

Nykturie – jak ji znáte i neznáte

MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Nykturie je symptom, který může negativně ovlivňovat kvalitu života. Pokud je její příčinou noční polyurie, která není příznakem jiného závažného interního onemocnění, má urolog v rukou možnost účinně zasáhnout do léčby symptomů. Léčba nykturií při noční polyurii vyžaduje komplexní přístup, který zahrnuje režimová opatření a medikamentózní léčbu desmopresinem (MINIRIN MELT®). Při dodržení doporučených zásad použití desmopresinu, je tato léčba vysoce efektivní a bezpečná.

Klíčová slova: nykturie, noční polyurie, desmopresin, bezpečnost.

Nocturia – as you know it or not

Nocturia is a symptom with potentially serious negative impact on quality of life. In case of night polyuria as a nocturia cause, which is not symptom of the other serious disease, the urologist has effective instrument for successful management. The nocturia therapy needs the complex approach covering a regime proceeding and a medicament therapy of the desmopressin (MINIRIN MELT®) as well. Meeting the recommended conditions of its use is essential for the safe and effective nocturia.

Key words: nocturia, night polyuria, desmopressin, safety.

Urol. praxi, 2011; 12(2): 92–96

Nykturie

Nykturií obecně nazýváme stav, kdy se člověk v noci probudí z důvodu potřeby se vymočit. Již jedno močení za noc lze nazvat nykturií. Za jistých okolností, jakými je nejčastěji nadměrný příjem tekutin ve večerních hodinách, jde o stav fyziologický. Pokud se však nykturie objevuje chronicky, je třeba být na pozoru a zjistit jejich příčinu a pokud možno i zjednat nápravu.

Proč je třeba pátrat po příčině nykturie? Nemusí se vždy jednat jen o prosté noční močení při primární patologii močových cest. Často stojí v pozadí závažné onemocnění jiného orgánového celku, jako například kardiovaskulárního či respiračního systému, jejichž nerušená funkce se může prezentovat právě nykturií. Na druhou stranu i nykturie jako samostatný symptom není zcela nezávažná. Vícečetné přerušování nočního spánku významným způsobem narušuje fyziologické procesy reparace organizmu. Nykturie, tedy přerušování spánku z důvodu močení minimálně dvakrát za noc, již s sebou přináší závažné zhoršení kvality života a je tedy důvodem k řádnému vyšetření a léčbě (1).

Patogeneze nykturie je poměrně komplikovaný děj, jedná se o děj multifaktoriální. Zájem o tuto problematiku v posledních letech narůstá a pojem „nykturie“ se postupně stává samostatnou nozologickou jednotkou. Mýtus, že nykturie je záležitostí pouze mužů a souvisí s přítomností benigní hyperplazie prostaty, již definitivně padl. Incidence nykturie je stejná u mužů i u žen, podle některých studií je dokonce u žen vyšší (2, 3, 4).

V populaci ve věku nad 50 roků její prevalence dosahuje až 50 % (5).

Příčiny nykturie

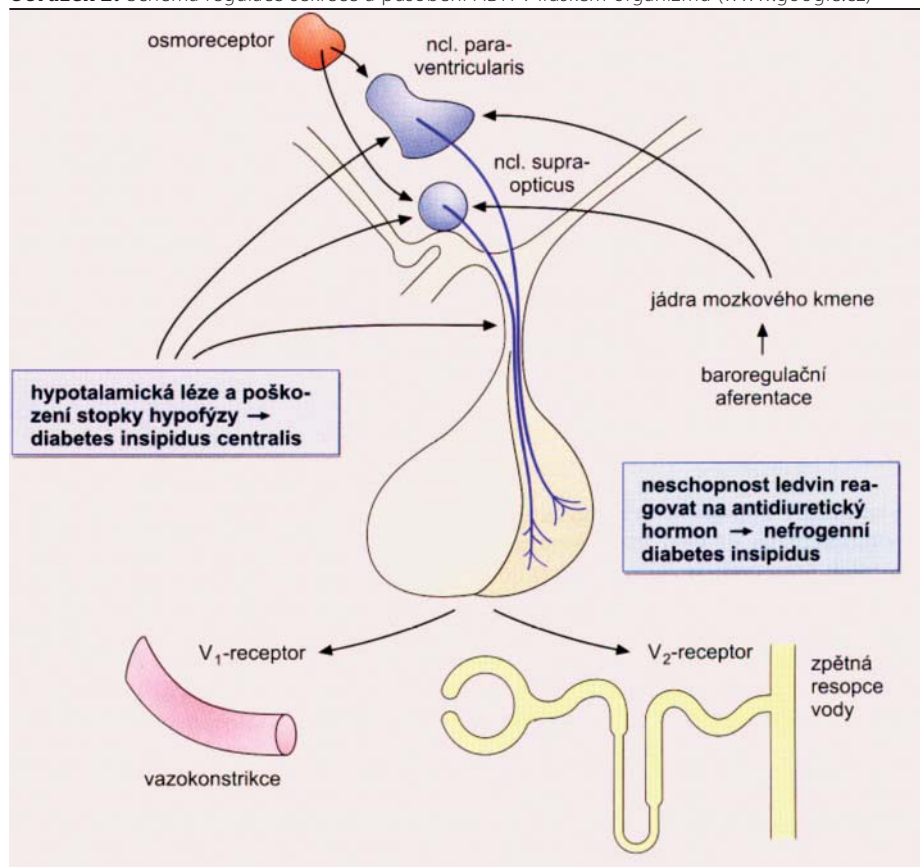
Jak již bylo předesláno, příčin nykturií může být celá řada. Pouze správně diagnostikovaná příčina může vést ke správnému výsledku léčby. Až 40 % případů nykturií je způsobeno polyurií a noční polyurií. Dále se na jejich vzniku podílí dysfunkce dolních močových cest při benigní hyperplazii prostaty (BHP), hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB), neurogenní či nízkokapacitní močový měchýř. Velmi frekventovaným faktorem vzniku je nevhodný stravovací a pitný režim. Zejména vysoký příjem tekutin v pozdně odpoledních či večerních hodinách vedou k nárůstu diurézy v nočních hodinách a tím ke vzniku nykturie. Z hlediska závažnosti celkového zdravotního stavu je třeba zmínit onemocnění srdce a ledvin jako příčinu nykturií. Závažné chlopenní vady, zejména aortální stenóza, dále pak městnavé srdeční selhání vedou k nárůstu noční diurézy. Jedná se jeden z kompenzačních mechanismů při narušeném hospodaření s tekutinami. Nykturie je v takovém případě významným diagnostickým vodítkem, které nesmí být podceněno a které vyžaduje důkladné interní vyšetření. Stejně tomu tak je při noční polyurii při poruše tubulárních funkcí ledvin. Zde je narušena koncentrační schopnost renálních tubulů a intersticia, kdy jejím důsledkem je nárůst objemu diurézy nízkoomolární moči, často spojená s různým stupněm proteinurie. V důsledku toho může postupně

dojít k rozvoji nefrotického syndromu. Pokud hovoříme o interních příčinách polyurie, nemůžeme vynechat velmi častou polyurii při dekompenzovaném diabetu mellitu s glykosurií. Pro úplnost je třeba doplnit, že se můžeme setkat s nemocnými s nykturiemi při poruchách spánku a spánkovou apnoe. Při primární poruše spánku nemocní mívají pocit na močení. Nykturie se vyskytuje v 28 % případů spánkové apnoe, pravděpodobně vlivem sekrece atriálního natriuretického faktoru (ANF) vyvolaného apnoe a podtlakem v hrudi (6, 7). Ve výčtu příčin nykturií je třeba se zmínit o vlivu farmakoterapie. Nezřídka se setkáváme s nemocnými například s nevhodně nastavenou léčbou diuretika na odpolední hodiny. Někdy si nepoučení pacienti přesouvají tuto léčbu na odpolední hodiny sami. Bohužel se setkáváme i s nemocnými s nykturiemi vyvolanými návykovými látkami jako heroin, kodein, methadon, morfin, opium a deriváty kyseliny lysergové (LSD), které výrazně zasahují do fyziologické regulace hospodaření s tekutinami přímým vlivem na sekreci antidiuretického hormonu (ADH) vazopresinu (8, 9).

Úkolem urologa je vyloučit jiné závažné příčiny nykturie a do jeho rukou patří péče o nemocné s primární noční polyurií.

Noční polyurie

Noční polyurie může být příčinou nykturií až ve 40 % případů (2). Pojem noční polyurie má svou jasnou definici. Jedná se o celkový objem moči, které pacient vymočí od ulehnutí do ranního probuzení. Do tohoto objemu se započítává

Obrázek 2. Schéma regulace sekrece a působení ADH v lidském organismu (www.google.cz)

diuretik tak, aby se vyloučilo jejich podávání v odpoledních a večerních hodinách.

Dále je nezbytné, aby pacient, který chce být úspěšně léčen, byl velmi dobře seznámen s celou problematikou noční polyurie. Aby pochopil, kde je příčina obtíží a na čem je založena léčba. Je třeba pacienta motivovat ke spolupráci na léčbě.

Nedílnou součástí vyšetření a léčby nykturie je i důkladné urologické vyšetření. Jeho smyslem je vyloučení dysfunkce dolních močových cest, které významně mohou přispívat k rozvoji nykturií. U mužů musí být urologické vyšetření směřováno k vyloučení benigní hyperplazie prostaty vyvolávající subvezikální obstrukci a sekundárně i hyperaktivitu měchýře. Vždy musíme vyloučit močovou infekci či cizí těleso. Při nálezů hyperaktivního močového měchýře musíme adekvátně farmakologicky zasáhnout. Pokud současně s noční polyurií neřešíme i dysfunkci dolních močových cest, nelze očekávat uspokojivý výsledek léčby.

Základem farmakologické léčby primární noční polyurie je hormonální léčba desmopresinem. Desmopresin je syntetický analog fyziologického vazopresinu a využívá se jeho „antidiuretického“ účinku. Zásadní rozdíl desmopresinu je v minimální afinitě k V₁ receptorům a naopak ve vystupňované afinitě k V₂ receptorům ve srovnání s vazopresinem. Tím je zajištěna

jeho selektivita v antidiuretických účincích, které jsou způsobeny zpětnou resorpcí molekul vody v distálním a sběracím kanálku pomocí aquaporinu 2. Na druhé straně je eliminován vazokonstrikční účinek na svalové cévy, a tím eliminován účinek na systémový krevní tlak.

Podání desmopresinu vede ke zvýšené reabsorpci molekul vody ve sběracím kanálku nefronu bez transportu iontů. V důsledku toho dochází k redukci objemu moči a dochází k vzestupu její osmolarity. Pokud je správně načasované jeho podání, tzn. ve večerních hodinách, dochází k výraznému poklesu poměru noční/celková diuréza. Tímto způsobem jsme schopni minimalizovat objem noční diurézy. Z hlediska iontových poměrů, při podání desmopresinu dochází ke zvýšení sekrece kalciových iontů do moči a poklesu sekrece iontů draslíku do moči. Není dotčena sekrece iontů sodíku do moči, ale vzhledem k retenci molekul vody dochází k relativní diluční hyponatrémii a k poklesu osmolarity krevního séra (16, 17).

Z těchto poznatků vycházejí i úvahy možných nežádoucích účinců léčby. U 3–8 % nemocných je pozorována hyponatrémie. Pokud se objevuje, objevuje se po cca 6 měsících nepřerušované léčby, je nezávažná a kromě několika vybraných případů není indikací k přerušení léčby (16, 18, 19). Pokud se objevila závažná hy-

ponatrémie, jednalo se vždy o nemocné ve věku nad 65 let s klinicky němou hyponatrémií ≤ 130 mmol/l ještě před zahájením léčby. Dále riziko závažné hyponatrémie zvyšuje konkomitantní medikace diuretiky, tricyklickými antidepresivy, inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI), chlorpromazinem, carbamazepinem, loperamidem, nesteroidními antiflogistiky (20, 21, 22). Z tohoto důvodu by léčba desmopresinem neměla být zahajována u nemocných s hyponatrémií < 130 mmol/l. U nemocných se současnou medikací uvedenou výše by měla být pravidelně monitorovaná hladina sodíku v krvi.

Dalším nežádoucím účinkem léčby desmopresinem může být bolest hlavy. Výskyt těchto obtíží se týká méně než 10 % nemocných. Jedná se vždy o přechodný jev, který se vyskytuje obvykle na počátku léčby a ani na velkých souborech nemocných nikdy nebyla důvodem k přerušení či ukončení léčby desmopresinem (16, 23, 24). Vzhledem k vzestupu sekrece iontů vápníku do moči vlivem desmopresinu na renální tubuly existuje teoretické riziko zvýšeného vzniku kalciové urolitiázy. Tento teoretický předpoklad se však v praxi nepotvrdil (16, 17, 19).

Terapie desmopresinem je vhodným doplňkem léčby benigní hyperplazie prostaty (BHP). U cca 56–85 % nemocných léčených pro BHP je přítomna noční polyurie. Studie prováděné na této populaci nemocných prokázaly profit doplnění terapie BHP o desmopresin, kdy došlo k signifikantnímu poklesu počtu nočních mikcí, prodloužení doby do prvního nočního močení a prodloužení nejdelší spánkové periody (22, 23).

Desmopresin je doporučován v léčbě i u nemocných s hyperaktivním močovým měchýřem (OAB). Samozřejmě jen u nemocných, u kterých je prokázána noční polyurie. Základem léčby zůstávají anticholinergika, ale při doplnění léčby o desmopresin se výrazně redukuje indikace k podání botulotoxinu, neuromodulaci či chirurgického výkonu na močovém měchýři. U nemocných s OAB a noční polyurií se doporučují režimová opatření, redukce příjmu tekutin v pozdních odpoledních a večerních hodinách. V indikovaných případech se doporučuje dokonce i odpolední podání kličkových diuretik a večerní podání desmopresinu. Na druhou stranu u nemocných s OAB s močovým měchýřem o kapacitě < 250 ml a nízkou compliance < 20 ml/cm H₂O nelze očekávat žádný efekt (25–30). Stejná indikace a stejné limity léčby jsou u nemocných s nykturiemi, kteří jsou postiženi roztroušenou sklerózou mozkomíšního spojenou s noční polyurií (31, 32).

Na našem trhu máme k dispozici desmopresin v perorální lyofylované formě – MINIRIN MELT®. Jeho schválenými indikacemi jsou: centrální diabetes insipidus, primární noční enuréza a nykturie. Při jeho podání je nutné poučení nemocného o jeho mechanismu působení a režimu, který je třeba dodržovat. Účinek podaného desmopresinu je cca 8 hodin. Nemocný by neměl přijímat větší množství tekutin 1 hodinu před jeho podáním a 8 hodin po jeho podání. Za tuto dobu by celkový příjem tekutin neměl přesáhnout 200 ml.

Závěr

Pro diagnózu příčiny nykturie je nutné důkladné vyšetření, které zahrnuje urologické vyšetření. Naprosto nezbytná je analýza mikční karty, kterou vyplňuje nemocný. Je-li příčinou nykturií noční polyurie, pak je nutno odlišit primární a sekundární polyurii. Z toho důvodu je vždy žádoucí úzká spolupráce urologa, nefrologa, kardiologa a případně diabetologa. Jde-li o primární noční polyurii, pak její léčba patří do kompetence urologa. Hormonální léčba desmopresinem je v takovém případě velmi účinná. Často vede ke vzniku nykturií výskyt primární noční polyurie a současně dysfunkce dolních močových cest. V takovém případě je nutná současná léčba obou onemocnění. To je další argument, proč pacient s nykturiemi vyžaduje urologickou péči.

Léčba desmopresinem u správně diagnostikované noční polyurie je vždy vysoce efektivní. Pokud budeme respektovat zásady bezpečné léčby, její kontraindikace, případná omezení spojená s léčbou, bude léčba naprosto bezpečná, bez závažnějších nežádoucích účinků. Naprosto nezbytné je získat nemocného ke spolupráci při léčbě.

Zásady bezpečné a účinné léčby noční polyurie desmopresinem

- spolupracující a poučený pacient
- správná indikace – noční polyurie (mikční deník)
- interní vyšetření k vyloučení jiné příčiny noční polyurie

- pitný režim – omezení tekutin
- respektování kontraindikace léčby dané základem onemocněním
- kontraindikací je hyponatrémie < 130 mmol/l
- nutné kontroly natrémie a kalcie:
 - u nemocných > 65 let a s rizikovou konkomitantní medikací po 2 týdnech léčby
 - u mladších nemocných po 6 měsících nepřerušované léčby
- možnost kombinace s α -blokátory, antimuskariniky i anticholinergiky

Literatura

1. Fiske, et al. Degree of bother cause by nocturia in women. *Neurolog Urology* 2004; 23: 130–133.
2. Robinson D. Nocturia in women. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; 155: 23–31.
3. van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90(7): 644–648.
4. van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG, Kaptein AA, Boon TA, Wooning M. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. *BJU Int* 2004; 93: 1000–1004.
5. Rembratt A, et al. What is nocturnal polyuria? *BJU Int* 2002; 90(Supl 3): 18–20.
6. Kujubu DA, Aboseif SR. An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(8): 426–435.
7. Fügner D. Nykturie. *Urolog. pro Praxi* 2001; 1: 6–8.
8. Lutz-Bucher B, Koch B. Evidence for a direct inhibitory effect of morphine on the secretion of posterior pituitary hormones. *European Journal of Pharmacology* 198; 66(4): 375–378.
9. Atkinson HC, Leggett JD, Wood SA, Castrique ES, Ker-shaw YM, Lightman SL. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Circadian Rhythm by Endocannabinoids Is Sexually Dimorphic. *Endocrinology* 2010; 151(8): 3720–3727.
10. www.wikipedia.org
11. Asplund R. Pharmacotherapy for nocturia in the elderly patient. *Drugs Aging* 2007; 24(4): 325–343.
12. Kujubu DA, Aboseif SR. An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(8): 426–435.
13. Ali A, Snape J. Nocturia in older people: a review of causes, consequences, assessment and management. *Int J Clin Pract* 2004; 58(4): 366–373.
14. Zachoval R, Krhut J, Fügner D, et al. Doporučené postupy diagnostiky a léčby nykturie. *Urolog. pro praxi* 2007; 8(4): 163–166.
15. Vilhelmová L. Současné možnosti ovlivnění nykturie. *Urolog. pro Praxi* 2010; 11(1): 7–10.
16. Bae JH, et al. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007; 178(1): 200–203.

17. Calreus T. Use of desmopressin in elderly patients in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(9): 995–998.
18. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurolog Urology* 2006; 25(2): 105–109.
19. Chang YL, Lin AT, Chen KK. Short-term effects of desmopressin on water and electrolyte excretion in adults with nocturnal polyuria. *J Urol* 2007; 177(6): 2227–2229.
20. Callreus T, Ekman E, Andersen M. Hyponatremia in elderly patients treated with desmopressin for nocturia: a review of case series. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(4): 281–284.
21. Kelleher BH, Henderson SO. Severe hyponatremia due to desmopressin. *Journal of Emergency Medicine* 2006; 30(1): 45–47.
22. Yoong HF, Sundaram MB, Aida Z. Prevalence of nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia. *Med J Malaysia* 2005; 60(3): 294–296.
23. Matiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P, et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002; 89: 855–862.
24. van Kerrebroeck P, Rezpour M, Cortesse A, et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007; 52: 221–229.
25. Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004; 172: 1021–1028.
26. Brubaker L, Fitzgerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J* 2007; 18: 737–741.
27. Hashim H, et al. Desmopressin, as a “designer-drug”, in the treatment of overactive bladder syndrome. *Neurolog Urology* 2009; 28(1): 40–46.
28. Hashim H, et al. Novel uses for antidiuresis. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; 155: 32–36.
29. Asplund R. Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly. *BJU Int* 2005; 96(Suppl 1):15–21.
30. Weatherall M, Arnold T. Nocturia in adults: draft New Zealand guidelines for its assessment and management in primary care. *N Z Med J* 2006; 119(1234): U1976.
31. Zahariou A, Karamouti M, Karagiannis G, Papaioannou P. Maximal bladder capacity is a positive predictor of response to desmopressin treatment in patients with MS and nocturia. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(1): 65–69. Epub 2007 Jul 3.
32. de Séze M, Ruffion A, Chartier-Kastler E. Pharmacological treatment of neurogenic detrusor hyperactivity: oral, patch, intravesical instillation. *Prog Urol* 2007; 17(3): 559–563.

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2011

MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
pacovsky@fnhk.cz

