

Konzervativní terapie neurogenních dysfunkcí dolních močových cest – 2. část

MUDr. Miroslav Záleský, Ph.D.

Urologické oddělení ÚVN, Praha

Urologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

V přehledovém článku uvádíme možnosti farmakologické a nefarmakologické terapie neurogenních dysfunkcí dolních močových cest (DMC). Neurogenní léze vedoucí k ovlivnění DMC lze rozdělit na suprapontinní, infrapontinní a sakrální a periferní léze. Vzhledem ke komplexnímu charakteru neurogenních poruch je nutné indikovat terapii na základě urodynamického vyšetření. Účelem terapie neurogenních dysfunkcí DMC je ochrana horních močových cest, dosažení kontinence, zajištění dostatečné evakuace DMC a zlepšení kvality života pacientů. Toho se snažíme dosáhnout kombinací nefarmakologických opatření a farmakoterapie. Nefarmakologickým opatřením dominuje intermitentní katetrizace indikovaná při neadekvátní evakuaci DMC. Ve farmakoterapii dominuje terapie hyperaktivity detruzoru perorálními anticholinergiky, narůstající roli získává intravezikální aplikace botulotoxinu při jejich nedostatečném efektu.

Klíčová slova: neurogenní dysfunkce dolních močových cest, urodynamika, intermitentní katetrizace, anticholinergika, botulotoxin.

Conservative therapy of neurogenic lower urinary tract dysfunctions – 2nd part

Possibilities of pharmacological and non-pharmacological therapy of neurogenic lower urinary tract dysfunctions are presented. Neurogenic lesions leading to lower urinary tract dysfunctions can be divided into suprapontine, infrapontine, and sacral and peripheral lesions. Due to the complexity of neurogenic disorders, it is necessary to base treatment on urodynamics results. The aim of therapy of neurogenic lower urinary tract dysfunctions is to protect the upper urinary tract, achieve continence, ensure adequate evacuation of bladder, and improve patients' quality of life. Combination of non-pharmacological treatment and pharmacotherapy is usually applied. Intermittent catheterization is cornerstone of non-pharmacological treatment lower urinary tract dysfunction with inadequate evacuation of bladder. Oral anticholinergics dominates in pharmacotherapy of detrusor overactivity. Intravesical application of botulinum toxin acquires an increasing role in case of insufficient effect of oral anticholinergics.

Key words: neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, urodynamics, intermittent catheterization, anticholinergics, botulinum toxin.

Úvod

Funkcí dolních močových cest je jímání pravidelně přitékající moče z horních močových cest a její uskladnění do doby její evakuace v sociálně vhodný okamžik. V tento moment, který je za normálních okolností ovlivnitelný lidskou vůlí, dochází ke koordinovanému uvolnění příčně pruhovaného zevního svěrače a kontrakci detruzoru močového měchýře.

Na tomto procesu se podílí orgány dolních močových cest, kterými jsou močový měchýř, uretra, a okolní struktury, kterými jsou externí sfinkter, pánevní dno a prostata.

Celý proces je pod přímou kontrolou nervových struktur zodpovědných za tzv. mikční reflex. Díky složitému řízení centrálním nervovým systémem (CNS) zejména oblastí frontálního kortexu se z nepodmíněného mikčního

reflexu stává reflex podmíněný a při normální funkci všech složek je mikce plně pod kontrolou lidské vůle (1).

Na mikčním reflexu a jeho ovlivnění CNS se podílí následující neurogenní struktury (viz obrázek 1) (2):

■ Parasympatikus s jádrem v sakrální míše S2–S4. Parasympatikus běží v pánevních nervových pleteních a je zodpovědný za tonus a kontrakci svaloviny močového

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Miroslav Záleský, Ph.D., miroslav.zalesky@uvn.cz

Urologické oddělení ÚVN, U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(3): 109–113

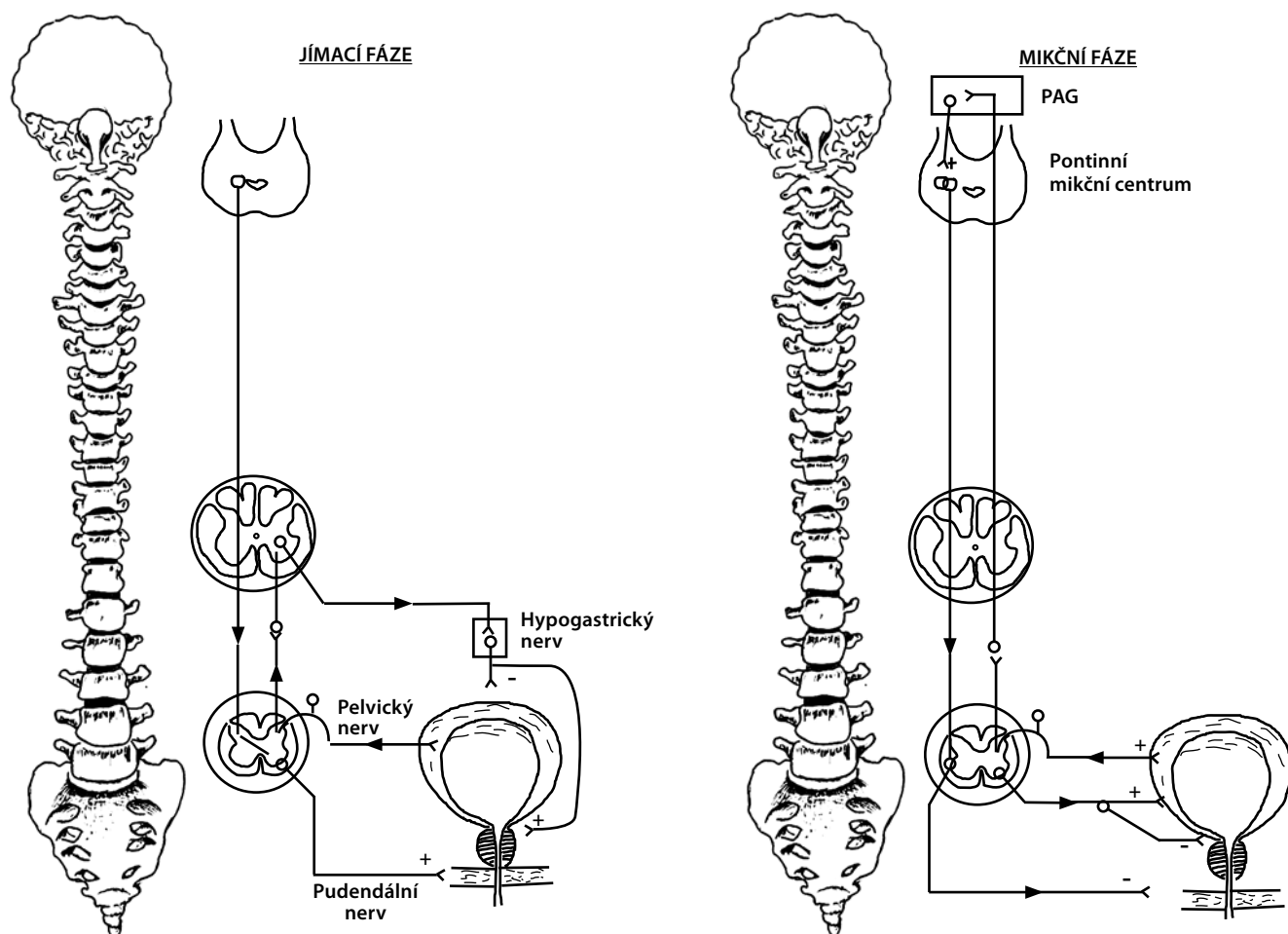
Článek přijat redakcí: 4. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2021

Obr. 1. Schéma zobrazující reflexní okruhy řídící kontinenci a mikci; upraveno podle (2)

A) Jímací reflexy – malá distenze močového měchýře vede ke vzniku malého počtu aferentních impulzů, což aktivuje sympatikus působící na bázi močového měchýře a proximální uretru a pudendální nerv působící na zevní příčně pruhovaný svěrač. Tyto tzv. „ochranné reflexy“ zajišťující kontinenci jsou reflexy spinálními. Sympatikus rovněž relaxuje svalovinu detruzoru a moduluje přenos v intramurálních gangliích. Oblast ventrálního pontu (pontinní jímací centrum a „L“ oblast) zvyšuje aktivitu zevního uretrálního svěrače.

B) Mikční reflexy – velký počet aferentních impulzů z močového měchýře aktivuje cestou spinobulbospinálního reflexu parasympatikus působící na močový měchýř a vnitřní uretrální svěrač. Dochází k inhibici sympatiku a pudendálního nervu působících na vnitřní a zevní uretrální svěrač. Aferentní dráhy mikčního reflexu vedou do pontinního mikčního centra přes periaquedukální šedou hmotu.



PAG – periaquedukální šedá hmota

měchýře (detruzoru) působením na muskarinové receptory.

- Sympatikus vycházející z thorako-lumbální oblasti Th10–L2 a cestou nervus hypogastricus ovlivňuje působením na adrenergní alfa-receptory hrdla močového měchýře, vnitřní svěrač a proximální část uretry. Tím se podílí jednak na mikci a také na ejakulaci. Ve fázi jímací pak sympatikus relaxuje svalovinu detruzoru působením na beta-receptory.
- Pudendální nerv s jádrem v sakrální míše inervující příčně pruhovaný externí svěrač.
- Pontinní mikční centrum zajišťuje přepnutí z fáze jímací do fáze mikční a koordinu-

je relaxaci zevního sfinkteru s kontrakcí detruzoru.

- CNS, zejména frontální kortex, řídí volní spuštění mikčního reflexu a v ostatním čase tento reflex tlumí.

Neurogenní dysfunkce DMC lze rozdělit podle etiologie na vrozené (spinální dysrafismy), náhle vzniklé (traumatické, ischemické) a pomalu progredující (obvykle degenerativní choroby). Vrozené a náhle vzniklé neurogenní poruchy často vedou k větší odezvě na horních močových cestách (HMC) kvůli vysokotlakému veziko-uretrálnímu refluxu. Chronické poruchy díky kompenzačním mechanismům ovlivňují HMC méně často.

Předmětem tohoto souhrnu je konzervativní terapie neurogenních DMC, konkrétně jejich nefarmakologická a farmakologická léčba.

Terapie neurogenních dysfunkcí dolních močových cest

Terapie neurogenních dysfunkcí DMC se odvíjí od typu neurologického postižení a jeho dopadu na inervaci dolních močových cest.

Poruchy podle výše uvedeného neurologického postižení a jejich projevů lze rozdělit na (obrázek 2):

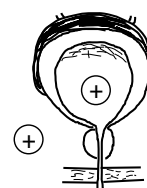
- suprapontinní léze,
- infrapontinní léze,
- sakrální a periferní léze.

Obr. 2. Typy poruch podle výše neurologického postižení; upraveno podle (4)**Suprapontinní léze**

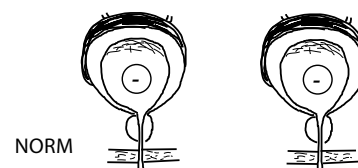
Suprapontinní struktury mají na mikční reflex inhibiční vliv. Jejich poškozením tak dochází k narušení této inhibice vedoucí nejčastěji k projevům hyperaktivity detruzoru vedoucí k urgencím s nebo bez močové inkontinence.

**Infrapontinní léze**

Infrapontinní léze vyřazením řídících struktur CNS způsobuje ztrátu volního ovlivnění mikce. Detruzor je hyperaktivní. Abstinencí koordinace detruzoru a sfinkteru vede k hyperaktivitě sfinkteru a detruzoro-sfinkterické dyssynergii.

**Sakrální a periferní léze**

Postižení sakrálního mikčního centra a nervových struktur vede k hypokontraktilitě až akontraktilitě detruzoru s jeho nedostatečnou evakuací. Sfinkter je normotonický nebo hypotonický.

**Suprapontinní léze**

Suprapontinní struktury mají na mikční reflex inhibiční vliv. Jejich poškozením dochází k narušení této inhibice způsobující nejčastěji hyperaktivitu detruzoru vedoucí k urgencím s nebo bez močové inkontinence.

Ovlivnění horních močových cest je v případě těchto poruch minimální, neboť obvykle dochází k neporušené evakuaci měchýře bez detruzoro-sfinkterické dyssynergie a bez přenosu zvýšeného tlaku na oblast horních močových cest.

Mezi nejčastěji se vyskytující suprapontinní léze způsobující dysfunkce močových cest patří: stavy po iktu, Alzheimerova choroba, sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, úrazy s poškozením mozku a mozkové nádory.

Infrapontinní léze

Infrapontinní léze vyřazením řídících struktur CNS způsobují ztrátu volního ovlivnění mikce. Mikce někdy označovaná za reflexní

není ovlivnitelná vůlí a po naplnění močového měchýře dochází k jeho spontánnímu vyprázdnění reflexní kontrakcí detruzoru projevující se močovou inkontinencí. Vyřazením pontinního centra dochází k absenci koordinace kontrakce detruzoru a relaxace příčně pruhovaného externího sfinkteru, tedy detruzoro-sfinkterické dyssynergii. To může vést k nedostatečné evakuaci močového měchýře a také k přenosu zvýšeného tlaku na oblast horních močových cest vedoucí k hydronefrozě a renální insuficienci.

Mezi nejčastěji se vyskytující infrapontinní léze způsobující dysfunkce močových cest patří: traumatické spinální léze a ischemické spinální léze, spinální dysrafismy.

Sakrální a periferní léze

Sakrální mikční centrum a parasympatické periferní nervové struktury jsou zodpovědné za evakuaci močového měchýře. Jejich postižení tak nejčastěji vede k hy-

pokontraktilitě až akontraktilitě detruzoru s jeho nedostatečnou evakuací, nárůstem postmikčního rezidua a při špatně zvolené terapii nakonec k chronické močové retenci s paradoxní ischurií. Protože obvykle nedochází k veziko-ureterálnímu refluxu, je ovlivnění horních močových cest až pozdním projevem těchto dysfunkcí.

Mezi nejčastěji se vyskytující sakrální a periferní léze způsobující dysfunkce močových cest patří: traumatické spinální léze v místě sakrálního mikčního centra, mediální protruze inter-vertebrálních disků v oblasti LS páteře (syndrom cauda equina), diabetická periferní neuropatie, periferní neuropatie při abúzu alkoholu, porušení periferního nervového zásobení v důsledku operací v malé pánvi.

Neurologická postižení jednotlivých struktur jsou ve většině případů nekompletní, a tak i projevy neurologických postižení popsaných výše jsou jen orientační.

Tab. 1. Rozdělení neurogenních dysfunkcí dolních močových cest stanovené na základě provedeného urodynamického vyšetření

	Močový měchýř (detruzor)	Sfinkter
Hyperfunkce	Hyperaktivita detruzoru	Detruzoro-sfinkterická dyssynergie
Hypofunkce	Hypokontraktilita/Akontraktilita detruzoru	Hypoaktivita sfinkteru

V případech neurogenních dysfunkcí DMC je nutné provést kompletní neurologické a urodynamické vyšetření a na jeho základě stanovit správná cílená terapeutická opatření (3, 4).

Cílem terapie neurogenních dysfunkcí dolních močových cest (DMC) je:

- ochrana horních močových cest (HMC) a renálních funkcí,
- dosažení kontinence pacienta,
- obnova funkcí dolních močových cest nebo adekvátní evakuace DMC,
- zlepšení kvality života pacientů.

Dále uvádíme možnosti nefarmakologické a farmakologické terapie rozdělené podle typu neurogenních dysfunkcí dolních močových cest stanovené na základě provedeného urodynamického vyšetření (tabulka 1).

Nefarmakologická terapie

Hyperaktivita detruzoru

Neurologické postižení suprapontinních struktur, ale rovněž infrapontinních/suprasakrálních struktur vede nejčastěji k hyperaktivitě detruzoru. Terapie je zaměřená na ochranu horních močových cest a projevy hyperaktivity detruzoru (urgence a urgentní močová inkontinence).

Reflexní mikce (bladder triggering)

Tato metoda je popisována u léze horního motoneuronu, kdy je zachován mikční reflex, který lze reflexně vyvolat působením na sakrální a lumbální dermatomy. Tento způsob řízené evakuace je možné praktikovat v případě absence detruzoro-sfinkterické dyssynergie či jiné obstrukce DMC. V opačném případě vede ke vzniku vysokého intravezikálního tlaku v době mikce s rizikem přenosu na horní močové cesty a poškozením renálních funkcí. Obecně je užití této metody možné velmi obezřetně po průkazu její bezpečnosti se změněním intravezikálního tlaku v době mikce při urodynamickém vyšetření.

Dočasné elektrostimulační a magnetostimulační metody

Perkutánní stimulace tibiálního nervu (PTNS) je účinnou metodou v léčbě hyperaktivity detruzoru. Mechanismem účinku je aferentní ovlivnění mikčního jádra v oblasti S2–S4 cestou nervus tibialis. Zejména v případě hyperaktivity detruzoru vzniklé po mozkových příhodách byl její efekt dostatečně prokázán (5). V ostatních případech neurogenní etiologie detruzorové hyperaktivity data podporující efektivitu této metody spíše chybí.

Opakované transkraniální magnetické stimule

Pozitivní efekt transkraniální magnetické stimule na hyperaktivitu detruzoru byl prokázán u pacientů s roztroušenou sklerózou a Parkinsonovou chorobou (6, 7). Je však stále považována za metodu výzkumnou (4).

Hypokontraktilita/Akontraktilita detruzoru

Asistovaná evakuace močového měchýře (Credeho manévr apod.)

K těmto historicky uváděným metodám patří Credeho manévr, Valsalvův manévr či jiné typy fyzikální exprese močového měchýře. Tyto metody vedou obvykle k nedostatečné evakuaci močového měchýře doprovázené nadměrným zvýšením intravezikálního tlaku s možným přenosem na horní močové cesty a jsou již v dnešní době překonány jinými typy terapie určené k evakuaci dolních močových cest, jako je intermitentní katetrizace (ČIK).

Tento typ terapie tak není k evakuaci DMC doporučen.

ČIK či pravidelná katetrizace druhou osobou

Čistá intermitentní katetrizace pacientem představená Lapidemem v roce 1972 rychle získala nezastupitelné místo v terapii neurogenních dysfunkcí DMC (8).

Může být prováděna pacientem, při poruše hybnosti horních končetin pak ošetřovatelem.

Intermitentní katetrizace je pokládána za základní kámen terapie neurogenních dysfunkcí DMC v případech nedostatečné evakuace DMC v důsledku porušení kterékoli ze složek mikčního reflexu. Při nastavení správné frekvence intermitentní katetrizace dojde ke snížení či vymizení inkontinence, snížení postevakuačního rezidua v močovém měchýři, a tím ke snížení rizika močové infekce. Rovněž dochází ke snížení veziko-ureterálního refluxu a ovlivnění renálních funkcí.

Dříve označovaná čistá intermitentní katetrizace je dnes díky dostupnosti jednorázových sterilních katétrů častěji nahrazena sterilní intermitentní katetrizací. Díky dostupnosti a úhradě katétru s hydrofilním povrchem je intermitentní katetrizace méně traumatizující pro močovou trubici s nižším výskytem uroinfekcí a je dominujícím přístupem v terapii neurogenních dysfunkcí DMC s neadekvátní evakuací měchýře.

V případě nemožnosti užití intermitentní katetrizace je alternativou permanentní derivace DMC. Preferovanou variantou je zavedení epicystostomie před derivací permanentním katétre.

Detruzoro-sfinkterická dyssynergie

Detruzoro-sfinkterická dyssynergie je obvykle důsledkem infrapontinního přerušení mikčního reflexu a je doprovázena hyperaktivitou detruzoru. V této kombinaci je poruchou, která nejvíce ovlivňuje horní močové cesty a při neadekvátním přístupu může vést k renální insuficienci. K ochraně renálních funkcí je tak třeba zabránit spontánně vznikajícím reflexním stahům detruzoru nebo v případě akceptace močové inkontinence přerušit hypertonus v oblasti rhabdosfinkteru. Z konzervativních metod je to tedy kombinace intermitentní katetrizace s terapií hyperaktivity detruzoru perorální farmakoterapií či intravezikální aplikací botulotoxinu (viz níže). S ohledem na vysoké riziko poruch renálních funkcí je třeba velmi pečlivě sledování a monitorace efektu zavedené terapie. V případě nedostatečného efektu je třeba terapii dostatečně modifikovat i za cenu invazivního postupu (např. sfinkterotomie).

Nedostatečná kompetence zevního rhabdosfinkteru

Nedostatečná kompetence zevního svěrače vede k inkontinenci. Vzniká obvykle při

poškození center v sakrální míše a je obvykle doporučována hypokontraktilitou detruzoru. Proto se adekvátní evakuaci DMC (obvykle pomocí ČIK) snažíme inkontinenci minimalizovat předcházením přeplnění močového měchýře. Z hlediska kvality života je důležité zajištění dostatečného množství inkontinenčních pomůcek (vloček, plen). Podcenění inkontinence a hygieny u těchto pacientů může vést ke vzniku či zhoršení dekubitů.

Farmakoterapie

Hyperaktivita detruzoru

Neurologické postižení suprapontinních struktur, ale rovněž infrapontinních/suprasakrálních struktur vede nejčastěji k hyperaktivitě detruzoru. Terapie je zaměřená na projevy hyperaktivity detruzoru (urgence a urgentní močová inkontinence). Lékem volby jsou antimuskarinika a také beta-3 mimetika. Farmakoterapie hyperaktivity detruzoru je obdobná jako farmakoterapie OAB a pro podrobnosti odkazujeme na předchozí souhrn týkající se terapie non-neurogenních dysfunkcí DMC (9).

Při nedostatečném efektu perorální farmakoterapie je možná intravezikální aplikace anticholinergik. Zmiňována je zejména intravezikální aplikace oxybutininu. Tento typ aplikace vede k vyšším hladinám účinné látky v cílovém orgánu (měchýři) a minimálním hladinám v ostatních částech těla. To vede ke zlepšení poměru efektu a vedlejších účinků. Efektivita a bezpečnost intravezikální aplikace 0,1% roztoku oxybutininu byla prokázána v randomizované studii (10). Hlavním problémem je dostupnost terapeutika vhodného k přímé intravezikální aplikaci.

Na hranici konzervativní a operační léčby pak stojí další možnost terapie, kterou je intravezikální aplikace botulotoxinu. V tomto případě je submukózně/intramuskulárně aplikován botulotoxin aplikační jehlou během cystoskopie. Efekt terapie je v řádech měsíců (cca 6–9 měsíců), po odeznění efektu je nutné tuto aplikaci opakovat (11).

Botulotoxin A je schválen k terapii neurogenní hyperaktivity detruzoru. Aplikace vede nejen ke ztlumení hyperaktivity detruzoru, ale obvykle k potlačení veškeré kontraktility detruzoru. To vede k odeznění urgencí a urgentní inkontinence, ale také k nedostatečné evakuaci měchýře, kterou je často nutné řešit zahájením intermitentní katetrizace.

Podle doporučení České urologické společnosti (ČÚS) léčba neurogenní hyperaktivity botulotoxinem probíhá v centrech schválených výborem ČÚS (12).

Další dříve často zmiňovaná terapeutika určená k intravezikální aplikaci v terapii neurogenní hyperaktivity detruzoru (kapsaicin, resiniferatoxin) ve srovnání s aplikací botulotoxinu nedosahují kýžených výsledků a jejich užití je marginální (13).

Hypokontraktilita detruzoru

Potenciální možností farmakoterapie hypokontraktility detruzoru je užití parasymptomimetik. S ohledem na jejich nepříznivý poměr efektu a vedlejších účinků není jejich užití účelné a obecně není doporučeno (14). Zatím jen preklinické studie ukazují možný efekt intravezikálně aplikovaných kanabinoidů (15). Dominantní tak v této indikaci zůstává nefarmakologická terapie (ČIK).

Detruzoro-sfinkterická dyssynergie

Řešením detruzoro-sfinkterické dyssynergie může být aplikace botulotoxinu do oblasti svěrače. To vede ke zlepšení evakuace DMC, snížení intravezikálního tlaku v průběhu reflexní mikce a snížením přenosu tohoto tlaku na horní močové cesty k ochraně renálních funkcí. Důsledkem je zhoršení inkontinence. Nevýhodou aplikace botulotoxinu oproti operačním metodám (sfinkterotomie) je časově omezený efekt.

Nedostatečná kompetence zevního rhabdosfinkteru

V současné době nejsou dostupná data podporující užití farmakoterapie v této indikaci u neurogenních etiologií této poruchy.

Závěr

Účelem terapie neurogenních dysfunkcí DMC je ochrana horních močových cest, dosažení kontinence, zajištění dostatečné evakuace DMC a zlepšení kvality života pacientů. Toho se snažíme dosáhnout kombinací nefarmakologických opatření a farmakoterapie. Stěžejní je stanovení přesného typu poruchy pomocí urodynamického vyšetření a na základě toho indikovat cílená terapeutická opatření. Nefarmakologickým opatřením dominuje intermitentní katetrizace indikovaná při neadekvátní evakuaci DMC. Ve farmakoterapii dominuje role perorálních anticholinergik, narůstající význam získává intravezikální aplikace botulotoxinu.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Zachoval R, Záleský M, Lukeš M, et al. Funkce dolních močových cest a jejich poruchy. Čes Fyziol. 2000; 49: 134–144.
- Zachoval R. Neurofyzilogie a neurofarmakologie dolních močových cest. Nakladatelství Art Print Studio; 2001.
- Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. Eur Urol 2016; 69(2): 324–333.
- EAU Guidelines on Neuro-Urology 2020. [Internet]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Neuro-Urology-2020.pdf>.
- Guo G, Kang Y. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation therapy in patients with urinary incontinence after stroke. Medicine (Baltimore) 2018; 97(52): 1–5.
- Brusa L, Finazzi Agrò E, Petta F, et al. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients. Mov Disord 2009; 24(3): 445–448.
- Centonze D, Petta F, Versace V, et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler. 2007; (2): 269–271.
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol. 1972; 107(3): 458–461.
- Záleský M. Konzervativní terapie non-neurogenních dysfunkcí dolních močových cest. Urol. praxi 2021; 22(2): 65–69.
- Schröder A, Albrecht U, Schnitker J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. Neurourol Urodyn 2016; 35(5): 582–588.
- Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. J Spinal Cord Med 2013; 36(5): 402–419.
- Návrh postupu při preskripci preparátu BOTOX – [Internet]. Česká urologická společnost. Available from: <https://www.cus.cz/pro-odborniky/o-spolecnosti/dulezite-informace/navrh-postupu-pri-preskripci-preparatu-botox/>.
- Giannantonio A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J Urol 2004; 172(1): 240–243.
- Ladi-Seyedian S-S, Nabavizadeh B, Sharifi-Rad L, Kabafzadeh A-M. Pharmacological treatments available for the management of underactive bladder in neurological conditions. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11(2): 193–204.
- Apostolidis A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. Eur Urol 2012; 61(1): 107–109.