0	0	0
EQ Selfcare V3	1770	29	0	0	0
EQ Selfcare V4	1730	14	0	0	0
EQ Selfcare V5 (finální)	1467	14	0	0	0

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 36: EQ-běžné aktivity

EQ Běžné aktivity					
	Nemám problém y se svými běžnými činnostm i	Mám mírné problémy při vykonává ní svých běžných činností	Mám středně těžké problémy při vykonává ní svých obvyklých činností	Mám vážné problémy při vykonává ní svých běžných činností	Nejsem schopen vykonávat své obvykl é činnosti
EQ Obvyklé aktivity V1 (základní)	1	1475	524	0	0
EQ Obvyklé aktivity V2	1369	510	13	0	0
EQ Obvyklé aktivity V3	1565	244	0	0	0
EQ Obvyklé činnosti V4	1696	48	0	0	0
EQ Obvyklé aktivity V5 (finální)	1474	7	0	0	0

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 37: EQ bolest nebo dyskomfort

EQ Bolest/ DYSKOMFORT					
	Nemám žádné bolesti ani nepohodlí	Mám mírnou bolest nebo nepohodlí	Mám střední bolest nebo nepohodlí	Mám silné bolesti nebo nepohodlí	Mám extrémní bolesti nebo nepohodlí
EQ Bolest/ dyskomfort V1 (základní hodnota)	240	1750	10	0	0
EQ Bolest/ dyskomfort V2	1843	49	0	0	0
EQ Bolest/ dyskomfort V3	1806	3	0	0	0
EQ Bolest/ dyskomfort V4	1743	1	0	0	0
EQ Bolest/ dyskomfort V5 (finální)	1479	2	0	0	0

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 38: EQ úzkost nebo deprese

EQ Úzkost/Deprese					
	Nejsem úzkostný ani depresivní	Jsem mírně úzkostný nebo depresivní	Jsem středně úzkostný nebo depresivní	Jsem silně úzkostný nebo depresivní	Jsem extrémně úzkostný nebo depresivní
EQ Úzkost/Deprese V1 (základní hodnota)	0	1	1475	524	0
EQ Úzkost/Deprese V2	28	1336	514	14	0
EQ Úzkost/Deprese V3	661	895	253	0	0
EQ Úzkost/Deprese V4	1120	566	58	0	0
EQ Úzkost/Deprese V5 (finální)	1221	255	5	0	0

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.6 Postmikční reziduum

Tabulka 39: Postmikční reziduum

Postmikční reziduumi v rámci studie								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Po mikční reziduální V1 (základní hodnota)	2000	2	3	7,3	6	11	19	5,32
Po vyprazdňování reziduální V3	1809	2	2	6,4	4	9	19	5,05
Po vyprazdňování reziduální V4	1744	2	2	6,2	4	9	19	4,99
Po vyprazdňování zbytkový V5 (konečný)	1481	2	3	5,8	5	8	20	4,29

Zdroj: vlastní výzkum

5.2.7 Q max

Tabulka 40: Maximální průtok

Uroflowmetrie během studie								
	Platí n	Min	Dolní Q	Průměr	Medián	Horní Q	Max	SD
Uroflowmetrie (Qmax) V1 (základní hodnota)	2000	4	11	19,1	20	26	43	8,96
Uroflowmetrie (Qmax) V3	1809	4	14	22,6	24	30	48	9,27
Uroflowmetrie (Qmax)V4	1744	5	15	23,1	24	30	48	9,16
Uroflowmetrie (Qmax) V5 (finální)	1481	3	19	23,6	25	30	47	8,71

Zdroj: vlastní výzkum

5.3 Výstupní data

Do studie bylo zařazeno 2000 pacientů, kteří splnili kritéria k zařazení a zároveň nebylo zaznamenáno žádné vylučující kritérium. Všech 2000 prošlo 1. návštěvou. 519/2000 (tj. 26% míra předčasného ukončení) ze studie vypadlo během jednoho roku. 370/519 (71,3 %) z nich uvedlo, že studii opustilo z vlastní vůle, a oznámili tento nedostatek vůle ve studii pokračovat zkoušejícímu, zbývajících 149 se nezúčastnilo následující návštěvy bez jakéhokoliv vysvětlení zkoušejícímu.

Tabulka 41: Ukončení studie

Studie ukončena podle plánu	n	Relativní četnost (%)
Studie ukončena podle plánu	Ano	1481 74,1
	Ne	519 25,9

Zdroj: vlastní výzkum

108/519 (20,8 %) pacientů odpadlo do 2. návštěvy, 83/519 (16 %) pacientů odpadlo mezi 2. a 3. návštěvou, 65/519 (12,5) pacientů mezi 3. a 4. návštěvou. Při 4. návštěvě oznámilo 249/519 (48 %) pacientů nedostatek vůle dokončit jednoroční sledování. Dalších 14/519 (2,7 %) pacientů se poslední návštěvy nezúčastnilo.

Tabulka 42: Přerušeni terapie během studie

Přerušeni terapie během studie	Terapie klesla		Terapie pokračuje		Terapie ukončena	
	n	%	n	%	(n=2000)	%
	V2	108	5,4	1892	94,6	108
V3	83	4,4	1809	95,6	191	9,6
V4	65	3,6	1744	96,4	256	12,8
V5	263	15,1	1481	84,9	519	26,0

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 43: Základní charakteristiky mezi pacienty, kteří vystoupili ze studie a úspěšně dokončili studii I

		Studie ukončena podle plánu			
		Ne		Ano	
		n	%	n	%
Typ kliniky	NEMOCNICE	103	19,8	308	20,8
	ambulance	416	80,2	1173	79,2
Pohlaví	muži	503	96,9	199	13,4
	ženy	16	3,1	1282	86,6
Věková skupina	až 39	20	3,9	45	3,0
	40-49	107	20,6	203	13,7
	50-59	165	31,8	444	30,0
	60-69	140	27,0	496	33,5
	70-79	72	13,9	232	15,7
	80 a více	15	2,9	61	4,1
BMI skupina V1 (základní hodnota)	Normální váha - BMI mezi 18,5 a 25	110	21,2	587	39,7
	Nadváha – BMI mezi 25 a 30	100	19,3	552	37,3
	Obezita BMI 30 a více	309	59,5	341	23,0
Způsob diagnostiky OAB	Symptomaticky	379	73,0	1116	75,4
	Urodynamicky	25	4,8	76	5,1
	Oba	115	22,2	289	19,5
Pleny používají	Ne	322	62,0	1481	100,0
	Ano	197	38,0	0	0,0
OAB trospium r/n	Ne	328	63,2	931	62,9
	Ano	191	36,8	550	37,1
OAB fesoterodin	Ne	430	82,9	1201	81,1
	Ano	89	17,1	280	18,9
OAB propiverin	Ne	460	88,6	1294	87,4
	Ano	59	11,4	187	12,6
OAB tolterodin	Ne	446	85,9	1307	88,3
	Ano	73	14,1	174	11,7
OAB darifenacin	Ne	511	98,5	1464	98,9
	Ano	8	1,5	17	1,1
Diagnóza BHP	Ne	105	29,3	112	33,3
	Ano	253	70,7	224	66,7
Diagnostika BHP	Ne	112	33,3	105	29,3
	Ano	224	66,7	253	70,7

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 44: Základní charakteristiky pacientů, kteří vystoupili ze studie a úspěšně dokončili studii II

Základní charakteristiky pacientů, kteří vystoupili ze studie a úspěšně dokončili studii II						
	Studie ukončena podle plánu					
	Ano			Ne		
	n	Průměr	SD	n	Průměr	SD
Trvání příznaků OAB (m)	1481	25,2	24,68	519	24,4	23,76
Doba trvání diagnózy OAB (m)	1481	24,4	24,58	519	23,6	23,68
Celkové skóre OAB V1 (základní hodnota)	1481	42,1	5,15	519	48,8	8,51
OAB Celkové skóre V2	1481	27,9	2,87	411	32,6	4,94
Závažnost symptomů OAB V1 (základní hodnota)	1481	50,6	8,74	519	59,2	11,79
OAB Závažnost symptomů V2	1481	23,8	7,59	411	32,9	10,58
OAB Zvládání V1 (základní hodnota)	1481	70,5	6,71	519	62,4	10,54
OAB Zvládání V2	1481	88,6	4,62	411	82,3	6,97
OAB Míra znepokojení V1 (základní hodnota)	1481	81,9	5,05	519	74,4	9,49
OAB Míra znepokojení V2	1481	90,4	3,23	411	88,0	4,03
OAB Spánek V1 (základní)	1481	61,2	7,88	519	53,1	11,46
OAB Spánek V2	1481	84,2	7,10	411	76,8	9,78
OAB Sociální V1 (základní)	1481	90,6	4,94	519	83,5	9,47
OAB Sociální V2	1481	96,2	3,63	411	95,0	3,49
Mikce V1 (základní hodnota)	1481	15,1	1,42	519	15,1	1,51
Mikce V2	1481	9,3	,84	411	9,3	,84
Celkové urgencye V1 (základní hodnota)	1481	4,8	,65	519	4,8	,70
Celkové urgencye V2	1481	3,1	,67	411	3,1	,67

Celková inkontinence V1 (základní hodnota)	1481	,4	,58	519	,8	1,17
Celkové inkontinence V2	1481	,4	,26	411	,6	,58
Celkový počet nykturií V1 (základní hodnota)	1481	2,8	,62	519	2,8	,63
Celkem nykturie V2	1481	1,4	,38	411	1,4	,39
Postmikční reziduum V1 (základní hodnota)	1481	5,7	4,28	519	11,9	5,29
Postmikční reziduum reziduální V3	1481	5,1	4,13	328	12,2	4,73
Uroflowmetrie (Qmax) V1 (základní hodnota)	1481	22,2	8,24	519	10,5	3,84
Uroflowmetrie (Qmax) V3	1481	24,7	8,71	328	13,1	4,39
Spokojenost s léčbou V1 (základní hodnota)	1481	5,3	,72	519	4,5	,92
Spokojenost s léčbou V2	1481	7,5	,82	411	6,4	1,12
Spokojenost s léčbou V3	1481	9,4	,61	328	7,5	1,40
EQ Celkové zdraví V1 (základní hodnota)	1481	60,0	8,40	519	68,9	11,87
EQ Celkové zdraví V2	1481	69,0	9,66	411	81,6	13,42

Zdroj: vlastní výzkum

Vzorce pohlaví, věku a BMI pacientů, kteří předčasně ukončili studium, se významně liší ve srovnání s pacienty, kteří dokončili studii podle plánu.

Bylo hlášeno 15 (0,75 %) nežádoucích účinků. 12 (80 %) z nich - sucho v ústech, 2 (13,3 %) hypertenze, 1 (6,7 %) bolest hlavy. Všechny byly mírnější závažnosti a žádný z nich nevedl k vyřazení ze studie.

Tabulka 45: Nežádoucí účinky léčby

Nepříznivý efekt	n
Nežádoucí účinek V1-->V2	1
Nežádoucí účinek V2-->V3	5
Nežádoucí účinek V3-->V4	2
Nežádoucí účinek V4-->V5	6

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 46: Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek (AE) - seznam							
	rok narození	pohlaví	hmotnost	výška	AE	režimu	odpadnutí
1	1951	F	71	170	bolest hlavy	mírný	Ne
2	1942	F	82	164	hypertenze	mírný	Ne
3	1954	M	100	175	hypertenze	mírný	Ne
4	1958	M	73	169	suchá ústa	mírný	Ne
5	1970	M	85	181	suchá ústa	mírný	Ne
6	1956	M	94	174	suchá ústa	mírný	Ne
7	1949	M	70	178	suchá ústa	mírný	Ne
8	1956	M	89	173	suchá ústa	mírný	Ne
9	1951	F	70	170	suchá ústa	mírný	Ne
10	1949	M	70	178	suchá ústa	mírný	Ne
11	1946	M	116	173	suchá ústa	mírný	Ne
12	1985	F	67	169	suchá ústa	mírný	Ne
13	1954	F	77	163	suchá ústa	mírný	Ne
14	1966	F	66	169	suchá ústa	mírný	Ne
15	1973	F	72	169	suchá ústa	mírný	Ne

Zdroj: vlastní výzkum

Během studie nezemřel žádný pacient. Žádný pacient nevedl nedostatečnou účinnost. Všichni předčasně ukončili studium na základě vlastní vůle a osobních důvodů bez obav o studium a terapii.

Tabulka 47: Souhrnný výchozí stav a konečné výsledky

Základní a konečné výsledky – PŘEHLED						
	Platí n	Min	Průměr	Medián	Max	SD
Věk pacienta při 1. návštěvě	n=2000	29	59,6	60	93	11,10
BMI V1	2000	18	28,3	27	46	6,06
Trvání příznaků OAB (měsíce)	2000	1	25,0	18	141	24,44
Doba trvání diagnózy OAB (měsíce)	2000	1	24,2	17	140	24,35
Doba diagnózy BHP (měsíce)	477	1	10,0	10	22	3,93
Celkové skóre OAB V1 (základní hodnota)	2000	26	43,8	42	68	6,85
Celkové skóre OAB V5 (konečné)	1481	18	23,9	23	35	2,43
Celkový počet mikcí za den V1 (základní hodnota)	2000	11	15,1	15	20	1,44
Celkový počet mikcí za den V5 (konečná)	1481	4	6,1	6	8	,57
TS-VAS V1 (základní)	2000	3	5,1	5	8	0,84
TS-VAS V5 (finální)	1481	8	9	10	10	0,61
EQ Celkové zdraví V1 (základní hodnota)	2000	30	62	62	92	10,19
EQ Celkové zdraví V5 (konečné)	1481	36	71	72	89	9,82
Po mikční reziduální V1 (základní hodnota)	2000	2	7	6	19	5,32
Po vyprazdňování zbytkový V5 (konečný)	1481	2	6	5	20	4,29
Uroflowmetrie (Qmax) V1 (základní hodnota)	2000	4	19	20	43	8,96
Uroflowmetrie (Qmax) V5 (finální)	1481	3	24	25	47	8,71

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 48: Pokračování léčby po ukončení studie

Po ukončení studie terapie pokračuje		nt	Relativní četnost (%)
Terapie pokračuje mimo studii	pokračuje	1150	57,5
	upustil	850	42,5

Zdroj: vlastní výzkum

5.4 Hlavní výsledky

Pro hodnocení a analýzu jsou použita data o pacientech, kteří dokončili studii podle plánu.

5.4.1 Změna skóre dotazníku Over Active Bladder (OAB-q)

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k signifikantnímu ($<0,001$) poklesu celkového skóre OAB. Úroveň celkového skóre OAB klesá po celou dobu studie.

Byly zjištěny signifikantní změny v jednotlivých vzorcích dotazníku OAB a individuální vliv léčby se zdá být podobný celkovému skóre OAB.

Tabulka 49: Celkové skóre OAB

Celkové skóre OAB	Ne	Průměr	SD
Celkové skóre OAB V1 (základní hodnota)	1481	42.1	5.15
OAB Celkové skóre V2	1481	27.9	2,87
OAB Celkové skóre V3	1481	23.5	1,69
OAB Celkové skóre V4	1481	23.8	2.26
Celkové skóre OAB V5 (konečné)	1481	23.9	2.43

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 50: Závažnost symptomů OAB

Závažnost symptomů OAB	n	Průměr	SD
Závažnost symptomů OAB V1 (základní hodnota)	1481	50,6	(8,74)
OAB Závažnost symptomů V2	1481	23,8	(7,59)
Závažnost symptomů OAB V3	1481	12,1	(5,09)
OAB Závažnost symptomů V4	1481	10,5	(6,67)
Závažnost symptomů OAB V5 (konečná)	1481	10,0	(6,41)

Zdroj: vlastní výzkum

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k signifikantnímu ($p<0,001$) zvýšení skóre zvládnání OAB. Úroveň skóre zvládnání OAB se významně zvyšuje až do V3, poté zůstává stabilní.

Tabulka 51: OAB Zvládání symptomů

OAB Zvládání	n	Průměr	SD
OAB Zvládání V1 (základní hodnota)	1481	70,5	(6,71)
OAB Zvládání V2	1481	88,6	(4,62)
OAB Zvládání V3	1481	92,5	(3,07)
OAB Zvládání V4	1481	92,7	(3,57)
OAB Zvládání V5 (finální)	1481	92,9	(3,48)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 52: OAB skóre míra znepokojení

Koncern OAB	n	Průměr	SD
OAB Míra znepokojení V1 (základní hodnota)	1481	81,9	(5,05)
OAB Míra znepokojení V2	1481	90,4	(3,23)
OAB Míra znepokojení V3	1481	93,2	(4,24)
OAB Míra znepokojení V4	1481	92,4	(6,09)
OAB Míra znepokojení V5 (finální)	1481	94,8	(5,76)

Zdroj: vlastní výzkum

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k významnému ($p < 0,001$) zvýšení skóre spánku OAB. Úroveň skóre spánku OAB se významně zvyšuje až do V2, poté zůstává prakticky stabilní.

Tabulka 53: OAB symptomy spánku

Spánek OAB	n	Průměr	SD
OAB Spánek V1 (základní)	1481	61,2	(7,88)
OAB Spánek V2	1481	84,2	(7,10)
OAB Spánek V3	1481	90,5	(5,16)
OAB Spánek V4	1481	90,7	(5,15)
OAB Spánek V5 (finální)	1481	90,8	(5,14)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 54: OAB symptomy sociální

Sociální OAB	n	Průměr	SD
OAB Sociální V1 (základní)	1481	90,2	(5,40)
OAB Sociální V2	1481	94,4	(3,06)
OAB Sociální V3	1481	96,5	(3,02)
OAB Sociální V4	1481	96,5	(3,02)
OAB Sociální V5 (finální)	1481	96,5	(3,02)

Zdroj: vlastní výzkum

5.4.2 Změna patientského hodnocení spokojenosti s léčbou (TS-VAS)

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k významnému ($p < 0,001$) nárůstu TS-VAS. Úroveň TS VAS se výrazně zvyšuje až do V3, poté zůstává prakticky stabilní.

Tabulka 55: Spokojenost s léčbou

TS-VAS	Průměr	SD
	Spokojenost s léčbou V1 (základní hodnota)	5,3
Spokojenost s léčbou V2	7,5	(0,82)
Spokojenost s léčbou V3	9,4	(0,61)
Spokojenost s léčbou V4	9,4	(0,61)
Spokojenost s léčbou V5 (konečná)	9,4	(0,61)

Zdroj: vlastní výzkum

5.4.3 Změna skóre systému EuroQol Group (EQ-5D-5L)

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k významnému ($p < 0,001$) zvýšení celkového hodnocení zdraví EQ. Úroveň hodnocení celkového zdravotního stavu se výrazně zvyšuje až do V3, poté zůstává prakticky stabilní.

Tabulka 56: EQ – celkové zdraví

EQ – Celkové zdraví	n	Průměr	SD
	EQ Celkové zdraví V1 (základní hodnota)	1481	60,0
EQ Celkové zdraví V2	1481	69,0	(9,66)
EQ Celkové zdraví V3	1481	71,0	(9,82)
EQ Celkové zdraví V4	1481	71,0	(9,82)
EQ Celkové zdraví V5 (konečné)	1481	71,0	(9,82)

Zdroj: vlastní výzkum

5.4.4 Změna QoL od výchozí hodnoty podle pohlaví

Vývoj TS-VAS, OAB a EQ-5D-5L byl hodnocen samostatně pro muže a ženy. Neexistuje žádný významný rozdíl mezi modely QoL předchozí léčbou OAB.

Vývoj celkového skóre OAB je mírně, ale ne významně ($p = 0,09$) odlišný pro muže a ženy. OAB u žen klesá rychleji mezi V1 a V2 než u mužů.

Tabulka 57: Celkové skóre OAB dle pohlaví

	Pohlaví			
	Muži		Ženy	
	Průměr	SD	Průměr	SD
Celkové skóre OAB V1 (základní hodnota)	42,8	(5,44)	42,0	(5,10)
OAB Celkové skóre V2	28,6	(2,98)	27,8	(2,84)
OAB Celkové skóre V3	23,8	(1,85)	23,5	(1,66)
OAB Celkové skóre V4	23,8	(2,44)	23,8	(2,23)
Celkové skóre OAB V5 (konečné)	23,9	(2,67)	24,0	(2,39)

Zdroj: vlastní výzkum

EQ Celkový vývoj zdravotního skóre se mírně, ale ne významně ($p=0,2$) liší pro muže a ženy. Celkové zdravotní skóre u žen se mezi V1 a V2 zvyšuje méně než u mužů.

Tabulka 58: EQ – celkové zdraví

	Pohlaví			
	muži		Ženy	
	Průměr	SD	Průměr	SD
EQ Celkové zdraví V1 (základní hodnota)	60,7	(8,65)	59,9	(8,35)
EQ Celkové zdraví V2	69,9	(9,93)	68,9	(9,62)
EQ Celkové zdraví V3	71,9	(10,06)	70,9	(9,78)
EQ Celkové zdraví V4	71,9	(10,06)	70,9	(9,78)
EQ Celkové zdraví V5 (konečné)	71,9	(10,06)	70,9	(9,78)

Zdroj: vlastní výzkum

Nezdá se, že by vývoj TS-VAS byl ovlivněn pohlavím pacienta ($p=0,33$), které se liší pro muže a ženy.

Tabulka 59: Spokojenost s léčbou

	Pohlaví			
	muži		Ženy	
	Průměr	SD	Průměr	SD
Spokojenost s léčbou V1 (základní hodnota)	5,2	(0,77)	5,3	(0,71)
Spokojenost s léčbou V2	7,4	(0,81)	7,5	(0,82)
Spokojenost s léčbou V3	9,4	(0,63)	9,5	(0,61)
Spokojenost s léčbou V4	9,4	(0,63)	9,5	(0,61)
Spokojenost s léčbou V5 (konečná)	9,4	(0,63)	9,5	(0,61)

Zdroj: vlastní výzkum

5.4.5 Změna QoL od výchozí hodnoty v závislosti na předchozí léčbě

Vývoj TS-VAS, OAB a EQ-5D-5L byl hodnocen pro léčivo používané pro předchozí antimuskarinovou léčbu (skupiny: propiverin, trospium, tolterodin, darifenacin, fesoterodin, další). Neexistuje žádný významný rozdíl mezi modely QoL předchozí léčbou OAB.

Vývoj celkového skóre OAB není ($p=0,45$) významně ovlivněn předchozí léčbou.

Tabulka 60: Změna QoLz výchozí hodnoty v závislosti na předchozí léčbě

	Předchozí léčba OAB											
	trospium		fesoterodin		propiverin		tolterodin		darifenacin		jiný	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Celkové skóre OAB V1 (základní hodnota)	41,9	(5,17)	42,5	(5,15)	41,8	(5,07)	42,1	(5,23)	42,7	(6,04)	42,5	(5,06)
OAB Celkové skóre V2	27,9	(2,85)	28,1	(2,87)	27,8	(2,71)	27,8	(3,05)	28,3	(3,93)	28,0	(2,87)
OAB Celkové skóre V3	23,5	(1,70)	23,5	(1,63)	23,4	(1,56)	23,6	(1,78)	23,6	(2,07)	23,5	(1,73)
OAB Celkové skóre V4	23,9	(2,32)	23,8	(2,19)	23,6	(2,35)	23,7	(2,27)	23,7	(1,97)	23,6	(2,17)
Celkové skóre OAB V5 (konečné)	24,1	(2,46)	23,8	(2,38)	23,9	(2,53)	24,0	(2,40)	23,8	(2,20)	23,7	(2,35)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 61: Vývoj EQ – Celkové zdraví v závislosti na předchozí léčbě

	Předchozí léčba OAB											
	trospium		fesoterodin		propiverin		tolterodin		darifenacin		jiný	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
EQ Celkové zdraví V1 (základní hodnota)	59,5	(8,49)	60,5	(8,39)	59,7	(8,48)	59,9	(8,28)	61,4	(8,93)	60,6	(8,20)
EQ Celkové zdraví V2	68,4	(9,79)	69,6	(9,62)	68,7	(9,76)	69,0	(9,56)	70,6	(10,30)	69,8	(9,41)
EQ Celkové zdraví V3	70,4	(9,94)	71,6	(9,77)	70,7	(9,94)	71,0	(9,69)	72,8	(10,56)	71,8	(9,55)
EQ Celkové zdraví V4	70,4	(9,94)	71,6	(9,77)	70,7	(9,94)	71,0	(9,69)	72,8	(10,56)	71,8	(9,55)
EQ Celkové zdraví V5 (konečné)	70,4	(9,94)	71,6	(9,77)	70,7	(9,94)	71,0	(9,69)	72,8	(10,56)	71,8	(9,55)

Zdroj: vlastní výzkum

Vývoj EQ Celkové zdravotní vzorce jsou mírně (ale ne významně, $p=0,13$) ovlivněny předchozí léčbou.

Tabulka 62: Vývoj spokojenosti s léčbou s ohledem na předchozí léčbu

	Předchozí léčba OAB											
	trospium		fesoterodin		propiverin		tolterodin		darifenacin		jiný	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Spokojenost s léčbou V1 (základní hodnota)	5,3	(0,70)	5,2	(0,75)	5,3	(0,69)	5,3	(0,73)	5,1	(0,70)	5,2	(0,73)
Spokojenost s léčbou V2	7,5	(0,83)	7,4	(0,83)	7,5	(0,84)	7,4	(0,78)	7,2	(0,84)	7,4	(0,80)
Spokojenost s léčbou V3	9,5	(0,58)	9,4	(0,64)	9,4	(0,63)	9,4	(0,61)	9,3	(0,60)	9,4	(0,62)
Spokojenost s léčbou V4	9,5	(0,58)	9,4	(0,64)	9,4	(0,63)	9,4	(0,61)	9,3	(0,60)	9,4	(0,62)
Spokojenost s léčbou V5 (konečná)	9,5	(0,58)	9,4	(0,64)	9,4	(0,63)	9,4	(0,61)	9,3	(0,60)	9,4	(0,62)

Zdroj: vlastní výzkum

5.4.6 Změna symptomů OAB hodnocená mikčným deníkem

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k významnému ($p < 0,001$) poklesu počtu mikcí za den. Počet mikcí výrazně klesá až do V4, poté zůstává prakticky stabilní.

Tabulka 63: Změna symptomů OAB hodnocená mikčným deníkem

Počet mikcí	n	Průměr	SD
Počet mikcí V1 (základní hodnota)	1481	15,1	(1,42)
Počet mikcí V2	1481	9,3	(0,84)
Počet mikcí V3	1481	6,8	(0,80)
Počet mikcí V4	1481	6,1	(0,74)
Počet mikcí V5 (finální)	1481	6,1	(0,57)

Zdroj: vlastní výzkum

dle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo během doby studie k významnému ($< 0,001$) poklesu počtu naléhavých případů za den. Počet urgenci do V3 výrazně klesá, poté zůstává prakticky stabilní.

Tabulka 64: Počet urgencí

Urgence	n	Průměr	SD
Celkem urgencye V1 (výchozí hodnota)	1481	4,8	(0,65)
Celkem urgencye V2	1481	3,1	(0,67)
Celkem urgencye V3	1481	1,6	(0,53)
Celkem urgencye V4	1481	1,6	(0,53)
Celkem urgencye V5 (konečná)	1481	1,6	(0,53)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 65: Počet nykturií

Nykturie	n	Průměr	SD
Celkový počet nykturií V1 (základní hodnota)	1481	2,8	(0,62)
Celkem nykturie V2	1481	1,4	(0,38)
Celkem nykturie V3	1481	0,7	(0,33)
Celkem nykturie V4	1481	0,9	(0,21)
Celkem nykturie V5 (finální)	1481	0,9	(0,20)

Zdroj: vlastní výzkum

Podle výsledků ANOVA opakovaných měření došlo v průběhu studie k významnému ($<0,001$) poklesu počtu inkontinencí za den. Počet inkontinencí výrazně klesá až do V2, poté zůstává prakticky stabilní.

Tabulka 66: Inkontinence

Inkontinence	n	Průměr	SD
Celková inkontinence V1 (základní hodnota)	1481	0,427	(0,58)
Celkové inkontinence V2	1481	0,376	(0,26)
Celkové inkontinence V3	1481	0,376	(0,26)
Celkové inkontinence V4	1481	0,376	(0,26)
Celková inkontinence V5 (konečná)	1481	0,376	(0,26)

Zdroj: vlastní výzkum

5.5 Jiné analýzy

5.5.1 Vyhodnocení mikčního deníku a pohlaví pacienta

Mikční vzorce a jejich vývoj nejsou ovlivněny pohlavím pacienta ($p>0,3$)

Tabulka 67: Počet mikcí podle pohlaví

	Pohlaví			
	muži		ženy	
	Průměr	SD	Průměr	SD
Počet mikcí V1 (základní hodnota)	15,2	(1,47)	15,1	(1,41)
Počet mikcí V2	9,5	(0,81)	9,3	(0,84)
Počet mikcí V3	7,0	(0,77)	6,8	(0,81)
Počet mikcí V4	6,2	(0,82)	6,1	(0,73)
Počet mikcí V5 (finální)	6,1	(0,59)	6,1	(0,56)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 68: Počet urgencí podle pohlaví

	Pohlaví			
	muži		ženy	
	Průměr	SD	Průměr	SD
Celkově urgencí V1 (základní hodnota)	4,9	(0,71)	4,8	(0,64)
Celkově urgencí V2	3,2	(0,65)	3,1	(0,67)
Celkově urgencí V3	1,6	(0,49)	1,6	(0,54)
Celkově urgencí V4	1,6	(0,49)	1,6	(0,54)
Celkově urgencí V5 (konečná)	1,6	(0,49)	1,6	(0,54)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 69: Nykturie dle pohlaví

	Pohlaví			
	muži		Ženy	
	Průměr	SD	Průměr	SD
Celkový počet nykturií V1 (základní hodnota)	2,8	(0,59)	2,8	(0,63)
Celkem nykturie V2	1,4	(0,35)	1,4	(0,38)
Celkem nykturie V3	0,7	(0,32)	0,7	(0,33)
Celkem nykturie V4	0,8	(0,21)	0,9	(0,21)
Celkem nykturie V5 (finální)	0,9	(0,20)	0,9	(0,20)

Zdroj: vlastní výzkum

5.5.2 Vyhodnocení mikčního deníku a předchozí léčby

Mikční vzorce a jejich vývoj nejsou ovlivněny pohlavím pacienta ($p > 0,5$)

Tabulka 70: Vývoj počtu mikcí s ohledem na předchozí léčbu

	Předchozí léčba OAB											
	trospium		fesoterodin		propiverin		tolterodin		darifenacin		jiný	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Počet mikcí V1 (základní hodnota)	15,2	(1,44)	15,1	(1,48)	15,0	(1,40)	15,1	(1,47)	14,9	(1,05)	15,1	(1,34)
Počet mikcí V2	9,3	(0,85)	9,3	(0,83)	9,4	(0,84)	9,3	(0,82)	9,2	(0,99)	9,4	(0,82)
Počet mikcí V3	6,8	(0,81)	6,8	(0,77)	6,9	(0,78)	6,9	(0,79)	6,6	(0,97)	6,9	(0,82)
Mikcas V4	6,1	(0,74)	6,1	(0,76)	6,1	(0,76)	6,0	(0,72)	6,1	(0,70)	6,1	(0,73)
Počet mikcí V5 (finální)	6,1	(0,56)	6,1	(0,57)	6,1	(0,50)	6,1	(0,56)	6,1	(0,70)	6,1	(0,62)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 71: Vývoj počtu urgencí s ohledem na předchozí léčbu

	Předchozí léčba OAB											
	trospium		fesoterodin		propiverin		tolterodin		darifenacin		jiný	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Celkově urgencí V1 (výchozí hodnota)	4,8	(0,66)	4,8	(0,68)	4,8	(0,63)	4,8	(0,65)	4,8	(0,55)	4,8	(0,62)
Celkově urgencí V2	3,1	(0,68)	3,1	(0,67)	3,1	(0,67)	3,0	(0,63)	3,0	(0,83)	3,2	(0,67)
Celkově urgencí V3	1,6	(0,54)	1,5	(0,52)	1,6	(0,52)	1,5	(0,52)	1,5	(0,73)	1,6	(0,53)
Celkově urgencí V4	1,6	(0,54)	1,5	(0,52)	1,6	(0,52)	1,5	(0,52)	1,5	(0,73)	1,6	(0,53)
Celkově urgencí V5 (konečná)	1,6	(0,54)	1,5	(0,52)	1,6	(0,52)	1,5	(0,52)	1,5	(0,73)	1,6	(0,53)

Zdroj: vlastní výzkum

Tabulka 72: Vývoj počtu nykturií s ohledem na předchozí léčbu

	Předchozí léčba OAB											
	trospium		fesoterodin		propiverin		tolterodin		darifenacin		jiný	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Celkový počet nykturií V1 (základní hodnota)	2,8	(0,64)	2,8	(0,62)	2,7	(0,58)	2,8	(0,61)	2,7	(0,42)	2,7	(0,61)
Celkem nykturie V2	1,4	(0,38)	1,4	(0,37)	1,4	(0,35)	1,4	(0,42)	1,5	(0,37)	1,5	(0,39)
Celkem nykturie V3	0,7	(0,32)	0,7	(0,32)	0,8	(0,31)	0,8	(0,35)	0,9	(0,35)	0,8	(0,35)
Celkem nykturie V4	0,8	(0,21)	0,8	(0,20)	0,9	(0,21)	0,9	(0,22)	0,9	(0,18)	0,9	(0,20)
Celkem nykturie V5 (finální)	0,9	(0,20)	0,9	(0,20)	0,8	(0,21)	0,9	(0,21)	0,9	(0,21)	0,9	(0,21)

Zdroj: vlastní výzkum

5.6 Nežádoucí příhody/Nežádoucí reakce

Bylo hlášeno 15 (0,75 %) nežádoucích účinků. 12 (80 %) z nich - sucho v ústech, 2 (13,3 %) hypertenze, 1 (6,7 %) bolest hlavy. Všechny byly mírnější závažnosti a žádný z nich nevedl k vyřazení ze studie.

6 DISKUSE

Syndrom hyperaktivního měchýře je v populaci častým onemocněním, které významně zhoršuje kvalitu života populace. Alespoň jeden ze symptomů se v populaci vyskytuje u 16,5 64 % (5-7).

Mezi rizikové faktory patří obezita s BMI > 30, recidivující infekce močových cest, věk a porušení statiky pánevního dna (8)

Diagnostika hyperaktivního měchýře je založena zejména na klinických symptomech. Vyšetřovacím algoritmem je nezbytné vyloučení sekundárních příčin syndromu hyperaktivního měchýře

Objektivizace symptomů syndromů hyperaktivního měchýře pomocí standardizovaných dotazníků umožňuje stanovit jednak závažnost symptomů, dále pak je mimořádně vhodnou pomůckou ke sledování účinnosti terapie (3,57,58,64,65)

Antimuskarinové preparáty jsou v současné době základem farmakologické léčby symptomů OAB. Léčba však může být u mnoha pacientů nedostatečná kvůli nedostatečné účinnosti, špatné snášenlivosti a/nebo špatné compliance (64). Přejít od jednoho antimuskarinického léku k jinému u pacientů se suboptimální odpovědí nebo nežádoucími účinky může zlepšit symptomy OAB a poskytnout zlepšení kvality života (67). Solifenacin je antagonist muskarinových receptorů, který byl schválen v USA a Evropě v roce 2004. Je prokázáno zlepšení příznaků OAB, včetně inkontinence, urgency a frekvence, s nízkým výskytem nežádoucích účinků omezujících léčbu.

OAB-q skóre SF během studie významně pokleslo ($p < 0,001$). Úroveň celkového skóre OAB klesá po celé období studie (V1 průměr 43,85, V2 průměr 28,95, V5 průměr 23,9) (tabulka 22). Bylo zjištěno významné ($p < 0,001$) zvýšení TS-VAS během doby studie. Úroveň TS VAS výrazně vzrostla až na úroveň V3, poté zůstala prakticky stabilní (tabulka 32). Kvalita života (podle EQ-5D-5L) se významně zvýšila ($p < 0,001$) oproti výchozím údajům (tabulka 33).

Podle výsledků analýzy rozptylu (ANOVA) opakovaných měření existuje signifikantní ($p < 0,001$) snížení celkového skóre OAB-q během studovaného časového intervalu. Úroveň celkového skóre OAB-q klesá po celé období studie (tabulka 49). Byly zjištěny významné změny v jednotlivých otázkách dotazníku OAB-q a individuální vliv léčby se zdá být podobný celkovému skóre OAB-q. Podle výsledků ANOVA je v průběhu studie signifikantní ($p < 0,001$)

snížení skóre závažnosti symptomů OAB. Úroveň závažnosti symptomů OAB výrazně klesá až do návštěvy V4, pak zůstává stabilní (tabulka 50). Podle výsledků ANOVA je v rámci doby studie signifikantní ($p < 0,001$) nárůst skóre OAB míry znepokojení (OAB *concern*). Úroveň skóre OAB *concern* se výrazně zvyšuje až do V3, pak zůstává stabilní (tabulka 52). Podle výsledků ANOVA je významný ($p < 0,001$) nárůst OAB skóre spánku během studovaného času. Úroveň skóre OAB spánku výrazně stoupá až do V2, pak zůstává prakticky stabilní (tabulka 53). Podle výsledků ANOVA je ve studovaném čase významné ($p < 0,001$) zvýšení sociálního skóre OAB. Úroveň společenského skóre OAB se významně zvyšuje až do V3, pak zůstává prakticky stabilní (tabulka 54).

Podle výsledků ANOVA existuje v průběhu studie významný ($p < 0,001$) pokles počtu mikcí za den. Počet nykturií výrazně klesá až do V4, pak zůstává prakticky stabilní (tabulka 65). V průběhu celé studie dochází k významné redukci počtu urgencí za den ($p < 0,001$). Počet urgencí výrazně klesá až na úroveň V3, pak zůstává prakticky stabilní (tabulka 68). Podle výsledků ANOVA je v průběhu studie významný ($p < 0,001$) pokles počtu nykturií. Počet nykturií výrazně klesá až do V4, pak zůstává prakticky stabilní (tabulka 65). Podle výsledků ANOVA je významný ($p < 0,001$) pokles počtu inkontinencí za den během studovaného intervalu. Počet epizod inkontinence výrazně klesá do návštěvy V2, pak zůstává prakticky stabilní (tabulka 66).

Průměrné skóre TS-VAS se zlepšilo během období studie u všech skupin pacientů. Na základě výsledků analýz ANOVA generujících hypotézu bylo zvýšení statisticky významné ($p < 0,001$). Neexistují žádné rozdíly podle pohlaví nebo předchozí léčby (tabulka 55).

Dle vyhodnocení EQ-5D-5L došlo v otázce mobility k nárůstu podílu pacientů, kteří hlásili "žádné problémy při chůzi", a toto zlepšení bylo patrné při návštěvě po 1 měsíci od zahájení terapie u všech skupin pacientů. Podobně pro otázku sebeobsluhy došlo k nárůstu podílu pacientů, kteří hlásili "žádné problémy s praním nebo oblékáním" a pro otázku běžných činností došlo ke zvýšení podílu pacientů, kteří hlásili "žádné problémy vykonávat své obvyklé činnosti". Zvýšil se také podíl pacientů, kteří hlásili "bez bolesti nebo nepohodlí" pro otázku bolest/dyskomfort a podíl pacientů, kteří uvádějí, že nejsou "úzkostní nebo depresivní" (tabulka 33-38).

Na základě třídních mikčních deníků došlo během studie ke snížení frekvence močení. Frekvence se snížila z průměru (SD) 15,1 (1,4) močení na počátku léčby na 6,1 (0,6)

po 12 měsících. Podle ANOVA generované hypotézy bylo toto snížení statisticky významné ($p < 0,001$).

Během studovaného období došlo k poklesu počtu urgencí z průměru (SD) 4,8 (0,7) při výchozím stavu na průměrných (SD) 1,6 (0,5) po 12 měsících ($p < 0,001$).

Počet epizod nykturií se snížil z průměrné výchozí hodnoty 0,8 (SD 0,6) na 0,9 (0,2) po 12 měsících ($p < 0,001$).

Počet inkontinencí byl redukován z průměru 0,7 (SD 1,1) na 0,1 (0,5) po 12 měsících.

Při vyhodnocení uroflowmetrie došlo ke zvýšení maximálního průtoku během studie z průměru 22,2 ml/s (SD 8,2) na 24,8 ml/s (8,71) po 6 měsících a 25,3 ml/s (8,72) po 12 měsících. Vysvětlení zvýšení průměrného maximálního průtoku není zcela jasné a k jednoznačnému výsledku by bylo třeba doplnění podrobnějších urodynamických vyšetření.

Analýzy všech primárních cílů neodhalily rozdíly podle pohlaví pacienta nebo přechodí léčby antimuskariniky (tabulka 67-71).

Neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly klinicky významné zvýšení postmikčního rezidua (PVR) v průběhu studie. Hodnoty nad 150 ml jsou typicky klasifikovány jako klinicky relevantní u pacientů se subvezikální obstrukcí. Průměrná hodnota PVR se v průběhu studie snížila z výchozí hodnoty 5,7 (SD 4,3) ml na 4,1 (4,1) ml po 6 měsících a 3,5 (3,8) ml po 12 měsících.

Během období 12 měsíců bylo v této populaci pacientů léčených solifenacinem 5 až 10 mg pozorováno zlepšení HRQoL měřené pomocí 3 samostatných nástrojů, stejně jako zlepšení symptomů OAB. Zlepšení v podskupinách OAB-q HRQoL překročilo minimálně významný rozdíl (MID) o 10 bodů u přibližně 50% pacientů pro sociální skóre, 60% pro skóre starostí, 90% a 99% pro skóre spánku. Výsledky ukazují, že solifenacin 5-10 mg je vhodnou možností léčby u pacientů s OAB v České republice, jejichž současná léčba jiným antimuskarinem než solifenacinem je nedostatečná. Výsledky jsou v souladu s předchozími údaji o solifenacinu 5-10 mg u pacientů dříve léčených antimuskarinovým přípravkem (66, 67, 68).

Nedávné údaje naznačují, že u pacientů, kteří zůstávají inkontinentní po pokusu o antimuskarinovou léčbu, nemusí nasazení jiných antimuskarinových léků poskytovat další přínos, což vede k suboptimální péči. (68) Nicméně u současné populace hlavně kontinentních pacientů bylo prokázáno, že změna terapie je životaschopnou terapeutickou volbou. Jedním neočekávaným zjištěním v současné studii bylo pozoruhodné zlepšení v různých složkách

EQ-5D-5L. Vzhledem k tomu, že EQ-5D je obecný nástroj, který zohledňuje komorbidity pacientů na HRQoL, je relativně necitlivý při konkrétním pohledu na QoL spojený s OAB a účinky léčby (69). Zlepšení nykturie byla navíc vyšší než se očekávalo na základě předchozích důkazů (70). Oba tyto výsledky zůstávají nevysvětlené a jsou otázkou dalšího výzkumu.

1481 plně hodnocených subjektů poskytuje silné údaje pro primární a sekundární cílové parametry studie.

26 % pacientů nedokončilo studii, avšak 1481 plně hodnocených subjektů poskytuje silné údaje pro primární a sekundární cílové parametry studie.

Ve studii VEST byl hodnocen reprezentativní vzorek populace OAB. V léčené populaci je mírný rozdíl podle epidemiologie OAB – ve studii VEST se studie zúčastnilo 35 % mužů a 65 žen. Na rozdíl od toho ve studii NOBLE byla prevalence OAB u žen a mužů podobná (16,9 %, resp. 16 %). U žen se prevalence OAB s urgentní inkontinencí moči zvyšovala se zvyšujícím se indexem tělesné hmotnosti (BMI), zatímco u mužů nebyl zjištěn žádný rozdíl.

Jak je typické pro studie v OAB, v souboru pacientů převládal počet žen, i když to bylo méně výrazné než v mnoha dalších studiích. To však nemusí odrážet skutečnou situaci, kdy prevalence OAB je podobná u mužů a žen (5,6,69). Použití inkontinenčních pomůcek v současné studii bylo nízké (<10 % při výchozím stavu), což naznačuje, že podíl pacientů s významnou inkontinencí byl také nízký. Navíc průměrný počet epizod inkontinence za týden byl menší než 1, přestože údaje také naznačují, že téměř 30 % účastníků zaznamenalo epizody inkontinence v určitém okamžiku před výchozím stavem. Ve studii EPIC přibližně 30 % žen s OAB trpělo urgentní inkontinencí a 50 % trpělo jakoukoli formou inkontinence moči (6). Podobně více než 15 % mužů s OAB v EPIC trpělo UUI a téměř 30 % trpělo jakoukoli formou UI. Současná studie proto nemusí být plně reprezentativní pro typičtější populaci v reálném světě s vyšší úrovní inkontinence a větší mírou mužů. (5,6)

Milsom et al v populačním průzkumu (prováděném telefonicky nebo přímým rozhovorem) mezi 16 776 muži a ženami ve věku 40 let nebo staršími z obecné populace v Evropě zjistili celkovou prevalenci příznaků OAB na 16,6 %. (5). Míry a váhy u mužů a žen byly podobné. Příznaky nucení na močení a frekvence byly u obou pohlaví podobné. OAB u mužů často souvisí s obstrukcí; proto může být důležité před zahájením léčby rozlišit mezi obstrukcí a dráždivými příznaky. To může být příčinou nižšího podílu mužské populace ve studii

VEST - léčba mnoha pacientů mužského pohlaví se zaměřuje na terapii subvezikální obstrukce.

Ve VEST studii u mužské populace mělo diagnózu BPH 68,7 %, farmakoterapie BPH 58,5 % z nich. Nejčastějším lékem k léčbě BPH byl tamsulosin (67,4 %). Více než třetina pacientů s BPH je na fytoterapii BPH.

Porovnání jednotlivých antimuskarinik a doporučení k léčbě zpracovává ve své metaanalýze Giacomo Novara. Celkem bylo vyhledáno 1657 citací, jako homogenní soubory vhodné pro metaanalýzu bylo zpracováno 53 prací, z toho 50 randomizovaných studií. Jaké jsou výsledky této metaanalýzy?

Tolterodein IR (intermediate release, se střednědobým účinkem) vykazuje výhodnější profil nežádoucích účinků než oxybutinin IR, zatímco formy obou léků s prodlouženým účinkem (ER- formy) mají podobný profil efektu i nežádoucích účinků. Ve všech porovnávaných případech vykazovala lepší efekt (tolterodin IR vs. oxybutinin ER, tolterodin IR vs. tolterodin ER) či množství nežádoucích účinků (oxybutinin IR vs. oxybutinin ER, oxybutinin IR vs. tolterodin ER, oxybutinin IR vs. darifenacin) forma ER vůči formě IR. Jediné antimuskarinikum, které nebylo horší ve formě IR vůči formě ER byl solifenacin (solifenacin vs. tolterodin ER), mimo vyššího výskytu obstipace, která byla častěji přítomna v rameni se solifenacinem. Podle prozatím jediné studie se jeví fesoterodin účinnější než tolterodin ER. Transdermální aplikace nepřináší výhody vůči perorálnímu užívání antimuskarinik vzhledem k vysoké míře výskytu lokálních nežádoucích účinků v místě aplikace.

Jaká jsou doporučení antimuskarinika první volby? Podle Novary by antimuskarinikem první volby měl být oxybutinin ER nebo tolterodin ER nebo solifenacin 5 mg nebo solifenacin 10 mg. Podobně by mohly být lékem první volby i darifenacin 15 mg a fesoterodin 4 mg, avšak prozatím chybějí dostatečná data.

V případě insuficientního efektu není v současnosti doporučení léku druhé volby založené na důkazech z randomizovaných studií. Možnou volbou by mohl být fesoterodin 8mg a solifenacin 10 mg, přičemž musí být brán na zřetel vyšší výskyt nežádoucích účinků (67).

Ve našem výzkumu bylo zaznamenáno nízké procento nežádoucích účinků (0,75 %), z nichž 80 % bylo uváděno sucho v ústech. Takto nízké procento neodpovídá množství nežádoucích účinků pozorované v registračních studiích (32,33). Vysvětlením by mohla být podmínka předchozí léčby antimuskarinikem, a jeho nedostatečného efektu a současně jako vylučující kritérium nesnášenlivosti anticholinergik.

ZÁVĚR

Současné výsledky jsou použitelné v rutinní klinické praxi v České republice prováděné v rámci schválené indikace solifenacinu a podle českých pravidel o úhradě. Výsledky mohou být méně relevantní v zemích, kde se indikace nebo pravidla o úhradě liší. Výsledky jsou dále použitelné u pacientů dříve léčených jiným antimuskarinovým preparátem a nemusí být relevantní pro dosud neléčené pacienty nebo pacienty léčené jinými formami léčby OAB.

Studie ukazuje statisticky významné zlepšení téměř všech hodnocených parametrů. Podle výsledků je solifenacin vhodným léčivem pro pacienty, kteří selhávají při léčbě jiným antimuskarinikem. Bylo zaznamenáno nízká incidence vedlejších účinků, z nichž většina byla suchost v ústech.

Během studie nezemřel žádný pacient. Žádný pacient nevedl nedostatečnou účinnost. Všichni předčasně ukončili studium na základě vlastní vůle a osobních důvodů bez obav o studium a terapii.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. The Overactive Bladder: From Basic Science to Clinical Management Consensus Conference. Proceedings. London, England, June 29, 1997. *Urology*. 1997 Dec;50(6A Suppl):1-114. PMID: 9446279.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78. doi: 10.1002/nau.10052. PMID: 11857671.
3. Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. *Res Rep Urol*. 2016 Jul 27;8:113-22. doi: 10.2147/RRU.S93636. PMID: 27556018; PMCID: PMC4968994.
4. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines published at the 38th EAU Annual Congress, Milan 2023. Arnhem, The Netherlands. ISBN 978-94-92671-19-6
5. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001 Jun;87(9):760-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x. Erratum in: *BJU Int* 2001 Nov;88(7):807. PMID: 11412210.
6. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. 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 Dec;50(6):1306-14; discussion 1314-5. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019. Epub 2006 Oct 2. PMID: 17049716.
7. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 2):S5-10. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00313-7. PMID: 16458739.
8. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997 Dec;50(6A Suppl):57-67; discussion 68-73. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00591-8. PMID: 9426752.
9. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997 Dec;50(6A Suppl):36-52; discussion 53-6. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00587-6. PMID: 9426749.

10. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet*. 2001 Aug 4;358(9279):401-3. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05549-0. PMID: 11502339.
11. Morrison J, Steers WD, Brading AF, et al. Neurophysiology and neuropharmacology. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. 2nd ed. Plymouth, England: Health Publications; 2002. 86-163
12. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology*. 2004 Dec;64(6 Suppl 1):7-11. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.063. PMID: 15621221.
13. Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):13-20; discussion 20-1. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01786-7. PMID: 12493344.
14. Gevaert T, Vriens J, Segal A, Everaerts W, Roskams T, Talavera K, Owsianik G, Liedtke W, Daelemans D, Dewachter I, Van Leuven F, Voets T, De Ridder D, Nilius B. Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *J Clin Invest*. 2007 Nov;117(11):3453-62. doi: 10.1172/JCI31766. PMID: 17948126; PMCID: PMC2030459.
15. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, Cottenden A, Davila W, de Ridder D, Dmochowski R, Drake M, Dubeau C, Fry C, Hanno P, Smith JH, Herschorn S, Hosker G, Kelleher C, Koelbl H, Khoury S, Madoff R, Milsom I, Moore K, Newman D, Nitti V, Norton C, Nygaard I, Payne C, Smith A, Staskin D, Tekgul S, Thuroff J, Tubaro A, Vodusek D, Wein A, Wyndaele JJ; Members of Committees; Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):213-40. doi: 10.1002/nau.20870. PMID: 20025020.
16. Weiss JP, Blaivas JG, Bliwise DL, Dmochowski RR, Dubeau CE, Lowe FC, Petrou SP, Van Kerrebroeck PE, Rosen RC, Wein AJ. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement. *BJU Int*. 2011 Jul;108(1):6-21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10175.x. PMID: 21676145.
17. Starkman JS, Dmochowski RR. Urgency assessment in the evaluation of overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodyn*. 2008;27(1):13-21. doi: 10.1002/nau.20472. PMID: 17671973.

18. Foon R, Drake MJ. The overactive bladder. *Ther Adv Urol*. 2010 Aug;2(4):147-55. doi: 10.1177/1756287210373757. PMID: 21789091; PMCID: PMC3126078
19. Burgio KL. Influence of behavior modification on overactive bladder. *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):72-6; discussion 77. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01800-9. PMID: 12493360.
20. Krhut, J., Holaňová, R., Gärtner, M., Míka, D., Fyzioterapie v léčbě inkontinence moči u žen. *Ces Urol* 2015;19(2),131-136
21. Kunada S, Watanabe n, Goto T, Negoro H, Akamatsu S, Ueno K, Uozumi R, Ichioka K, Segawa T, Akechi T, Furukawa TA, Ogawa O. Cognitive behavioral therapy for overactive bladder in women: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Urol*. 2020 Aug 20;20(1):129. doi: 10.1186/s12894-020-00697-0. PMID: 32819331; PMCID: PMC7439638.
22. Nitti VW, Patel A, Karram M. Diagnosis and management of overactive bladder: A review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 May;47(5):1654-1665. doi: 10.1111/jog.14708. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33592680.
23. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol*. 2003 May;20(6):374-7. doi: 10.1007/s00345-002-0309-9. Epub 2003 Apr 4. PMID: 12682771.
24. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11(12)-EHC074-EF. PMID: 22624162.
25. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003193. doi: 10.1002/14651858.CD003193.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003193. PMID: 17054163.
26. Morrison J, Steers WD, Brading AF, et al. Neurophysiology and neuropharmacology. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. 2nd ed. Plymouth, England: Health Publications; 2002. 86-163.
27. DuBeau CE. Interpreting the effect of common medical conditions on voiding dysfunction in the elderly. *Urol Clin North Am*. 1996 Feb;23(1):11-8. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70289-5. PMID: 8677529.

28. McKeage K. Propiverine: a review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms. *Clin Drug Investig*. 2013 Jan;33(1):71-91. doi: 10.1007/s40261-012-0046-9. PMID: 23288694.
29. Zinner NR. Trospium chloride: an anticholinergic quaternary ammonium compound for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jul;6(8):1409-20. doi: 10.1517/14656566.6.8.1409. PMID: 16013990.
30. Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010 Jan;105(1):58-66. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09086.x. PMID: 20132103.
31. Chapple CR, Araño P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):71-7. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04561.x. Erratum in: *BJU Int*. 2004 May;93(7):1135. PMID: 14678372.
32. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):464-70. doi: 10.1016/j.eururo.2005.05.015. PMID: 15990220.
33. Cardozo L, Amarenco G, Pushkar D, Mikulas J, Drogendijk T, Wright M, Compion G; SUNRISE Study Group. Severity of overactive bladder symptoms and response to dose escalation in a randomized, double-blind trial of solifenacin (SUNRISE). *BJU Int*. 2013 May;111(5):804-10. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11654.x. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23294801.
34. Zinner N, Susset J, Gittelman M, Arguinzoniz M, Rekada L, Haab F. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract*. 2006 Jan;60(1):119-26. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00770.x. Erratum in: *Int J Clin Pract*. 2006 Jul;60(7):890. PMID: 16409440.

35. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23195283.
36. Mullen GR, Kaplan SA. Efficacy and Safety of Mirabegron in Men with Overactive Bladder Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr Urol Rep.* 2021 Jan 7;22(1):5. doi: 10.1007/s11934-020-01017-7. PMID: 33411109.
37. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN Jr. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol.* 2020 Aug;204(2):316-324. doi: 10.1097/JU.0000000000000807. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32068484.
38. Peters D. Terodiline in the treatment of urinary frequency and motor urge incontinence. A controlled multicentre trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1984;87:21-33. PMID: 6399953.
39. Mori K, Yamashita Y, Teramoto n. Effects of ZD0947, a novel and potent ATP-sensitive K^+ channel opener, on smooth muscle-type ATP-sensitive K^+ channels. *Eur J Pharmacol.* 2016 Nov 15;791:773-779. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.038. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27693800.
40. Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res.* 2001 Apr;29(2):118-25. doi: 10.1007/s002400100175. PMID: 11396729.
41. Buchbinder R, Forbes A, Kobben F, Boyd I, Snow RM, McNeil JJ. Clinical features of tiaprofenic acid (surgam) associated cystitis and a study of risk factors for its development. *J Clin Epidemiol.* 2000 Oct;53(10):1013-9. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00192-x. PMID: 11027933.
42. Garnier R, Azoyan P, Chataigner D, Taboulet P, Dellattre D, Efthymiou ML. Acute fluvoxamine poisoning. *J Int Med Res.* 1993 Jul-Aug;21(4):197-208. doi: 10.1177/030006059302100405. PMID: 7906658.
43. Thiagamoorthy G, Cardozo L, Robinson D. Current and future pharmacotherapy for treating overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Jul;17(10):1317-25. doi: 10.1080/14656566.2016.1186645. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27253972.

44. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019 Apr;26(4):431-453. doi: 10.1097/GME.0000000000001221. PMID: 30363010.
45. Cheng CL, Li JR, Lin CH, de Groat WC. Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4107. doi: 10.1097/MD.0000000000004107. PMID: 27428195; PMCID: PMC4956789.
46. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988 May;139(5):919-22. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42717-0. PMID: 3361663.
47. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD005493. doi: 10.1002/14651858.CD005493.pub3. PMID: 22161392.
48. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2186-93. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.022. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23246476.
49. Krhut J. Workshop Místo botulinumtoxinu v terapii dysfunkcí dolních cest močových. *Ces Urol* 2015;19(4):318-319
50. Rejchrt M. Využití neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních močových cest. *Ces Urol* 2012;16(1):5-12
51. Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C, Gregory WT, Myers DL, Honeycutt EF, Vasavada SP, Nguyen JN, Wilson TS, Harvie HS, Wallace D; Pelvic Floor Disorders Network. Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):66-73. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.011. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29482936; PMCID: PMC6004242.
52. Jairam R, Drossaerts J, Marcelissen T, van Koevinge G, Vrijens D, van Kerrebroeck P. Predictive Factors in Sacral Neuromodulation: A Systematic Review. *Urol Int*. 2022;106(4):323-343. doi: 10.1159/000513937. Epub 2021 May 31. PMID: 34058731; PMCID: PMC9153358.

53. Chughtai B, Clemens JQ, Thomas D, Sun T, Ghomrawi H, Sedrakyan A. Real World Performance of Sacral Neuromodulation and OnabotulinumtoxinA for Overactive Bladder: Focus on Safety and Cost. *J Urol.* 2020 Jan;203(1):179-184. doi: 10.1097/JU.0000000000000462. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31347949.
54. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. *BJU Int.* 2001 Oct;88(6):511-25. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.001206. PMID: 11678743.
55. Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):1077-81. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.026. Epub 2010 Jan 21. PMID: 20092838.
56. Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K, Kobashi K, Snyder JA, Siami P, Karram M, Laramée C, Capo' JP Jr, Seifeldin R, Forero-Schwanhaeuser S, Nandy I. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther.* 2008 Oct;30(10):1766-81. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.011. PMID: 19014833.
57. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, Yamanishi T, Yamaguchi O, Takeda M, Nishizawa O. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. *Urology.* 2006 Aug;68(2):318-23. doi: 10.1016/j.urology.2006.02.042. PMID: 16904444.
58. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992 Nov;148(5):1549-57; discussion 1564. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5. PMID: 1279218.
59. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Med Etika Bioet.* 2002 Spring-Summer;9(1-2):12-9. PMID: 16276663."
60. Eudralex Volume 9A: guideline on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human use. European Commission, September 2008. (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)
61. Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. *Res Rep Urol.* 2016 Jul 27;8:113-22. doi: 10.2147/RRU.S93636. PMID: 27556018; PMCID: PMC4968994.

62. Nitti VW, Patel A, Karram M. Diagnosis and management of overactive bladder: A review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 May;47(5):1654-1665. doi: 10.1111/jog.14708. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33592680.
63. Mostafaei H, Shariat SF, Salehi-Pourmehr H, Janisch F, Mori K, Quhal F, Hajebrahimi S. The clinical pharmacology of the medical treatment for overactive bladder in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Jul;13(7):707-720. doi: 10.1080/17512433.2020.1779056. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32500759.
64. Lee YS, Choo MS, Lee JY, Oh SJ, Lee KS. Symptom change after discontinuation of successful antimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms: a randomised, multicentre trial. *Int J Clin Pract.* 2011 Sep;65(9):997-1004. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02728.x. PMID: 21849011.
65. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A; YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):303-10. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04606.x. PMID: 14764127.
66. Cardozo L, Lisek M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919-24. doi: 10.1097/01.ju.0000140729.07840.16. PMID: 15540755.
67. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol.* 2008 Oct;54(4):740-63. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.080. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18632201.
68. Chancellor MB, Yehoshua A, Waweru C, Globe D, Cheng IN, Campbell KL, Joshi M, Pulicharam R. Limitations of anticholinergic cycling in patients with overactive bladder (OAB) with urinary incontinence (UI): results from the CONsequences of Treatment Refractory Overactive bLadder (CONTROL) study. *Int Urol Nephrol.* 2016 Jul;48(7):1029-36. doi: 10.1007/s11255-016-1277-0. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27032397.

69. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1132-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21231991.
70. Robinson D, Cardozo L. Solifenacin: pharmacology and clinical efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009 May;2(3):239-53. doi: 10.1586/ecp.09.3. PMID: 24410703.

SEZNAM GRAFŮ A TABULEK

Seznam grafů

Graf 1: Počet pacientů dle typu pracoviště	45
Graf 2: Pacienti podle pohlaví	46
Graf 3: Velikost prostaty v souboru pacientů	51
Graf 4: Porovnání dávky solifenacinu při návštěvách	53
Graf 5: Změna závažnosti symptomů OAB.....	56
Graf 6: Změna OAB zvládnání symptomů	57
Graf 7: OAB symptomy míra znepokojení (concern)	58
Graf 8: OAB symptomy spánek (sleep).....	58
Graf 9: OAB symptomy sociální	59

Seznam tabulek

Tabulka 1: Nastavení návštěv a jednotlivých úkonů	35
Tabulka 2: Pacienti dle pohlaví	46
Tabulka 3: Pacienti dle pohlaví a věku	47
Tabulka 4: Hmotnost a výška pacientů.....	47
Tabulka 5: Výchozí BMI dle pohlaví	47
Tabulka 6: Výchozí BMI dle pohlaví	48
Tabulka 7: Analýza rozptylu mezi výškou, věkem a hmotností.....	48
Tabulka 8: vztah mezi věkem, výškou a hmotností.....	49
Tabulka 9: Doba trvání symptomů OAB	50
Tabulka 10: Metoda diagnostiky OAB	50
Tabulka 11: Předchozí léčba OAB	50
Tabulka 12: Použití plen	51
Tabulka 13: Velikost prostaty	51
Tabulka 14: Farmakoterapie BHP v souboru pacientů	52
Tabulka 15: Dávka solifenacinu při jednotlivých návštěvách	52
Tabulka 16: Změna dávkování	53
Tabulka 17: Provedená vyšetření V1	54
Tabulka 18: Provedená vyšetření V1	54

Tabulka 19: Provedená vyšetření V3	54
Tabulka 20: Provedená vyšetření V4.....	54
Tabulka 21: Provedená vyšetření V5	55
Tabulka 22: OAB Celkové skóre.....	55
Tabulka 23: OAB závažnost symptomů	55
Tabulka 24: OAB zvládnání symptomů	56
Tabulka 25: OAB míra znepokojení se symptomy	57
Tabulka 26: OAB symptomy spánku.....	58
Tabulka 27: OAB symptomy sociální	58
Tabulka 28: Počet mikcí – celkově 29	59
Tabulka 29: Počet urgencí	60
Tabulka 30: Počet inkontinencí	60
Tabulka 31: Počet Nykturií.....	61
Tabulka 32: Spokojenost s léčbou	61
Tabulka 33: Celkové skóre EQ-5D-5L	61
Tabulka 34: EQ-mobilita	62
Tabulka 35: EQ-sebeobsluha	62
Tabulka 36: EQ-běžné aktivity	63
Tabulka 37: EQ bolest nebo dyskomfort	63
Tabulka 38: EQ úzkost nebo deprese	64
Tabulka 39: Postmikční reziduum	64
Tabulka 40: Maximální průtok	65
Tabulka 41: Ukončení studie	65
Tabulka 42: Přerušování terapie během studie	66
Tabulka 43: Základní charakteristiky mezi pacienty, kteří vystoupili ze studie a úspěšně dokončili studii I	67
Tabulka 44: Základní charakteristiky pacientů, kteří vystoupili ze studie a úspěšně dokončili studii II	68
Tabulka 45: Nežádoucí účinky léčby.....	70
Tabulka 46: Seznam nežádoucích účinků.....	70
Tabulka 47: Souhrnný výchozí stav a konečné výsledky	71
Tabulka 48: Pokračování léčby po ukončení studie	71
Tabulka 49: Celkové skóre OAB.....	72
Tabulka 50: Závažnost symptomů OAB	72

Tabulka 51: OAB Zvládání symptomů.....	73
Tabulka 52: OAB skóre míra znepokojení	73
Tabulka 53: OAB symptomy spánku.....	73
Tabulka 54: OAB symptomy sociální	73
Tabulka 55: Spokojenost s léčbou	74
Tabulka 56: EQ – celkové zdraví	74
Tabulka 57: Celkové skóre OAB dle pohlaví	75
Tabulka 58: EQ – celkové zdraví	75
Tabulka 59: Spokojenost s léčbou	75
Tabulka 60: Změna QoLz výchozí hodnoty v závislosti na předchozí léčbě	76
Tabulka 61: Vývoj EQ – Celkové zdraví v závislosti na předchozí léčbě	76
Tabulka 62: Vývoj spokojenosti s léčbou s ohledem na předchozí léčbu	77
Tabulka 63: Změna symptomů OAB hodnocená mikčným deníkem	77
Tabulka 64: Počet urgencí	78
Tabulka 65: Počet nykturií.....	78
Tabulka 66: Inkontinence	78
Tabulka 67: Počet mikcí podle pohlaví	79
Tabulka 68: Počet urgencí podle pohlaví	79
Tabulka 69: Nykturie dle pohlaví	79
Tabulka 70: Vývoj počtu mikcí s ohledem na předchozí léčbu.....	80
Tabulka 71: Vývoj počtu urgencí s ohledem na předchozí léčbu.....	80
Tabulka 72: Vývoj počtu nykturií s ohledem na předchozí léčbu	80

PŘÍLOHY

Příloha 1: Seznam zúčastněných center	101
Příloha 2: OAB-SF	103
Příloha 3: Hodnocení spokojenosti s léčbou (TS-VAS)	104
Příloha 4: EQ-5D-5L	105

Příloha 1: Seznam zúčastněných center

- 1) Benešov, CZ42003 Ambulantní urolog
- 2) Beroun, CZ42001 Ambulantní urolog
- 3) Blansko, CZ42014 Ambulantní urolog
- 4) Boskovice, CZ42023 Ambulantní urolog
- 5) Brno, CZ42032 Ambulantní urolog
- 6) Brno, CZ42034 Nemocnice
- 7) Brno, CZ42035 Ambulantní urolog
- 8) Brno, CZ42036 Ambulantní urolog
- 9) Brno, CZ42038 Ambulantní urolog
- 10) Brno, CZ42039 Ambulantní urolog
- 11) Brno, CZ42058 Nemocnice
- 12) Brno, CZ42059 Nemocnice
- 13) Cheb, CZ42025 Ambulantní urolog
- 14) Dvůr Králové, CZ42048 Ambulantní urolog
- 15) Havlíčkův Brod, CZ42040 Ambulantní urolog
- 16) Hodonín, CZ42015 Ambulantní urolog
- 17) Hradec Králové, CZ42045 Ambulantní urolog
- 18) Jindřichův Hradec, CZ42027 Ambulantní urolog
- 19) Jindřichův Hradec, CZ42029 Ambulantní urolog
- 20) Jičín, CZ42051 Ambulantní urolog
- 21) Karlovy Vary, CZ42026 Ambulantní urolog
- 22) Karlovy Vary, CZ42028 Ambulantní urolog
- 23) Klatovy, CZ42030 Ambulantní urolog
- 24) Litoměřice, CZ42049 Ambulantní urolog
- 25) Litovel, CZ42021 Ambulantní urolog
- 26) Most, CZ42050 Ambulantní urolog
- 27) Ostrava, CZ42054 Ambulantní urolog
- 28) Ostrava, CZ42055 Ambulantní urolog
- 29) Ostrava, CZ42056 Ambulantní urolog
- 30) Ostrava, CZ42057 Ambulantní urolog
- 31) Pardubice, CZ42005 Ambulantní urolog

- 32) Pardubice, CZ42008 Ambulantní urolog
- 33) Plzeň, CZ42024 Ambulantní urolog
- 34) Praha, CZ42060 Ambulantní urolog
- 35) Praha 10, CZ42011 Ambulantní urolog
- 36) Praha 2, CZ42006 Ambulantní urolog
- 37) Praha 4, CZ42010 Ambulantní urolog
- 38) Praha 5, CZ42009 Ambulantní urolog
- 39) Praha 7, CZ42004 Ambulantní urolog
- 40) Praha 8, CZ42002 Ambulantní urolog
- 41) Praha 8, CZ42007 Ambulantní urolog
- 42) Roudnice nad Labem, CZ42044 Ambulantní urolog
- 43) Strakonice, CZ42031 Ambulantní urolog
- 44) Svitavy, CZ42020 Ambulantní urolog
- 45) Teplice, CZ42047 Ambulantní urolog
- 46) Teplice, CZ42053 Ambulantní urolog
- 47) Trutnov, CZ42042 Ambulantní urolog
- 48) Turnov, CZ42052 Ambulantní urolog
- 49) Uherské Hradiště CZ42018 Nemocnice
- 50) Uherské Hradiště, CZ42019 Ambulantní urolog
- 51) Velké Meziříčí, CZ42041 Nemocnice
- 52) Vsetín, CZ42016 Ambulantní urolog
- 53) Vsetín, CZ42017 Ambulantní urolog
- 54) Zlín, CZ42012 Ambulantní urolog
- 55) Zlín, CZ42013 Ambulantní urolog
- 56) Zlín, CZ42022 Ambulantní urolog
- 57) Znojmo, CZ42033 Ambulantní urolog
- 58) Znojmo, CZ42037 Nemocnice
- 59) Ústí nad Labem, CZ42043 Ambulantní urolog
- 60) Ústí nad Labem, CZ42046 Ambulantní urolog

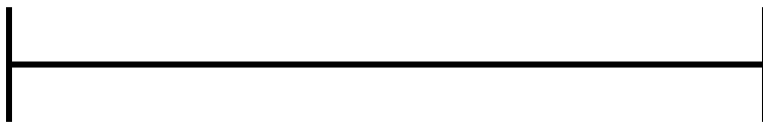
Příloha 2: OAB-SF

Do jaké míry Vás během posledních 4 týdnů obtěžovaly následující příznaky:	vůbec ne	velmi málo	málo	docela dost	hodně	velmi hodně
1. nepříjemné nucení na močení?	1	2	3	4	5	6
2. náhlé nucení na močení s malým varováním nebo bez něj?	1	2	3	4	5	6
3. náhodný únik malého množství moči?	1	2	3	4	5	6
4. močení v noci?	1	2	3	4	5	6
5. noční probuzení z důvodu nucení na močení?	1	2	3	4	5	6
6. únik moči spojený se silnou potřebou močit?	1	2	3	4	5	6
Jak často (Vás/Vám) během posledních 4 týdnů příznaky poruchy močového měchýře:	vůbec ne	velmi málo	málo	docela dost	hodně	velmi hodně
1. způsobily, že jste si plánovali „únikovou cestu“ na záchod na veřejnosti?	1	2	3	4	5	6
2. vyvolaly u Vás pocit, že s Vámi je něco v nepořádku?	1	2	3	4	5	6
3. narušily u Vás možnost dobře se v noci vyspat?	1	2	3	4	5	6
4. vyvolaly u Vás pocit frustrace nebo rozčilení z množství času, který strávíte na záchodě?	1	2	3	4	5	6
5. donutily Vás vyhybat se činností vzdáleným od toalety (procházky, běhání, chození na výlety)?	1	2	3	4	5	6
6. probudily Vás během spánku?	1	2	3	4	5	6
7. způsobily pokles Vaší fyzické aktivity (cvičení, sportu)?	1	2	3	4	5	6
8. způsobily Vám problémy s partnerem/partnerkou nebo manželem/manželkou?	1	2	3	4	5	6
9. vyvolaly u Vás nepříjemné pocity při cestování s ostatními kvůli tomu, že jste museli zastavit a jít na záchod?	1	2	3	4	5	6
10. ovlivnily Vaše vztahy k rodině a přátelům?	1	2	3	4	5	6
11. zabránily tomu, abyste se dostatečně dlouho vyspali?	1	2	3	4	5	6

Příloha 3: Hodnocení spokojenosti s léčbou (TS-VAS)

Označte prosím svislou značkou na řádku svou odpověď na níže uvedenou otázku

Jste spokojen(a) se svou léčbou?

Ne, vůbec ne  Ano, zcela

Příloha 4: EQ-5D-5L

Zaškrtnutím JEDNÉ odpovědi v každé níže uvedené skupině označte prohlášení, které nejlépe popisuje Váš zdravotní stav DNES

Pohyblivost

Chůze mi nečiní žádné potíže

Mám mírné potíže s chůzí

Mám střední potíže s chůzí

Mám závažné potíže s chůzí

Nemohu vůbec chodit

Sebeobsluha

Nemám žádné potíže s mytím či oblékáním

Mytí či oblékání mi činí mírné potíže

Mytí či oblékání mi činí střední potíže

Mytí či oblékání mi činí závažné potíže

Nejsem schopen (schopna) se sám (sama) umýt či obléct

Obvyklé činnosti

Nemám žádné problémy s vykonáváním svých obvyklých činností

S vykonáváním běžných činností mám mírné problémy

S vykonáváním běžných činností mám střední problémy

S vykonáváním běžných činností mám závažné problémy

Nejsem schopen (schopna) vykonávat své obvyklé činnosti

Bolesti/obtíže

Nemám žádnou bolest či obtíže

Mám mírné bolesti či obtíže

Mám střední bolesti či obtíže

Mám silné bolesti či obtíže

Mám extrémní bolesti nebo obtíže

Úzkost/deprese

Nejsem úzkostný(á) ani depresivní

Jsem mírně úzkostný(á) či depresivní

Jsem středně úzkostný(á) či depresivní

Jsem silně úzkostný(á) či depresivní

Jsem extrémně úzkostný(á) či depresivní