

Enuréza rezistentní na léčbu

MUDr. Pavel Drlík^{1,2}, MUDr. Marcel Drlík, FEAPU², doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D., MBA^{1,2},

MUDr. Jiří Kočárek, Ph.D.^{1,2}

¹Urologické oddělení ÚVN, VoFN Praha

²Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

Monosymptomatická noční enuréza (MNE) je časté onemocnění v dětském věku. Má výrazný vliv na kvalitu života dítěte i celé rodiny. U některých pacientů se setkáváme se selháním nastavené terapie. Nejčastějšími příčinami jsou nedostatečná spolupráce pacienta, špatně nebo neúplně diagnostikované onemocnění a nesprávně prováděná léčba. Motivace pacienta i celé rodiny, detailní kontrola předchozích vyšetření s cílem vyloučit přidružená onemocnění a pečlivá kontrola prováděné léčby jsou klíčem k úspěchu. Vlastní léčba enurézy by měla respektovat doporučení Mezinárodní společnosti pro dětskou inkontinenci, kde 1. linii tvoří léčba enuretickým alarmem a/nebo desmopresinem, ve 2. linii přidáváme anticholinergika. Léčbu 3. linie představuje podání imipraminu.

Klíčová slova: monosymptomatická noční enuréza, adherence na léčbu, desmopresin, enuretický alarm, anticholinergika, imipramin.

Therapy resistant enuresis

Monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE) is a common disease in childhood. Enuresis has a significant impact on the child and its family quality of life. In some cases treatment fails. The most common causes of a failure are: low patient's adherence to treatment, misdiagnosis of other underlying pathology and incorrect use of therapy. Repeated child and its parents' education, detailed reexamination aiming to rule out all possible missed pathologic conditions and detailed history of previous therapy are the key points of success. The treatment should follow the International Children's Continence Society recommendations. The first line treatment is represented by enuretic alarm and/or desmopressin, the second line includes administration of anticholinergics, imipramin should only be used as a third line treatment.

Key words: mono-symptomatic nocturnal enuresis, adherence to treatment, desmopressin, enuretic alarm, anticholinergics, imipramin.

Enuresis nocturna je synonymum intermitentní noční inkontinence. Etymologie slova vychází z latinského pojmu enuresis, který vznikl z řeckého slova *ENOURAIN* – vypouštět moč. Její výskyt patří mezi časté problémy v dětském věku. Monosymptomatická noční enuréza (MNE) je definována dle ICCS (International Children's Continence Society) jako nekontrolovaný únik moče během spánku bez jakýchkoli jiných symptomů. Za patologické považujeme noční pomočování u dětí starších 5 let věku. MNE může být primární (nikdy nebyl suchý interval) nebo sekundární (dítě se začne pomočovat po suchém intervalu). Od monosymptomatické enurézy je třeba odlišit non-monosymptomatickou enurézu (NMNE), pomočování s jinými,

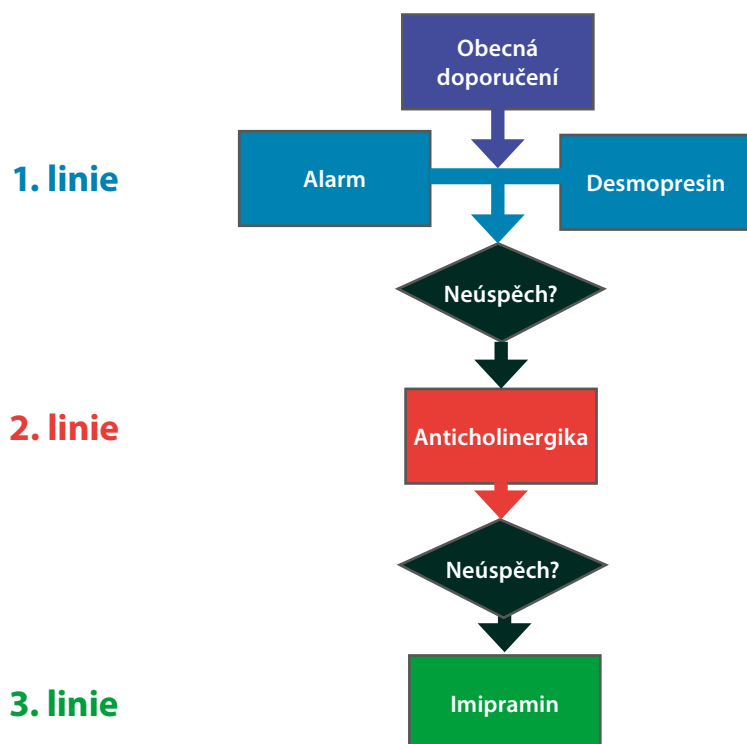
hlavně denními příznaky dysfunkce dolních močových cest. Sekundární enuréza i NMNE mohou být symptomy jiného onemocnění. Enuréza postihuje přibližně 15 % dětí ve věku 5 let. V průběhu růstu dítěte má tendenci ke spontánnímu ústupu (v 10 letech života jí nalézáme ještě u 7 % dětí). Přesto u části pacientů přetrvává do adolescence a dospělosti (2,2 % dospělých mužů a 1,7 % dospělých žen). Dříve se na MNE pohlíželo jako na benigní onemocnění, které postiženého neovlivňovalo, ale stále se více potvrzuje, že dlouhotrvající enuréza má výrazný vliv na kvalitu života. Dopady na psychiku a exekutivní funkce mohou být závažné. Enuréza bývá spojena s poruchou architektury spánku a poklesem denní neurokognitivní výkonnosti. Pokud trvá déle,

nalézáme u postižených větší sklon k depresím, problémy ve škole a zaměstnání. Toto vše nás nutí správně nemocné vyšetřit a léčit. Při selhání nastavené léčby je třeba neúspěšný postup analyzovat a pokusit se nepříznivý vývoj zvrátit. Je nutné si uvědomit, jaké nejčastější faktory hrají roli v patofyziologii enurézy. Jsou to především noční polyurie, nižší funkční kapacita močového měchýře, hyperaktivita detruzoru a mentální postižení dítěte (1, 2).

Selhání nastavené léčby u MNE je nejčastěji důsledkem některé z těchto příčin:

- nedostatečná spolupráce pacienta,
- špatně nebo neúplně diagnostikované onemocnění,
- nesprávně prováděná léčba.

Obr. 1. Standardní schéma léčby MNE dle ICCS



Nedostatečná spolupráce pacienta

Monosymptomatická noční enuréza je typické chronické onemocnění, jehož léčba vyžaduje delší čas. Spolupráce pacienta je proto naprosto nezbytná. Velmi často u chronických onemocnění pacienti ztrácejí postupem času motivaci a vůli pokračovat v doporučené léčbě. Tato ochota spolupráce se dříve nazývala compliance. Dnes se v literatuře nahrazuje termínem adherence. Ze studií vyplývá, že adherence k medikamentózní terapii je u MNE okolo 70 % a adherence k režimovým opatřením ještě nižší. Obě klesají v přímé úměrnosti s délkou léčby. Dalším faktorem, který může negativně ovlivnit adherenci, je koexistence některé z psychiatrických komorbidit. Crimmins poukazuje na významný rozdíl v adherenci u dětí s MNE, které trpí zároveň ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) a dětí s MNE bez ADHD (52 % vs. 86 %). Nižší adherence byla zaznamenána jak v pitném režimu, tak u enuretického alarmu. ADHD je porucha chování s hyperaktivitou, která patří mezi neurovývojové poruchy. Projevuje se již od raného dětství, nejvíce však ve školním věku, kdy postihuje 3–7 % dětí. Ve 40–50 % případů přetrvává do dospělosti a vyskytuje se u 4–5 % dospělých. Spíše než hyperaktivita se v tomto období objevují pocity vnitřního neklidu, převládá impulzivita a poruchy

pozornosti. Zvýšit adherenci pacienta k léčbě je možné opakovanou, citlivou a pečlivou edukací. Nedílnou součástí by mělo být i povzbuzení a připomenutí základních principů a detailů léčby. V zahraničí se této časově náročné součásti terapie věnují speciálně vyškolení zdravotní pracovníci, označovaní jako uroterapeuti. Vhodným doplňkem edukace jsou různé brožury, DVD i aplikace pro „chytré“ mobilní telefony. Bohužel v přeplněných ambulancích našich urologií je na delší rozhovor s pacientem a jeho rodinou málo prostoru (3, 4).

Špatně nebo neúplně diagnostikované onemocnění

Mezi další možné příčiny selhání nastavené terapie jsou přehlédnutá nebo opominutá onemocnění, která se na vzniku enurézy mohou podílet. Důležité je u všech dětí s enurézou rezistentní na léčbu pečlivě zkontrolovat všechna předchozí vyšetření, detailně zopakovat pitnou a mikční kartu se stanovením pitného režimu, denní a noční tvorby moči a vyloučit chronickou obstrukci. Často u pacientů se selháním terapie nalézáme další příznaky dysfunkce dolních močových cest (urgence, frekventní mikce, denní pomochování). Tehdy mluvíme o non-monosymptomatické noční enuréze (NMNE). V tomto případě začneme nejprve léčit konkrétní dysfunkci, která přispívá k přetrvávání noční enurézy. Důkladná

revize anamnézy má též aktivně cílit na chronickou obstrukci. Také při fyzikálním vyšetření aktivně pátráme po známkách zácpy (hmatná skybala, stopy po enkopréze na spodním prádle). Nedílnou součástí by mělo být i vyšetření per rektum. Pokud nalezneme chronickou obstrukci, pak by její léčba měla vždy předcházet léčbě denních a nočních dysfunkcí. Vliv zácpy na funkci dolních močových cest není zcela objasněn. Předpokládá se omezení funkční kapacity měchýře prostým mechanickým útlakem přeplněným konečníkem, ale u zácpy rovněž nalézáme zvýšený tonus análního svěrače. Zvýšený tonus svěrače je provázen zvýšeným tonusem celého pánevního dna, který může vést k poruše relaxace zevního svěrače močové trubice. Nesoulad mezi kontrakcí detruzoru močového měchýře a relaxací zevního svěrače vede k rozvoji dyskoordinované mikce. Léčbu chronické obstrukce je vhodné sledovat pomocí Bristolské stupnice stolice a měřením šíře rekta pomocí ultrazvuku. Šíře rekta naplněného stolicí větší než 33 mm je zpravidla známkou trvající zácpy. Nedílnou součástí fyzikálního vyšetření je pečlivé vyšetření zevního genitálu a perinea. Pátráme po možných abnormalitách ve smyslu stenózy/striktury zevního ústí uretry, hypospadii, minimálních formách anorektálních anomálií (perineálních píštělích) a známkách okultního dysrafismu. Nesmíme zapomenout na orientační neurologické vyšetření (bulbokavernózní a bulboanální reflex, perianální kožní cití, neurologické postižení dolních končetin). Častým důvodem neúspěšné léčby jsou i některá psychologicko-psychiatrická onemocnění. Téměř 30 % pacientů trpí zároveň s enurézou i některou psychologickou dysfunkcí. Nejčastěji se jedná o ADHD s převahou poruchy pozornosti. U těchto dětí diagnostikujeme častěji chronickou obstrukci, těžší formu noční enurézy a nižší adherenci k naší nastavené léčbě. Je proto důležité, aby všichni pacienti s rezistentní MNE podstoupili psychologický screening na ADHD (3, 5).

Nesprávně provedená léčba

V některých případech se setkáváme s nesprávně prováděnou léčbou, a to jak z důvodů chybných doporučení či špatného pochopení doporučení správných. Proto je důležité, abychom v rámci odebrání anamnézy pečlivě kontrolovali detaily dosavadní léčby. Pro starší děti a adolescenty s rezistentní formou enurézy by léčba měla spočívat v přísném dodržování dpo-

Tab. 1. Souhrn léčby rezistentní enurézy dle ICCS

1. linie
<ul style="list-style-type: none">■ nový pokus o léčbu alarmem, pokud použit nesprávně■ kombinovat alarm a desmopresin, pokud je přítomna noční polyurie■ vyloučit/léčit zácpu■ vyloučit obstrukci dýchacích cest u chrápajících■ nový pokus o léčbu alarmem á 2 roky
2. linie
<ul style="list-style-type: none">■ anticholinergika +/- desmopresin■ před zahájením léčby vyloučit rezidua a zácpu
3. linie
<ul style="list-style-type: none">■ imipramin +/- desmopresin■ CAVE: kardiotoxický při předávkování!
<i>Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis – a standardisation document from the International Children's Continence Society (ICCS). Nevés T, Eggert P, Evans J, Macedo Jr A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L, 2010</i>

ručení ICCS (International Children's Continence Society) pro léčbu MNE. Základem komplexní terapie zůstávají obecná režimová opatření. První linie léčby zahrnuje podávání desmopresinu a/ nebo využití enuretického alarmu. Druhou linií léčby představuje přidání anticholinergik a třetí linií zahrnuje medikace imipraminem.

Obecná doporučení

Již při vyplňování mikční a pitné karty zdůrazňujeme pacientům, aby si sami zaznamenávali mokré noci do vlastního kalendáře. Pro lepší spolupráci dítěte je vhodné například mokré noci zaznamenávat jinou barvou než suché, používat různé nalepovací obrázky. Je prokázáno, že tato zainteresovanost pacienta má samostatný terapeutický efekt, který se projeví na výsledku nastavené komplexní léčby. Mezi další opatření, která je třeba zajistit během léčby patří úprava pitného režimu. Je třeba nutit pacienty ke zvýšenému příjmu tekutin během dne, i když nemusí pociťovat žízeň. Cílem tohoto opatření je vyloučit žízeň ve večerních hodinách s potřebou příjmu většího množství tekutin. Rizikovými faktory, které zvyšují noční polyurii jsou obezita, malý příjem tekutin během dne, zvýšený příjem soli a proteinů navečer (pozdní večeře) (6).

Léčba desmopresinem

Desmopresin je syntetický analog antidiuretického hormonu. Nejmodernější forma léku, perorální lyofilizát (melt), je rychle rozpustná na jazyku. Představuje 1. linii léčby MNE. Je indikován především u pacientů s normální funkční kapacitou močového měchýře a s noční polyurií.

Léčbu začínáme po důkladné instrukci režimových opatření dítěte i rodičů. Zahajovací dávka je 120 mikrogramů (ne 60 mikrogramů) nezávislá na věku a váze. Účinek léku se projevuje se zpžděním, proto se podává cca 1 hod. před spankem. V případě dobrého efektu je možné dávku snížit na nejnižší možnou. Pokud se rozhodneme dávku navýšit, tak efekt můžeme očekávat spíše u dětí, které se pomočují v ranních hodinách. U této skupiny předpokládáme, že vyšší dávka pomůže prodloužit interval efektu léku. Léky vysazujeme, pokud nezaznamenáme účinek po 2–3 týdnech od nasazení. Pokud zaznamenáme u dítěte zlepšení stavu pokračujeme v podávání desmopresinu. Je vhodné po 2–3 měsících lék na krátko vysadit a ověřit si, zda je jeho podávání stále nutné (7, 8, 9).

Enuretický alarm

Enuretický alarm je zařízení, které se skládá ze 3 částí: malý senzor, který je velmi citlivý na vlhkost, absorpční vložka a malý elektrický přístroj, který reaguje zvukovým signálem na aktivaci senzoru. Tyto přístroje mají dlouhodobou tradici na severoamerickém kontinentu. Principem je probuzení dítěte ihned po úniku malého množství moči zvukovým signálem. Mechanismus účinku spočívá nejspíše v tom, jak popisuje ve svých pracích Watanabe, že u většiny enuretických pacientů dochází k úniku moči v povrchové fázi spánku, kdy se dítě neprobudí, ale naopak po pomočení upadá do fáze hlubokého spánku. Enuretický alarm svým zvukovým signálem dokončí probuzení z povrchové fáze spánku. Metoda představuje alternativu léčby 1. linie. K této léčbě indikujeme především pacienty s MNE, kde nalézáme nízkou funkční kapacitu močového měchýře. Maximálního efektu dosahujeme po dvou- až tříměsíční terapii, a to až u 80 % enuretiků. Relaps onemocnění po ukončení léčby nalézáme ve 20 %. Nezbytným předpokladem je opět dobrá adherence a motivace nejen pacienta, ale celé rodiny. Tam, kde nepředpokládáme dobrou spolupráci, enuretický alarm nepoužíváme, protože léčba je náročná na důslednost, pečlivost, pravidelnost a dlouhodobost. Je nezbytné, aby rodiče, po každém alarmu dítě probudili a nechali ho domočit na toaletě. Špatné je nechávat dítě pomočené a neprobudit ho. Terapie by měla být minimálně 3měsíční. V prvním týdnu doporučujeme zvýšený příjem tekutin ve večerních hodinách, tak aby se enu-

retický alarm častěji aktivoval a dítě i rodiče si navykli na doporučený režim. Neukončujeme ji dříve než zachytíme minimálně 14 dní po sobě suchých nocí. Někteří autoři doporučují zopakovat léčbu za 2 roky (10, 11, 12).

Anticholinergika

Pokud dojde k selhání 1. linie léčby (desmopresin a/ nebo enuretický alarm) indikujeme pacienty k léčbě kombinací desmopresinu a anticholinergik. Podávání samotných anticholinergik se v této skupině nedoporučuje. Tuto dvojkombinaci je možné podávat společně v jedné večerní dávce. V České republice je oblíbeným anticholinergikem propiverin-hydrochlorid vyráběný jako Mictonetten tbl 5 mg (dávkování: 0,4 mg/kg tělesné váhy v 1 dávce na noc p.o.), pro děti nad 35 kg je vhodnější Mictonorm tbl 15 mg (dávkování: 15 mg na noc p.o.). Další oficiálně schválenou variantou pro děti od 5 let je oxybutinin (Ditropan tbl 5 mg, 0,1 až 0,2 mg/kg na noc). Léky podáváme bez ohledu na velikost funkční kapacity močového měchýře. Největší benefit z podávání této medikace mají pacienti s nízkou funkční kapacitou močového měchýře. Efekt léčby hodnocený v randomizovaných studiích je 40–60 %. Anticholinergika nepodáváme u pacientů s chronickou těžkou zácpou a velkými postmikčními rezidui. Efekt terapie hodnotíme nejdříve 2 měsíce po nasazení. Při kontrolách je třeba se aktivně dotazovat na vznik nebo přítomnost zácpy a kontrolovat sonograficky postmikční reziduum. Po 3 měsících zkusíme na 1–2 měsíce medikaci vynechat. Pokud se obtíže vrátí, pokračujeme (13).

Imipramin

Patří mezi tricyklická antidepresiva. I když je v léčbě enurézy historicky dlouho používán, v současné době nepatří do prvních dvou linií léčby. Mechanismus účinku není zcela jasný. Tolerance terapeutických dávek je dobrá, ale jsou popsány případy letálních intoxikací nebo suicidiálních pokusů, proto pozorná spolupráce rodičů je nutná. Účinnost terapie až v 50 % byla prokázána mnoha studiemi. Imipramin podáváme po selhání desmopresinu, enuretického alarmu a anticholinergik. Z důvodu toxicity je třeba důsledně dodržovat dávkování. Dětem do 9 let podáváme maximálně 25 mg denně a starším dětem 50 mg. Zvýšenou pozornost věnujeme dětem, u kterých v rodinné anamnéze

nalézáme různé vážné arytmie nebo náhlou smrt. U dětí, kde se v osobní anamnéze setkáváme s palpitacemi nebo synkopami, před zahájením léčby provedeme EKG k vyloučení dlouhého QT intervalu. Efekt léčby hodnotíme za 1 měsíc od zahájení. Pokud dojde ke zlepšení, můžeme dávku postupně snižovat na nejnižší možnou při dobrém efektu. Pokud je efekt částečný můžeme přidat k imipraminu na zkoušku desmopresin.

Abychom předešli toleranci vždy po 3 měsících na 14 dní podávání imipraminu přerušíme (14).

Závěr

I přes veškerou snahu zdravotníků a dobrou adherenci rodiny jsme u části pacientů neúspěšní. Patofyziologie MNE je velmi komplikovaná. Dnes se kromě základních souvislostí uvažuje i o různých poruchách spánku, noční hypertenzi

zhoršující noční polyurii. V některých studiích se proto zkouší u MNE rezistentních na léčbu podávání nízkých dávek diuretik nebo nekardiotoxických antidepresiv. Výzkum dále pokračuje, rolí lékaře by tedy také mělo být nezabývat pacienta a jeho rodiče naděje na zlepšení této obtěžující a dlouhodobé patologie.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Lackgren G, et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for European strategy. Acta Paediatr, 1999; 88: 679.
2. Neveus T, et al. The standardization of terminology of Lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's continence society. J Urol, 2006; 176: 314.
3. Neveus T, et al. Enuresis-background and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000.
4. Crimmins EM. Childhood conditions and late-life health: introduction. Soc. Biol. 2005 Fall-winter; 52(3–4): 89–93.
5. Kawauchi A, et al. Development of bladder capacity, nocturnal urinary volume and urinary behavior in nonenuretic and enuretic children. Jap J Urol, 1993; 84: 1811–1820.
6. Caldwell PH, et al. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2013, Cd 003637.
7. Dehoorne JL, et al. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. J Urol, 2006; 176: 754.
8. Glazener CM, et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2002, Cd002112.
9. Vande Walle JG, Bogaert GA, Mattsson S, Schurmans T, Hobebeke P, Deboe V, Norgaard JP. Desmopressin Oral Lyophilisate PD/PK Study Group. A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. BJU Int. 2006; 97: 603–609.
10. Glazener CM, et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2005, Cd002911.
11. Watanabe H. Treatment system for nocturnal enuresis according to an original classification system. Eur Urol, 1994; 25: 43–50.
12. Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Night diuresis stimulation increases efficiency of alarm intervention. Pediatr Urol. 2015; 11: 261.
13. Hjalmas K, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol, 2004; 171: 2545.
14. Glazener CM, et al. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2003; Cd002117.