

Močové dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Eva Burešová, MUDr. Aleš Vidlár, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Roztroušená skleróza je systémové autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy (CNS), které začíná převážně v mladém věku, nejčastěji mezi 20. až 40. rokem života. Dvakrát častěji jsou postiženy ženy. V patogenezi se uplatňují autoimunitní mechanismy. Chronický zánět může napadnout jakoukoliv část CNS, ale nejčastěji mozkovou kůru a míchu. Neurologický deficit se projevuje širokým spektrem klinických potíží, včetně mikčních dysfunkcí.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, neurogenní močový měchýř, detruzorosfinkterická dyssynergie.

Urinary dysfunction in patients with multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a systemic autoimmune disease of the central nervous system (CNS) with a typical onset in young adulthood, most frequently between the ages of 20 and 40 years. Women are affected twice as often as men. The pathogenesis involves autoimmune mechanisms. Chronic inflammation can attack any part of the CNS, but most commonly the cerebral cortex and the spinal cord. Neurological deficiency is manifested by a wide spectrum of clinical problems, including voiding dysfunctions.

Key words: multiple sclerosis, neurogenic bladder, detrusor-sphincter dyssynergia.

Urol. praxi, 2014; 15(5): 241–243

Úvod

Roztroušená skleróza je způsobena autoimunitní reakcí proti myelinu CNS, která způsobuje demyelinizaci, a tím poruchu vedení vzruchu. Nejčastější lokalizací demyelinizačních ložisek jsou oblasti periventrikulární, v mozovém kmeni, mozečku a postranních a zadních provazců spinální míchy. Klinický obraz onemocnění je pestrý, zahrnuje postižení mozečkových, pyramidových a kmenových funkcí, poruchy senzitivity autoimunitního nervového systému a smyslových funkcí (poruchy zraku). Protože u většiny pacientů dochází k postižení struktur podílejících se na inervaci močových cest, patří mikční dysfunkce mezi časté symptomy RS.

Inervace a mikční reflex

K pochopení patogeneze močových dysfunkcí u RS je nezbytné připomenout fyziologii močového reflexu. Základní inervační osa zahrnuje mozkovou kůru, pontinní mikční centrum, sakrální mikční centrum ve výši S2–4 a periferní somatické a autonomní nervy. Mikční reflex je tedy složitý proces ovládaný na několika úrovních a správnou funkci zajišťuje koordinace jednotlivých center. Sympatikus vychází z hrudní a lumbální míchy ve výši Th10 – L2 a cestou plexus hypogastricus inervuje oblast trigona, hrdla močového měchýře a proximální uretry, kde jsou ve velké míře přítomny adrenergní alfareceptory. Jejich stimulací prostřednictvím neurotransmiteru noradrenalinu dochází ke svalové kontrakci. Beta adrenergní receptory jsou lokalizovány především ve fundu močového měchýře a při

jejich podrážděním dochází k relaxaci detruzoru. Parasympatická vlákna vycházejí ze sakrální míchy a cestou plexus pelvis inervují především oblast fundu, kde je největší koncentrace muskarinových receptorů (M2 a M3). Jejich stimulací prostřednictvím neurotransmiteru acetylcholinu dochází ke kontrakci svalových vláken detruzoru. Další parasympatické nikotinové receptory jsou lokalizovány v oblasti uretrálního sfinkteru a jejich podrážděním dochází k relaxaci. Somatická vlákna odstupují ze sakrální míchy a jako součást n. pudendus inervují svaly pánevního dna.

Mikční reflex je složený ze dvou částí, jímací a mikční fáze. V plnicí fázi je převaha sympatiku, která zajišťuje relaxaci detruzoru a kontrakci hladké svaloviny hrdla měchýře. Při mikci dochází díky podráždění muskarinových receptorů ke kontrakci detruzoru a přes nikotinové receptory relaxaci sfinkteru, tím se sníží výtokový odpor a měchýř se může za fyziologických podmínek kompletně vyprázdnit.

Formy RS

Na základě dynamiky průběhu choroby se rozlišují 2 základní typy RS (tabulka 1). *Primárně progredientní forma RS* má závažnější průběh, kdy od počátku onemocnění dochází k narůstání neurologického deficitu bez období zmírnění potíží. Většina pacientů trpí *relabující remitentní formou RS* (85–90%), která se dělí do dalších podskupin:

1. remitentní – ataky neurologické symptomatologie se střídají s obdobím remise, která

může trvat i mnoho let. Po odeznění prvních atak nemusí být přítomen žádný neurologický deficit

2. relabující progredientní – po atace dochází jen k částečné regresi neurologické symptomatologie; při další atace se stav může ještě zhoršit
3. sekundárně chronicky progresivní – po určitém období střídání atak a remisí dochází k pozvolnému nárůstu neurologického postižení

Tabulka 1. Formy roztroušené sklerózy podle klinického průběhu

Formy RS
I. Primárně progredientní
II. Relabující remitentní
■ remitentní
■ relabující progredientní
■ sekundárně chronicky progresivní

Urologické postižení u RS

Na počátku onemocnění se až u 80 % pacientů vyskytují příznaky dolních močových cest, které se navíc mohou časem měnit. Pokud onemocnění trvá déle než 10 let, urologické symptomy vykazuje až 96 % nemocných (1). Porucha močení může být také u 9 % pacientů prvním příznakem tohoto neurologického onemocnění a u 2 % pacientů mohou být močové dysfunkce jediným symptomem RS (2).

V klinickém obraze se jedná o polymorfní příznaky. Vzhledem k predilekční lokalizaci neurologického postižení (oblast horního motoneuronu) je nejčastěji se vyskytující dysfunkcí močových cest hyperreflexie detruzoru.

Klinicky se projevu symptomy hyperaktivního močového měchýře (OAB): frekventní močení u 17–65 %, urgence 24–86 % a urgentní inkontinence 34–72 % pacientů s RS. Další méně častou skupinou jsou obstrukční příznaky (3). Na základě suprapontinní léze dochází u 40 % pacientů s RS ke vzniku detruzorosfinkterické dyssynergie (DSD), v menší míře poté k hypokontraktilitě detruzoru až k retenci moči. Jímání a evakuační příznaky se mohou i kombinovat. Asi 33 % pacientů s hyperreflexií detruzoru trpí zároveň DSD (4).

Charakteristický rys mikčních dysfunkcí u RS je jejich velká variabilita a vývoj v čase, ale obecně se dá říci, že tyto symptomy mají tendenci ke zhoršování. I když se jedná o příznaky dolních močových cest, nesmí se zapomínat na jejich možný vliv na horní močové cesty. U části nemocných byla prokázána souvislost mezi ledvinovým postižením a nedostatečnou nebo neadekvátní léčbou močových dysfunkcí u RS (5). Proto by péče o tyto pacienty měla být komplexní.

Diagnostika

Nejčastěji je pacient k urologovi odeslán z neurologie v rámci komplexního vyšetření. Avšak u 9 % pacientů může být prvním projevem onemocnění močová dysfunkce (2). Základem prvotního vyšetření je řádně odebraná anamnéza, doba trvání a forma RS, včetně dotazů týkajících se počtu atak v rámci neurologického postižení. V anamnéze by se mělo cíleně pátrat po symptomech dolních močových cest (frekventní močení, urgence, počet epizod urgentní inkontinence), neměly by se opomíjet ani evakuační symptomy (slabý proud, retardace startu moči, přerušované močení, pocit postmikčního rezidua). Důležitou součástí anamnézy jsou informace o defekaci (obstipace, inkontinence stolice).

Klinický nálezn, včetně pečlivého vyšetření neuourologického stavu (senzitivita v dermatomech S2–5, anorektální a bulbokavernózní reflex, dále tonus a schopnost volní kontrakce análního sfinkteru) (obrázek 1). Sonografické vyšetření ledvin nám poslouží k vyloučení dilatace horních cest močových, dále vyšetřujeme močový měchýř, včetně změření postmikčního rezidua. Vždy je nutno provést vyšetření močového sedimentu a kultivace k vyloučení uroinfekce, která může zhoršovat již přítomné symptomy.

Důležitou pomůckou k objektivizaci subjektivních potíží je pacientem vyplněný močový deník. Po dobu 48 hodin si do něj zapisuje pří-

jem tekutin a jednotlivé mikční porce. Na základě analýzy tohoto záznamu je snadné zjistit pitné návyky pacienta a vyslovit podezření na OAB.

Zásadní význam v diagnostice močových dysfunkcí má urodynamické vyšetření. Základem je provedení uroflowmetrie, nejlépe se synchronním záznamem EMG análního sfinkteru. Při patologickém nález (obrázek 2) a/nebo při anamnestických údajích svědčících pro evakuační poruchu je nezbytné doplnění cystometrického vyšetření. Bez řádného urodynamického vyšetření lze správnou diagnózu stanovit jen ve 27 % případů (6).

Léčba

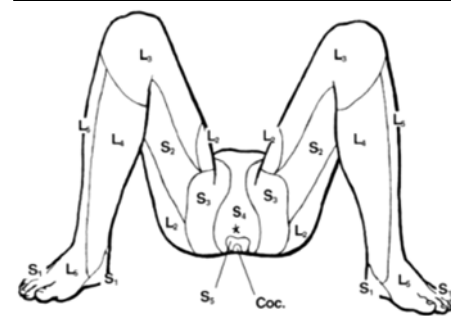
Péče o pacienty s RS by měla být komplexní. Nejdůležitější je systémová imunomodulační léčba základního onemocnění v režii neurologa. Po urologické stránce se jedná o symptomatickou terapii močových dysfunkcí, která významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s RS.

Farmakoterapie

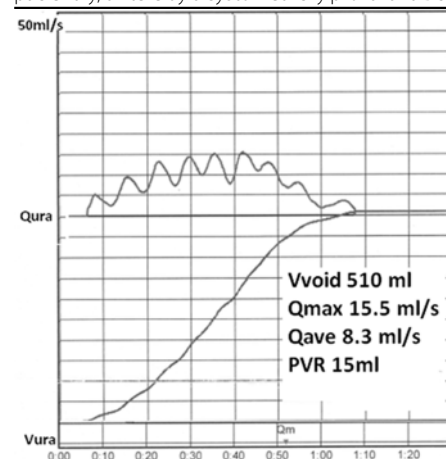
U většiny pacientů s jímácními či evakuačními dysfunkcemi je indikována farmakoterapie. Dle mikční poruchy se dělí na preparáty ovlivňující hyperreflexii detruzoru a na látky snižující subvezikální výtokový odpor (tabulka 2).

V současné době jsou lékem první volby **anticholinergika**. Přes muskarinové receptory ve stěně močového měchýře snižují hyperreflexii detruzoru. Jedná se o antimuskarinika I. a II. generace. K první generaci patří terciální aminy – propiverin a oxybutinin, a kvartérní amoniové báze trospium. Jejich výhodou je vysoká efektivita inhibice detruzoru, klinický efekt je uváděn mezi 30–86 % (7). Naopak mezi zápory patří relativně častý výskyt vedlejších nežádoucích účinků. Přes blokádu muskarinových receptorů se může vyskytnout sucho v ústech, obstipace, poruchy akomodace, méně často poruchy srdečního rytmu (tachyarytmie). V případě oxybutininu, který prostupuje hematoencefalickou bariérou, poruchy kognitivních funkcí, které mohou být deteriorované ještě před zahájením terapie. V klinické praxi se běžně používají anticholinergika II. generace – tolterodin, solifenacin, fesoterodin a darifenacin. Jedná se o tzv. měchýř-selektivní anticholinergika, neboť působí na muskarinové receptory, které se vyskytují ve stěně měchýře (M2 a M3 receptory). Jejich výhodou je nižší výskyt vedlejších nežádoucích antimuskarinových účinků, takže tato terapie je pacienty lépe tolerována. U obou generací platí, že na rozdíl od idiopatické-

Obrázek 1. Dermatomy inervace perinanogenní oblasti



Obrázek 2. Příklad typické uroflowmetrické křivky pacientky, u které byla cystometricky prokázána DSD



Tabulka 2. Přehled farmakoterapie mikčních dysfunkcí u RS

Látky ovlivňující funkci detruzoru:	
Hyperreflexie	
■ anticholinergika	
■ beta3mimetika	
■ inhibitory fosfodiesterázy 5	
Hypokontraktilita	
■ parasympatomimetika	
Preparáty snižující výtokový odpor:	
■ alflablockátory	
■ centrální myorelaxancia	

ho OAB pacienti s neurogenním měchýřem potřebují vyšší dávky léků, eventuálně jejich kombinaci.

Nedávno byl do terapie OAB zaveden mirabegron. Jedná se o **beta adrenergního agonistu**, mechanismus účinku spočívá v inhibici detruzoru přes stimulaci beta receptorů. Účinnost této terapie byla prokázána v klinických studiích u pacientů s idiopatickým OAB, nicméně zatím nejsou k dispozici data s neurogenním měchýřem (8).

Při terapii erektilních dysfunkcí u mužů **inhibitory fosfodiesterázy** (iPDE 5) byl zaznamenán jako vedlejší účinek příznivý efekt na LUTS, včetně OAB symptomů. Fosfodiesteráza je enzym,

který hraje významnou úlohu v intracelulární regulaci svalové kontrakce. Její inhibitory snižují množství intracelulární energie využitelné k činnosti nervosvalové jednotky. Proto terapie iPDE5 má podobné účinky jako antimuskarinika a alfablokátory (9).

V terapii mikčních dysfunkcí u RS se používají látky zvyšující kontraktilitu detruzoru a preparáty snižující výtokový odpor. Mezi ně patří alfablokátory a centrální myorelaxancia. Zejména pacienti s mozečkovým postižením mají větší pravděpodobnost k hypofunkci detruzoru. Lékem volby jsou v tomto případě **parasymptomimetika** jako distigmin, který zvyšuje kontraktilitu detruzoru. Nicméně v běžné klinické praxi se moc nepoužívá pro vedlejší nežádoucí účinky (10).

Alfablokátory působením přes alfa receptory na hrdle močového měchýře snižují výtokový odpor. U neurogenických dyssyngií je jejich účinnost podle literárních údajů sporná (11), ale u mužů s prokázanou subvezikální obstrukcí při hyperplazii prostaty může dosáhnout dobrých výsledků. Při DSD je další možností, jak redukovat tonus zevního sfinkteru uretry, použití **centrálních myorelaxancií**. Opět ale chybí literární údaje, které by jednoznačně účinnost této terapie prokázaly. V klinické praxi jsou často indikovány u pacientů se spazmy svalů dolních končetin.

Čistá intermitentní katetrizace

U pacientů s velkým reziduálním objemem je indikována čistá intermitentní katetrizace. Jedná se většinou o nemocné, u nichž byl původně hyperreflexní detruzor terapií konvertován na detruzor hypokontraktilní. Slouží jako profylaxe uroinfekcí a prevence poškození horních močových cest. Namísto častého močení s epizodami urgentní inkontinence pak pacient autokatetrizací evakuuje močový měchýř. Frekvence cévkování bývá při kompletní poruše vyprazdňování 4–6 krát denně. Podle doporučení EAU by jednotlivé porce neměly přesahovat 400 až 500 ml (12).

Elektrostimulační terapie

V 50. letech minulého století byl zaznamenán velký rozvoj použití elektrické stimulace u mikčních dysfunkcí. Během dlouhého vývoje této metody bylo popsáno mnoho odlišných technik s využitím různých druhů elektrod. V léčbě neurogenických dysfunkcí močových cest byly nejlepší výsledky publikovány s transkutánní elektroneurostimulací n. pudendus (TENS-P), která využívá stimulaci aferentních vláken

n. pudendus z bezprostřední blízkosti nalepením povrchových elektrod u muže na dorsum penisu (n. dorsalis penis), u ženy na malé stydké pysky (n. clitoridis) (13, 14).

Botulotoxin

Botulotoxin patří mezi nejjedovatější látky na světě. Nicméně jeho mechanismus účinky byl dobře prozkoumán a za poslední tři desetiletí indikací k této terapii narůstá. V urologii se dá použít k léčbě DSD a především k terapii hyperreflexie detruzoru. Při injekční aplikaci do svaloviny měchýře způsobuje blokádu přenosu na nervosvalové ploténce, tento efekt je reverzibilní, průměrně trvá 9 měsíců (15). Dávkování a místa aplikace závisí na použitém preparátu, většinou se jedná o 30 jednotlivých vpichů. Výhodou lokální aplikace je minimum celkových nežádoucích účinků. Po odeznění efektu je možno tuto proceduru opakovat bez snížení účinnosti (16). Histologické studie neprokázaly žádné změny v detruzoru po aplikaci botulotoxinu (17).

Operační léčba

V případě, kdy konzervativní a miniinvasivní terapie nevedou k úspěchu, je nutno zvážit jako poslední možnost chirurgickou léčbu. Při augmentaci močového měchýře se částečně nahradí jeho stěna střevním segmentem exkludovaným ze střevní pasáže. Další možností je provedení derivace moči s cystektomií nebo bez ní. Úspěšnost chirurgické léčby ve smyslu sanace symptomatologie je vysoká, nevýhodou je však velké riziko komplikací (metabolická acidóza, změny v mineralogramu, litiáza, píštěle, recidivující infekce, atd.). Proto by operační léčba měla být indikována jako poslední možnost terapie refrakterního neurogenického močového měchýře.

Závěr

Pacienti s RS často trpí v rámci svého neurologického postižení močovými dysfunkcemi, které významně ovlivňují kvalitu jejich života. Závažnější je dopad mikčních poruch na funkci horních močových cest. Urologická léčba by neměla být zaměřena jen na zlepšení mikce a znovudosažení plné nebo aspoň částečné kontinence, ale zejména na prevenci poškození ledvin. Základním rysem dysfunkcí je jejich rozmanitost a vývoj v čase, proto je ke každému pacientovi nutný individuální přístup. Důležitá je mezioborová spolupráce urologa s neurologem.

Literatura

1. Koldewijn EL, et al. Relation between lower urinary abnormalities and disease related parameters in multiple sclerosis. J Urol. 1995; 154: 169–173.
2. Schulz-Lampel D, et al. Neurogene systemerkrankungen – Ursachen und Auswirkungen auf die Blasenfunction. Springer. Berlin-Heidelberg-New York. 1997.
3. Betts CHD, et al. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 342–248.
4. Chancellor BV, et al. Multiple sclerosis and diabetic neurogenic bladder. Atlas of Urodynamics. Baltimore. 1996: 183–196.
5. Giannantonio A, et al. Urological dysfunction and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. Neurology 1998; 2: 89.
6. Blavais JG, et al. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. J Urol 1979; 122: 342.
7. Truss MC, et al. A possible alternative to anticholinergics in the treatment of urgency and urge incontinence: from bench to bedside. Eur Urol 1998; 33(suppl 1): 9.
8. Cameron AP, et al. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. J Urol 2009; 182(3): 1062–1067.
9. Angulo J, et al. Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck. J Sex Med 2012; 9(9): 2293–2306.
10. Barendrecht MM, et al. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? BJU Int 2007; 99(4): 749–752.
11. Vereecken RL, et al. Long-term alpha-adrenergic blocking therapy in detrusor urethra dyssynergia. Eur Urol 1983; 9: 16.
12. Woodbury MG, et al. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a National survey. Can J Urol 2008; 15(3): 4065–4071.
13. Madersbacher H, et al. Wertigkeit der peripheren Elektrostimulation bei neurogener Blasenentleerungsstörung. Urologe (B) 1996; 36: 172.
14. Kaplan WE. Intravesical electrical stimulation of the bladder: pro. Urology 2000; 56(1): 2–4.
15. Cruz F, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin-A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol 2011; 60(4): 742–750.
16. Reitz A, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 2004; 45(4): 510–515.
17. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. Eur Urol 2004 Dec; 46(6): 784–791.

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2014

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Eva Burešová

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Eva.Buresova@fnol.cz

