

Nykturie – racionální diagnostika a terapie

doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D.¹, doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.², MUDr. Ondřej Havránek¹,
MUDr. David Němec¹, MUDr. Petr Holý²

¹Urologické oddělení FN Ostrava–Poruba

²Urologické oddělení FTN Praha–Krč

Nykturie je jedním z nejvíce obtěžujících symptomů dolních močových cest a často bývá důvodem, proč pacient poprvé vyhledá pomoc lékaře. Vzhledem k multifaktoriální etiologii a nutnosti interdisciplinárního chápání má do značné míry výlučné postavení. V současné době je na nykturii pohlíženo jako na samostatnou entitu a je zpochybňováno i její zařazení mezi ostatní symptomy dolních cest močových. Nykturii je třeba vnímat jako symptom, v jehož pozadí může stát závažná choroba. Základem diagnostiky jsou neinvazivní postupy, nejdůležitější místo zaujímá mikční deník. V léčbě je užíván desmopresin, v některých případech i léky ovlivňující dynamiku dolních močových cest.

Klíčová slova: noční polyurie, mikční deník, antidiuretická terapie, desmopresin.

Nocturia – rational diagnosis and treatment

Nocturia is one of the most bothersome symptoms of lower urinary tract and may be the leading symptom in medical examination. Nocturia has a special aspect of being of multifactorial etiology so interdisciplinary approach for the diagnosis and treatment is obligatory. Nocturia is at present considered to be a new entity excluded from other symptoms of lower urinary tract and may be a consequence of serious disease. Diagnosis is based on non-invasive methods and the mainstay is the voiding diary. Treatment is based on desmopresin therapy and drugs influencing lower urinary tract in some cases.

Key words: nocturnal polyuria, voiding diary, antidiuretic therapy, desmopressin.

Definice a prevalence nykturie

Nykturii definujeme jako stížnost na nutnost jít se vymočit v noci, přičemž každá nykturie musí být předcházena a následována spánkem. Za nykturii podle této definice nelze tedy považovat například stav, kdy se pacient vzbudí z jiné příčiny (stres, anxiózy, vnější podněty) a jde se vymočit „protože už je vzhůru“. Stejně tak nelze jako nykturii hodnotit stav, kdy se jde pacient několikrát vymočit před usnutím (byť už je noc), nebo močení nad ráno, které pacienta sice probudí, ale po němž již neusne.

Epidemiologické studie ukazují vysokou prevalenci nykturie v populaci. Odhaduje se, že asi 10 % populace starší 20 let má 2 nebo více nykturií. Schatzl uvádí, že alespoň dvě nykturie se vyskytují u 3,1 % žen a 3,4 % mužů ve věku do 30 let, u 7,2 % žen a 5,7 % mužů ve věkové skupině 30–59 let a u 26,7 % žen a 32,4 % mužů starších 60 let (1). Podobně i van Dijk, který studoval prevalenci nykturie u nizozemského obyvatelstva na vzorku 4 721 respondentů, udává, že ve věkové skupině 35–54 let se alespoň jedna nykturie vyskytuje u 34 % a alespoň 2 nykturie u 8 % respondentů. Ve věkové skupině 55–74 let se alespoň jedna nykturie vyskytuje u 42 % a alespoň 2 nykturie u 26 % respondentů a ve věku nad 75 let se jedna nykturie vyskytuje u 41 % a 2 a více nykturií u 37 % dotazovaných (2). Nykturie nepochybně významným způsobem ovlivňuje kvalitu spánku, a tím i kvalitu života. V souboru pacientů, kteří chodí nejméně

2x v noci močit, to považuje za velmi obtěžující 66,9 % žen a 62,2 % mužů (1).

Dopad nykturie na pacienta lze sledovat zejména ve zvýšené únavnosti, snížení psychomotorické výkonnosti, nutnosti delší regenerace a v ovlivnění aktivit v souvislosti s vyhledáváním denního spánku. Mezi prokázané dlouhodobé důsledky nykturií patří větší výskyt depresí, dopravní a pracovní úrazovost, vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění a vyšší výskyt pádů a fraktur s nimi spojených (3).

Etiologie nykturie

Etiologie nykturie je složitá a multifaktoriální. Silně zakořeněná je mezi laickou, ale stále i mezi odbornou veřejností představa, že nykturie je jedním z projevů onemocnění prostaty u mužů. Souvislost mezi nykturií a subvezikální obstrukcí je však jen okrajová a omezená na ty případy, kdy obstrukce vyvolává hyperaktivitu měchýře se sekundárním snížením funkční kapacity močového měchýře. Alespoň částečnou souvislost nykturie se zvětšením prostaty, resp. subvezikální obstrukcí lze prokázat jen asi u 40 % mužů (4).

Nejpodstatnějším argumentem proti hypotéze považující nykturii za přímý důsledek zvětšení prostaty je v podstatě shodná prevalence nykturie u mužů i žen.

Dnes víme, že se na vzniku nykturie podílí nejčastěji polyurie, noční polyurie, snížená kapacita močového měchýře, nebo kombinace těchto faktorů.

Urol. praxi, 2011; 12(6): 345–348

Polyurie – o polyurii hovoříme, pokud množství moči vyprodukované za 24 hod. překračuje 40 ml/kg tělesné hmotnosti, což u 70 kg dospělého představuje množství větší než 2,8 l.

Ve většině případů je hlavní příčinou polyurie zvýšený příjem tekutin. V některých případech však může být polyurie důsledkem glukózou indukované osmotické diurézy při diabetu, nebo necitlivosti renálních tubulů k antidiuretickému hormonu (ADH), či poruše sekrece ADH při diabetu insipidus. Často se též setkáváme s farmakologicky indukovanou polyurií u hypertoniků léčených diuretiky.

Noční polyurie – je stav, kdy diuréza v nočních hodinách tvoří více než 33 % celkové diurézy za 24 hod., přičemž diuréza v denních hodinách je v normě. Mezi nejčastější příčiny patří porucha cirkadiálního rytmu sekrece ADH, který je velmi často narušen u starších lidí, stejně jako ostatní cirkadiální rytmy. Na vzniku noční polyurie se může podílet hypertenze (při hypertenzi je prokázána zvýšená produkce atriálního natriuretického peptidu – ANP), levostranné srdeční selhávání (neschopnost zajištění adekvátního krevního průtoku ledvinami v denní době, kdy jsou přednostně zásobovány jiné orgány a soustavy jako svaly, mozek, gastrointestinální trakt atd., v noční době jsou pak recipročně více perfundovány ledviny), pravostranné srdeční selhávání (přetlak v malém oběhu stimuluje produkci ANP) apod. Velmi často je zmiňován podíl tzv. obstrukční spánkové apnoe, při níž dochází při obstrukci dý-

chacích cest k negativnímu nitrohrudnímu tlaku s následným drážděním síňových baroreceptorů a z toho plynoucí zvýšené produkci ANP. Další příčinou může být chronická žilní nedostatečnost, při níž se extracelulární tekutina nahromaděná přes den v dolních končetinách v noci při poloze vleže mobilizuje a je vylučována ledvinami. V neposlední řadě vede k noční polyurii i obezita, která je spojena s poruchou funkce tzv. „třetího prostoru“ a řada dalších patologických stavů.

V současné době je prokázáno, že noční polyurie je zdaleka nejčastější příčinou nykturií, a to u 74–88 % pacientů (5).

Snížená kapacita močového měchýře – může být důsledkem jak poruchy jímací funkce měchýře, tak poruchy funkce evakuační. Pro ilustraci uvedme jen hyperaktivitu detruzoru na straně jedné a subvezikální obstrukci s postmikčním reziduem na straně druhé.

Diagnostika nykturie

V diagnostice nykturie hrají stěžejní roli nástroje tzv. „neinvasivní urodynamiky“. Stále musíme mít na paměti multifaktoriální etiopatogenezi nykturie, proto už anamnéza musí být v případě dominujících stesků na nykturii pojata šířeji. Kromě obvyklých údajů zjišťujeme i přítomnost a event. i závažnost konkomitantních chorob (ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes), konkomitantní medikaci apod. Snažíme se zjistit, zda pacienta budí opravdu pocit nucení na močení, nebo se budí z jiné příčiny.

Zcela obligatorní je v diagnostice nykturie mikční deník, který většinou vede k rozlišení všech 3 hlavních příčin nykturie (polyurie vs. noční polyurie vs. snížená kapacita močového měchýře).

Zcela nezbytné je rovněž vyšetření moči, vyšetření uroflowmetrie se stanovením postmikčního rezidua pak diagnostiku dále zpřesňuje. Výše uvedená vyšetření umožňují ve velké většině případů stanovit primární léčebnou strategii.

Podobně jako v případě dalších symptomů dolních močových cest, rovněž u nykturie v současné době probíhá intenzivní odborná diskuze, jak měřit její dopad na kvalitu spánku a na kvalitu života. V nedávné době byl vyvinut a publikován dotazník Nocturia QoL Questionnaire (N-QoL) (6). Je to první dotazník vyvinutý speciálně k měření závažnosti nykturie a měření jejího dopadu na kvalitu života, je však poměrně složitý a obsáhlý, obsahuje celkem 13 otázek a teprve budoucnost ukáže, zda-li dojde širšího rutinního uplatnění.

Léčba nykturie

Nesprávnost silně zakořeněné představy o kauzální souvislosti mezi nykturiemi a onemocněním

prostaty, resp. subvezikální obstrukcí potvrzují i velmi špatné výsledky léčby zaměřené na „prostatu“. Například Milani a Djavan ve svém souboru mužů se subvezikální obstrukcí léčených prostata–selektivními α -lytiky neprokázali snížení epizod nykturií ani prodloužení intervalu nerušeného spánku oproti placebu (7). Podobně Yoshimura udává zlepšení nykturií po provedení kompletní chirurgické desobstrukce transuretrální resekci prostaty jen u 19,6 % pacientů (8). Z toho vyplývá, že tento koncept léčby, který je primárně fokusován na „prostatu“ (ať už konzervativní, nebo operační), nemůže sám o sobě řešit uspokojivě problém nykturií.

V současné době se v případech zjištěné **polyurie** snažíme o korekci příjmu tekutin, pátráme po event. diabetu a snažíme se o jeho dokonalou korekci, případně upravujeme antihypertenzní léčbu. V terapii lze využít i léčiva na bázi antidiuretického hormonu. Nejčastěji je využíván desmopresin, což je syntetický analog ADH. Ten byl poprvé syntetizován v 60. letech 20. století, v r. 1978 registrován pro léčbu enurézy a od r. 2001 pro léčbu noční polyurie.

Po perorálním podání dosahuje maximálních sérových hladin za cca 1,5 hodiny, vylučován je z 65 % do moči, degradační poločas je 2–3 hod. Oproti přirozenému hormonu se liší tím, že má podstatně vyšší účinek antidiuretický, ale téměř žádný účinek na hladké svalstvo. Antidiuretický účinek přetrvává u většiny pacientů 8–12 hodin.

V případech zjištěné **noční polyurie** se snažíme rovněž o úpravu režimu příjmu tekutin, kdy doporučujeme jen minimální příjem tekutin po 19. hodině a snažíme se o adekvátní terapii případného základního onemocnění. Jednoznačně je indikována léčba desmopresinem. Asplund například ve své studii prokázal již po 14denní léčbě desmopresinem snížení počtu nykturií z 1,9 na 1,1 a prodloužení doby od usnutí do doby první noční mikce z 3,2 na 4,7 hodin. Ve skupině pacientů léčené placebem nedošlo ani v jednom z těchto parametrů ke změně (9).

Velmi dobrých výsledků při podávání desmopresinu dosáhl i Lose v souboru 144 pacientek s nykturií. U 46 % pacientek dosáhl snížení počtu nykturií alespoň o 50 % (10).

Největší dlouhodobou studií provedenou na populaci dospělých mužů a žen byla studie NOCTUPUS. Po ročním podávání desmopresinu poklesl počet nykturií u mužů z 3,1 na 1,3–1,6 a u žen z 2,9 na 1,2–1,3. Střední doba prvního nerušeného spánku se zvýšila z 157 na 288 min. u mužů a z 142 na 310 min. u žen. Při léčbě desmopresinem byl zaznamenán signifikantní nárůst kvality života ve srovnání s placebem (11). Z klinických zkušeností vyplývá, že celkově odpo-

vidá na léčbu cca 40–50 % pacientů. Není jasné, co je příčinou nedostatečného léčebného efektu u non-responderů. Rovněž není známo, zda lze zvýšit léčebnou efektivitu další eskalací dávky.

Léčba desmopresinem je bezpečná, což prokazují i studie na souborech pacientů starších 65 let.

Ve studii NOCTUPUS byl výskyt závažných nežádoucích účinků vyšší ve skupině pacientů léčených placebem, než u pacientů léčených desmopresinem.

Nejvíce obávaný nežádoucí účinek – hyponatémie s iontovou dysbalancí – je udáván v 3,6–8 % pacientů (12). Na možný rozvoj hyponatémie je třeba pomyslet zejména u pacientů nad 65 let věku a pravidelně monitorovat parametry vnitřního prostředí.

Desmopresin má v léčbě nykturie úroveň průkaznosti 1b a stupeň doporučení A podle Evropské urologické asociace (Úroveň průkaznosti: 1a – metaanalýzy kvalitních randomizovaných kontrolovaných klinických studií, 1b – kvalitní randomizované kontrolované klinické studie, 2a – kontrolované nerandomizované klinické studie, 2b – kvalitní experimentální kohortové studie, 3 – série případů, 4 – odborný názor. Stupeň doporučení: A – doporučeno na podkladě randomizovaných studií, B – doporučeno na podkladě nerandomizovaných studií, C – doporučeno i přes absenci kvalitních studií).

Pokud diagnostikujeme **sníženou kapacitu močového měchýře**, podáváme v první volbě většinou anticholinergika, neboť metody mikčního tréninku nelze pochopitelně využít. Při stanovení času podávání anticholinergik musíme brát v úvahu farmakokinetické vlastnosti jednotlivých preparátů tak, aby dosahovaly maximálních sérových koncentrací v požadovaném časovém období. V současné době víme, že zejména spánek v prvních hodinách po usnutí má největší vliv na regeneraci fyzických a psychických sil organismu, a proto je naší snahou, aby maximální koncentrace anticholinergik bylo dosahováno asi za 3–5 hodin po usnutí.

Při léčbě nykturie je nutno mít stále na paměti její multifaktoriální etiopatogenezi a je třeba v maximální možné míře využít mezioborové spolupráce s internistou, endokrinologem a dalšími odborníky.

Praktické aspekty léčby nykturie

Základem léčby je restrikce příjmu tekutin po 19. hodině (resp. alespoň 2 hod. před usnutím). Dalším základním kamenem je léčba desmopresinem. V současné době jsou k dispozici tablety pro sublinguální podávání (Minirin

MELT 60 µg, Minirin MELT 120 µg). Vkládají se pod jazyk, nechávají se rozpustit. Výhodou je to, že se nemusejí zapíjet vodou, což pomáhá dodržet restriktci tekutin, a tím zlepšit účinnost. Tato léková forma již nahradila dříve užívané tablety s obsahem 0,1 mg a tablety s obsahem 0,2 mg desmopresinu (Minirin tbl. 0,1 mg, Minirin tbl. 0,2 mg). Léčba se zahajuje zpravidla dávkou 60 µg, dle potřeby ji lze v týdenních intervalech zvyšovat až na 240 µg 1x denně před usnutím.

Desmopresin nepodáváme u pacientů starších 65 let se zjištěnou hyponatrémií. U pacientů starších 65 let s normonatrémií kontrolujeme sérové hladinu iontů 3 dny po začátku léčby a po každém zvýšení dávky. U dlouhodobě léčených pacientů se doporučují laboratorní kontroly co půl roku. Pokud se objeví příznaky retence vody nebo hyponatrémie (bolesti hlavy, pocity na zvracení, zvracení, přírůstek hmotnosti atd.) je třeba léčbu ihned přerušit. Nejlepší prevencí vzniku hyponatrémie je respektovat doporučení restriktce tekutin 1 hodinu před a 8 hodin po podání desmopresinu na cca 0,2l.

Preskripcí desmopresinu v současné době není vázána odborností předepisujícího lékaře.

V případě snížené kapacity močového měchýře, lze doplnit podávání anticholinergik. Vybíráme však spíše anticholinergika s krátkým poločasem, aby bylo účinných hladin dosahováno v první polovině noci. Stejně jako v případě desmopresinu je třeba dávku anticholinergika individuálně vytitrovat.

V minulosti se stávalo, že zdravotní pojišťovny odmítaly akceptovat preskripci léčby nykturie na kód Mezinárodní klasifikace nemocí NKM-10 N 40 (zbytnění prostaty), N 39,9 (poruchy močové soustavy NS). Pro potřeby plátců péče je proto s výhodou při vykazování užívat kód R 35 zahrnující přímo polyurii a nykturii. Předejde se tak potížím s přiřazováním předepsaných preparátů k příslušným diagnózám.

Důvody, proč by se měl urolog nykturií zabývat

Důvodů, proč by měl urolog věnovat pozornost problematice nykturie je hodně.

Především jsou pacienti s nykturií, zejména muži, historicky velmi často odesíláni k urologickému vyšetření. Pacienti s nykturií tedy tvoří podstatnou část klientely každého urologa a už z toho důvodu by měl být každý urolog v této oblasti odborně na výši.

Urolog má jako jediný z hlediska své odbornosti možnost posoudit funkční stav dolních močových cest komplexně a adekvátně posoudit případné další etiopatogenetické faktory nykturie (malá kapacita močového měchýře, subvezikální obstrukce s postmikčním reziduem).

Diagnostika nykturie je velmi jednoduchá, rychlá a levná.

Léčba nykturie může být velmi efektivní s přímým dopadem na zlepšení kvality života pacienta. Léčba nykturie je při dodržení elementárních pravidel velmi bezpečná, nežádoucí účinky jsou velmi řídké. Urolog může pacientovi přicházejícímu primárně pro nykturie nabídnout po vyřešení jeho problému další komplexní urologickou péči (prevence, dispens atd.). Z hlediska středně- a dlouhodobého by urologové měli vzhledem k existujícím snahám o redukci náplně a rozsahu oboru hledat další oblasti, kde by mohli nabídnout své „know-how“.

Shrnutí

Nykturie je jedním z nejvíce obtěžujících symptomů dolních močových cest, v jejichž rámci má zvláštní postavení. Zásadní význam v diagnostice nykturie má zejména mikční deník. Cílem diagnostiky je zejména diferenciací mezi polyurií, noční polyurií a sníženou kapacitou močového měchýře, jako příčinami nykturie. Noční polyurie se vyskytuje až u 88 % pacientů s nykturií.

Léčba je individuální s využitím behaviorálních metod, farmakoterapie desmopresinem, případně anticholinergiky, nutností je léčba případného základního onemocnění (diabetes, hypertenze) a mezioborová spolupráce.

Literatura

1. Schatzl G, Teml C, Schmidbauer J, et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. *Urology* 2000; 56: 71–75.
2. Van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90: 644–648.
3. Weiss JP, Blavais JG. Nocturia. *J Urol* 2000; 163: 5–12.
4. Chang SC, Lin AT, Chen KK, et al. Multifactorial nature of male nocturia. *Urology* 2006; 67 (3): 541–544.
5. van Kerrebroeck P, Hashim H, Holm-Larsen T, et al. Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(6): 807–816.
6. Abraham L, Hareendran A, Mills IW, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology* 2004; 63: 481–486.
7. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adreno-receptor antagonists. *BJU Int*. 2005; 95(Suppl 4): 29–36.
8. Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, et al. Nocturia nad benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61(4): 786–790.
9. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999; 83: 591–595.
10. Lose G, Losos O, Freeman RM, et al. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 1106–1113.
11. Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004; 172(3): 1021–1025.
12. Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002; 59(4): 485–489.

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2011

doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D.

Urologické oddělení FN

Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava–

Poruba

jan.krhut@fnspo.cz

