

Léčba refrakterní enurézy

MUDr. Oldřich Šmakal, CSc.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Základní léčba monosymptomatického nočního pomočování desmopresinem nebo enuretickým alarmem má úspěch v neselektované skupině enuretických dětí v 60–80%. U pacientů, kteří nereagují na léčbu první linie, musí být pečlivě přehodnocen dosavadní diagnostický a léčebný postup. Je potřebné vyřešit případnou obstrukci a obstrukci horních dýchacích cest. Pokud ani další zlepšení režimových opatření s korektním dodržováním základní léčby problémy nevyřeší, je doporučeno využít druhou linii léčby. Nejčastěji se podává kombinovaná léčba desmopresinem s anticholinergiky. Pokud nadále enuréza přetrvává, tak zahajujeme léčbu tricyklickými antidepresivy v monoterapii nebo opět lépe v kombinaci s desmopresinem. Při enuréze, která je nadále rezistentní na prováděnou léčbu, je doporučeno použít všechny dostupné i ne „evidence-based“ léčebné metody.

Klíčová slova: enuréza, léčba, desmopresin, anticholinergika, tricyklická antidepresiva.

Treatment of refractory enuresis

The principal treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin or enuretic alarm has a success rate of 60-80% in an unselected group of enuretic children. In patients not responding to first-line therapy, previous diagnostic and therapeutic management must be re-evaluated carefully. Possible constipation and upper airway obstruction need to be addressed. When further improvements in lifestyle measures and proper adherence to the principal treatment fail to solve the problem, second-line therapy is recommended. Combination therapy with desmopressin and anticholinergics is most commonly administered. If enuresis continues to persist, treatment with tricyclic antidepressants in monotherapy or, preferably, in combination with desmopressin is initiated. In the case of enuresis which remains refractory to the treatment delivered, it is recommended to use all available treatment methods, including non-evidence-based ones.

Key words: enuresis, treatment, desmopressin, anticholinergics, tricyclic antidepressants.

Urol. praxi, 2012; 13(1): 8–10

Monosymptomatické noční pomočování (MNE) je intermitentní mimovolní únik moči v průběhu spánku u dítěte staršího 5 let, bez symptomatologie dolních močových cest a s negativní anamnézou močových infekcí. MNE je nejčastější forma dětské inkontinence, s prevalencí kolem 10% u 7ročních dětí. I přes vysoké procento spontánního ústupu (12–17% ročně) přetrvává mnohdy až do dospělého věku, kde se udává 0,5–1% výskyt (1).

V současné době je doporučeno zahájit aktivní léčbu MNE u dětí starších 5 let. Před nasazením medikamentózní léčby nebo enuretického alarmu je nutné u každého dítěte využít jednoduchých, často rodiči opomíjených behaviorálních metod. Rodiče a dítě by měli být seznámeni se správným pitným a mikčným režimem. Pokud dítě trpí zácpou, je nutné zabezpečit pravidelné vyprazdňování stolice. Rodiče by měli dítě pozitivně motivovat a zapojit do snahy o dodržení kontinence. Pokud tato režimová a motivující opatření nemají efekt, navrhujeme rodičům dvě možnosti základní léčby – léčbu první linie, a to použití enuretického budicího aparátu – alarmu nebo medikamentózní léčbu desmopresinem.

Použití alarmu je vhodné u dítěte, u kterého jsme pomocí správně vyplněné pitné a mikční karty vyloučili noční polyurii a které má nižší kapacitu močového měchýře. Předpokladem úspě-

chu alarmu při léčbě MNE je především dobře motivovaná a spolupracující rodina. Efekt léčby alarmem se udává téměř u 2/3 pacientů s MNE (2). V ČR se však pro použití alarmu rozhodne jen malá část rodičů. Nelíbí se jim nutnost zakoupení budicího aparátu při riziku nejistého efektu léčby a potřebou spolupráce celé rodiny.

Základní medikamentózní léčbou, která se v současnosti používá, je podávání desmopresinu. Léčba desmopresinem je vhodná u dětí s MNE s noční polyurií při normální kapacitě močového měchýře a v případech, kdy léčba alarmem selhala nebo ji rodiče odmítli. Její efektivita u neselektovaných pacientů se udává 60–68% (3).

Pokud dojde při zavedené léčbě k redukci počtu mokrých nocí > 50%, je léčba hodnocena jako úspěšná. U 30–40% dětí při léčbě prostředky první linie enuréza přetrvává a rodiče vyžadují další řešení. Lékař musí pečlivě ve spolupráci s rodiči i s enuretickým dítětem přehodnotit stávající vyšetřovací a léčebný postup.

Při léčbě rezistentní enurézy je nutné opět vyhodnotit a případně doplnit všechny anamnestické údaje, zopakovat vyplnění mikční a pitné karty s vyhodnocením frekvence mikce, mikčních porcí a noční produkce moči. Pátráme po možné dysfunkční mikci se známkami hyperaktivity detruzoru. O hyperaktivitě detru-

zoru může svědčit i zesílená stěna močového měchýře nad 3 mm při plném a nad 5 mm při prázdném měchýři zachycená při ultrazvukovém vyšetření (4). Pokud je nadále přítomna obstrukce, je nutné využít i pomoc gastroenterologa a zácpu odstranit. Pokud jsou u pacienta známky obstrukce horních dýchacích cest, je potřebné zvážit její řešení. Musíme ve spolupráci s rodiči posoudit, zda dosavadní léčba byla správně použita a pokud ne, tak nedostatky v použití alarmu či při podávání desmopresinu odstranit a ve správném režimu v zavedené léčbě pokračovat. Pokud i přes úpravu léčebného režimu MNE přetrvává, jsou doporučeny následující terapeutické postupy.

- Nejprve by měla být využita druhá modalita z léčby první linie. Podle našich zkušeností však rodiče na případné zakoupení alarmu velmi neradi přistupují a vyžadují jiné řešení.
- Pokud bylo dítě neúspěšně léčeno alarmem, je vhodné využít kombinovanou léčbu alarm + desmopresin. Kombinovaná léčba je, podle většiny publikovaných prací, účinnější než monoterapie enuretickým alarmem nebo desmopresinem, pořadí kombinace neovlivňuje výsledky léčby. Je tedy možno při neúspěchu léčby alarmem přidat desmopresin nebo při selhání iniciační léčby desmopresinem lze současně použít enuretický

alarm. Krátkodobý efekt kombinované léčby je 75–79 %, dlouhodobé výsledky se snižují na 36–37 % (5, 6).

- Při rezistenci enurézy na léčbu první linie je doporučeno zahájit léčbu druhé linie. Podávají se anticholinergika v monoterapii nebo v kombinaci s desmopresinem. Předpokládá se, že u pacientů s dobrou odezvou na léčbu anticholinergiky dochází k instabilitě detruzoru během spánku. Pokud byla ve studiích využita kombinovaná léčba anticholinergiky + desmopresinem, je popisován 66–97,2 % efekt léčby u enuretických pacientů neúspěšně léčených jednou nebo více monoterapií (alarm, desmopresin, anticholinergika, behaviorální terapie, TAD, akupunktura) (7, 8, 9). V kombinaci desmopresin + anticholinergikum se používá 5 mg oxybutininu, 2 mg tolterodinu nebo 0,4 mg/kg propiverinu v jedné večerní dávce. Efekt léčby by se měl projevit do 2 měsíců, většinou však nastupuje dříve. Během léčby může dojít k nárůstu postmikčního rezidua a vzniku obstrukce a pacienty je proto nutno pravidelně sledovat. Pokud je léčba úspěšná, tak je doporučeno podávání kombinace léků minimálně 3 měsíce (10).

- Až třetí volbou léčby u dětí starších 7 let by mělo být použití tricyklických antidepresiv (TAD). Nejčastěji se využívá imipramin ve večerní dávce 25 mg, u dětí starších 9 let se doporučuje podat i 50 mg. V současnosti je možno podat reboxetin, který je méně kardiotoxický, ale i méně účinný. Imipramin je možno s dobrým efektem léčby – 64,6 % podávat jako monoterapii u dětí, které byly neúspěšně léčeny desmopresinem, alarmem a anticholinergiky, efekt reboxetinu je v monoterapii výrazně menší (11).

I přes dobrý terapeutický efekt byl imipramin ze základní léčby MNE vyřazen z důvodů možnosti předávkování s fatálními následky. Ale i v terapeutických dávkách může mít imipramin nežádoucí účinky – sucho v ústech, nauzeu, zácpu, insomnii. Má potenciálně proarytmogenní účinek, proto je před případným nasazením léku nutný cílený odběr anamnestických dat se zaměřením na palpitace, synkopy a u dítěte s pozitivní anamnézou lék nepodávat nebo provést kardiologické vyšetření včetně vyhodnocení dlouhodobého záznamu EKG.

Jako velmi účinné v léčbě enurézy u selektovaných enuretických dětí se popisuje kombinované podávání TAD + anticholinergika s 90,9 % efektem léčby (12). Dále je

možno podávat TAD společně s desmopresinem, který výrazně zlepšuje efektivitu léčby reboxetinem.

Na našem pracovišti máme dobré zkušenosti s kombinovanou léčbou imipramin 12,5 mg + desmopresin i s podáváním imipramin 12,5 mg + propiverin u enurézy rezistentní na léčbu první linie. Při snížené dávce imipraminu jsme nepozorovali nežádoucí účinky podávání TAD s velmi dobrým efektem léčby. Rodiče, kteří jsou poučeni o rizikovitosti léčby imipraminem, velmi dobře přijímají snížení jeho dávkování.

- Pokud je enuréza nadále rezistentní na prováděnou léčbu, je možno použít všechny dostupné i ne „evidence-based“ léčebné metody. Je možno použít akupunkturu, biofeedback, kinezioterapii, podávání diuretik.

Při akupunktuře, elektroakupunktuře a laserové akupunktuře se v několika publikacích popisuje vysoká účinnost – 75–93 % této staré čínské léčebné metody v léčbě MNE. Uvažuje se o 2 možných mechanismech účinku akupunktury: ovlivnění opioidní produkce a produkce antidiuretického hormonu nebo ovlivnění kapacity močového měchýře. Ve většině studií se používají podobné akupunkturní body, které stimulují v různých léčebných schématech. Akupunktura se aplikuje např. 10 dnů za sebou v měsíci po dobu 6 měsíců, nebo 1 x týdně po dobu 4 týdnů, nebo 3 x týdně do celkového počtu 10–15 sezení (13, 14).

Biofeedback nebo kinezioterapii je velmi dobré využít při lázeňské léčbě. Aktivace svalů pánevního dna může vést k reflexnímu utlumení možné hyperaktivity detruzoru během spánku a může být efektivní ve spojení s dalšími léčebnými opatřeními (15).

U pacientů s MNE při polyurii rezistentní na léčbu desmopresinem při dietním omezení sodíku a proteinu se osvědčilo ranní podávání furosemidu 0,5 mg/kg s večerním podáváním desmopresinu (16).

Přes veškerou lékařskou a rodičovskou snahu se však vyskytnou pacienti s MNE, kde přes vystředání všech typů léčby pomočování stále přetrvává. U těchto dětí je vhodné léčbu ukončit, z hygienických důvodů zvážit zajištění suché postele pomocí plen a s odstupem času léčbu opět zahájit. Není vyloučeno, že terapie, která byla na počátku zahájení komplexní léčby MNE neúspěšná, nebude mít s odstupem 1–2 roku efekt (10).

Literatura

1. Kovács L, Rittig S. Patofyziológia primárnej nočnej enúrezy. Čes-slov pediat 1995; 50: 137–143.

2. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD002911.
3. Hjälmås K, Hanson E, Hellström AL, Kruse S, Sillén U. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. Br J Urol. 1998; 82(5): 704–709.
4. Tafuro L, Montaldo P, Iervolino LR, Cioce F, del Gado R. Ultrasonographic bladder measurements can replace urodynamic study for the diagnosis of non-monosymptomatic nocturnal enuresis. BJU Int. 2010; 105(1): 108–111.
5. Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC. Combination of the enuresis alarm and desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis. J Urol. 2008; 179(3): 1128–1131.
6. Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. J Urol. 2001; 166(6): 2456–2458.
7. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2008; 122(5): 1027–1032.
8. Alloussi SH, Mürtz G, Gitzhofer S, Eichel R, Lang C, Madersbacher H, Strugala G, Alloussi S. Failure of monotherapy in primary monosymptomatic enuresis: a combined desmopressin and propiverine treatment regimen improves efficacy outcomes. BJU Int. 2009; 103(12): 1706–1712.
9. Radvanska E, Kovacs L, Rittig S. The role of bladder capacity in antidiuretic and anticholinergic treatment for nocturnal enuresis. J Urol. 2006; 176(2): 764–768. J Urol. 1999; 162(6): 2136–2140.
10. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L. International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. J Urol. 2010; 183(2): 441–447. Epub 2009 Dec 14.
11. Gepertz S, Neveus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. J Urol. 2004; 171(6 Pt 2): 2607–2610.
12. Kaneko K, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y. Combined pharmacotherapy for nocturnal enuresis. Pediatr Nephrol. 2001; 16(8): 662–664.
13. Serel TA, Perk H, Koyuncuoğlu HR, Koşar A, Celik K, Deniz N. Acupuncture therapy in the management of persistent primary nocturnal enuresis—preliminary results. Scand J Urol Nephrol. 2001; 35(1): 40–43.
14. Radmayr C, Schlager A, Studen M, Bartsch G. Prospective randomized trial using laser acupuncture versus desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. Eur Urol. 2001; 40(2): 201–205.
15. Dítě Z. Biofeedback v léčbě inkontinence moči u dětí. Urol. praxi 2010; 11(6): 299–301.
16. De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Donckerwolcke R, Raes A, Dehoorne J, Van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle J. Desmopressin resistant nocturnal polyuria may benefit from furosemide therapy administered in the morning. J Urol. 2007; 178(6): 2635–2639.

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2011

MUDr. Oldřich Šmakal, CSc.

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

