

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU NYKTURIE V ČESKÉ REPUBLICE

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NOCTURIA
IN THE CZECH REPUBLIC

Roman Zachoval¹, Jan Krhut^{2,3}, Miroslav Krhovský⁴

¹Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice a 1. LF a 3. LF UK Praha

²Urologické oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

³Katedra chirurgických oborů LF OU Ostrava

⁴Urologické oddělení, Nemocnice Kyjov

Došlo: 19. 11. 2016

Přijato: 7. 12. 2016

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.

Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

e-mail: roman.zachoval@ftn.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Zachoval R, Krhut J, Krhovský M. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu nykturie v České republice.

Nykturie je definována jako stížnost na probuzení z nočního spánku pocitem nucení na močení. Jedná se o symptom dolních močových cest (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS), který často bývá prvním důvodem, proč pacient vyhledá pomoc lékaře. Nykturii je ale možno vnímat v šir-

ším kontextu jako samostatnou klinickou jednotku s velmi složitou a multifaktoriální etiopatogenezou. Nejčastější příčinou nykturie je noční polyurie (NP). Prevalence nykturie je vysoká a roste s věkem. Nykturie je asociována s řadou závažných zdravotních problémů, jako je chronická únava, riziko pádů, srdeční selhání apod. Nezpochybnitelný je zásadní dopad nykturie na kvalitu života pacientů. I přes vysokou prevalenci a nesporný klinický význam neexistují zatím specifická doporučení pro diagnostiku a léčbu nykturie. Cílem práce bylo formulovat doporučení pro diagnostiku a léčbu nykturie v podmínkách denní urologické praxe v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nykturie, noční polyurie, dolní cesty močové, kvalita života.

SUMMARY

Zachoval R, Krhut J, Krhovský M. Recommendations for diagnosis and management of nocturia in the Czech Republic.

Nocturia is defined as the complaint that the individual has to wake at night one or more times

for voiding. Nocturia is one of the lower urinary tract symptoms (LUTS) and it is frequently the first symptom to be complained about when seeing a physician. Nocturia can also be regarded as a clinical syndrome with complex and multifactorial etiopathogenesis. The most frequent cause of nocturia is nocturnal polyuria (NP). The prevalence of nocturia is high and it is increasing with the age of patients. Nocturia is associated with a number of serious health conditions, such as fatigue, risk of falling and skeletal fractures, heart failure etc. Nocturia has also an essential impact on quality of life. Despite high prevalence and enormous clinical significance no specific recommendations for nocturia management have been established. The aim of this paper is to define recommendations for diagnostic work up and treatment of nocturia in the milieu of the Czech Republic health care system.

KEY WORDS

Nocturia, nocturnal polyuria, lower urinary tract, quality of life.

.....

DEFINICE NYKTURIE A SOUVISEJÍCÍCH POJMŮ

Podle Mezinárodní společnosti pro kontinenci (ICS) se **nykturie** řadí mezi jímací symptomy dolních močových cest a je definována jako stížnost na probuzení z nočního spánku pocitem nucení na močení. 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 (celá řada poruch spánku psychiatrické či neurologické etiologie, stres, anxiozity, 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 ránem, které pacienta sice probudí, ale po němž již neusne (1).

Symptomy dolních močových cest se dělí na symptomy jímací, vyprazdňovací a postmikční,

Mezi **jímací symptomy** patří urgence, frekvence, nykturie a inkontinence.

Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder = OAB) je definován jako symptomový komplex ukazující na možnou dysfunkci dolních cest močových. Klíčovým symptomem je urgence náhlého vzniklého nucení na močení, kterému lze jen velmi obtížně odolat. Kromě urgency mohou být přítomny i další jímací symptomy (frekvence, nykturie a urgentní inkontinence).

Polyurie je definována jako diuréza větší než 40 ml/kg/24 hodin, tedy u osoby vážící 80 kg je to diuréza větší než 3 200 ml za 24 hodin.

Noční polyurie je definována jako nadměrná produkce moči během spánku. Produkce moči ve spánku by měla u osob mladších 30 let tvořit méně než 20% celkové diurézy za 24 hodin a u osob starších 65 let méně než 33% celkové diurézy za 24 hodin.

EPIDEMIOLOGIE

Nykturie se v populaci vyskytuje velice často. Její celková prevalence je u obou pohlaví obdobná. Podle metaanalýzy Weisse a kol. se nykturie ve věkové skupině 20–40 let vyskytuje u 2–17% mužů a 14–18% žen, ve věkové skupině nad 70 let se vyskytuje u 29–59% mužů a 28–62% žen (2).

V Evropě se s nykturií setkává více než 50% obyvatel starších 65 let, ale pouze 30% z nich konzultuje své potíže s lékařem.

Mezi rizikové faktory nykturie patří věk, metabolický syndrom, životní styl, etnická příslušnost, socioekonomický status, operace v oblasti pánve, menopauza, specifické okolnosti a komorbidity, jako např. benigní hyperplazie prostaty, OAB, diabetes mellitus, hypertenze, koronární onemocnění, deprese, spánková apnoe a chrápání a neurologická onemocnění.

ZDRAVOTNÍ DOPADY NYKTURIE

Nykturie nepochybně významným způsobem ovlivňuje kvalitu spánku, a tím i kvalitu života. V souboru pacientů, kteří chodí močit nejméně

2x za noc, to považuje za velmi obtěžující 66,9% žen a 62,2% mužů (3).

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 (4).

ETIOLOGIE

Nykturie se podle etiopatogeneze dělí do několika skupin:

- **Nykturie na podkladě polyurie** – stav, kdy pacient vytvoří více než 40 ml moči/kg váhy za 24 hodin. Nejčastější příčinou, která tento stav vyvolá, je polyurie způsobená osmotickou diurézou u diabetes mellitus. Mezi další příčiny polyurie se řadí diabetes insipidus (hypofyzární, renální, těhotenský), případně behaviorálně podmíněný nadměrný příjem tekutin.
- **Nykturie na podkladě noční polyurie – je považovaná za hlavní příčinu nykturie.** Je definována jako nadměrná produkce moči během spánku (nad 20% celkového denního objemu u mladých jedinců a nad 33% ve vyšším věku, 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 dýchacích cest k negativnímu nitrohručnímu 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 mnoho dalších patologických stavů.

V současné době je prokázáno, že se noční polyurie alespoň zčásti podílí na vzniku nykturií u 74–88% pacientů (5).

- **Nykturie na podkladě poruchy jímací funkce močového měchýře** – pacienti, kteří trpí touto formou nykturie, netvoří během noci větší objem moči. Nalézáme u nich snížený mikční objem. Tato porucha může být důsledkem jak poruchy jímací funkce močového měchýře, tak poruchy funkce evakuační. Nejčastější příčinou je hyperaktivní močový měchýř (OAB) nebo subvezikální obstrukce při benigní hyperplazii prostaty (BHP).

V řadě případů nemá nykturie pouze jednu vyvolávající příčinu, ale výše popsané příčiny se mohou vyskytovat současně a různě se kombinovat.

DIAGNOSTIKA

Cílem diagnostiky nykturie je především zjistit, zda v daném případě skutečně jde o nykturii a následně rozlišit její základní příčiny (diferenciální diagnostika mezi polyurií, noční polyurií a/nebo sníženou kapacitou močového měchýře). V diagnostice nykturie hrají stěžejní roli neinvazivní vyšetřovací metody.

Nejdůležitějším diagnostickým nástrojem je správně a důkladně odebraná anamnéza pacienta. Zaměřujeme se především na mikční zvyklosti ve dne i v noci, konkomitantní urologická onemocnění, konkomitantní interní onemocnění (srdeční choroby, hypertenze, diabetes apod.), konkomitantní medikaci vč. dávkovacího schématu, poru-

chy spánku apod. Snažíme se zjistit, zda pacienta budí pocit nucení na močení, nebo se probouzí z jiné příčiny. Anamnézu lze doplnit o informace získané pomocí některého z dotazníků. Pro měření závažnosti nykturie a měření jejího dopadu na kvalitu života byl vyvinut dotazník Nocturia QoL Questionnaire (N-QoL) (6). Je však poměrně složitý a obsáhlý, obsahuje celkem 13 otázek a v současné době se používá především pro potřeby klinického výzkumu.

Zásadní význam v diagnostice nykturie má hodnocení tzv. mikčních deníků. Jejich analýza většinou rozhodující měrou napomáhá k rozlišení všech tří hlavních příčin nykturie (polyurie vs. noční polyurie vs. snížená kapacita močového měchýře). Pacienti do mikčních deníků zaznamenávají čas a množství vypitých tekutin, čas močení, objem každé porce moči, intenzitu nucení na močení dle škály Patient's Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS), čas ulehnutí ke spánku a čas probuzení (příloha 1). Ideální je zaznamenání mikčního deníku v průběhu 72 hod. V případě přítomnosti inkontinence je vhodné doplnit i vložkový test (7). Pro analýzu příčiny nykturie je pak klíčový dopočet poměru produkce moči během spánku k celkovému dennímu objemu moči při použití mikčního deníku (s kritickou hranicí 20 % u pacientů pod 35 let a 33 % u starších pacientů nad 65 let, ve věku 35–65 let je pak kritická hranice 25 %) (8). Příklady využití údajů z mikčního deníku jsou uvedeny v tabulce 1.

Další obligatorní součástí diagnostiky nykturie je urologické fyzikální vyšetření, kompletní vyšetření moči a vyšetření postmikčního rezidua. Výše uvedená vyšetření umožňují ve velké většině případů stanovit primární léčebnou strategii.

V případě potřeby doplňujeme další specializovaná vyšetření urologická (urodynamické vyšetření)

nebo jiná (laboratorní vyšetření krevního séra, interní vyšetření, kardiologické vyšetření, diabetologické vyšetření, vyšetření ve spánkové laboratoři apod.).

LÉČBA

Léčbu nykturie zahajujeme zejména s ohledem na míru obtěžování pro pacienta. U pacientů s těžkou nykturií ($\geq 4x/noc$) bychom měli zahájit diagnostiku a adekvátní léčbu i v tom případě, že pacient je na tento stav dobře adaptován, protože je známá korelace závažné nykturie s mortalitou (9). Léčba nykturie závisí na její příčině. Velmi často je nutná multioborová spolupráce odborníků různých specializací, nejčastěji internistů, endokrinologů, kardiologů, pneumologů, neurologů a psychiatrů. Léčbu lze rozdělit na režimovou a medikamentózní. Při poruše jímací nebo evakuační funkce močového měchýře může přicházet v úvahu i léčba chirurgická.

Léčba polyurie

U těchto pacientů by mělo být vyšetřeno, zda je polyurie způsobena osmotickou diurézou (např. diabetes mellitus), anebo ji způsobuje diabetes insipidus. V tomto případě je nutné určit, o jaký typ diabetes insipidus se jedná. Léčba polyurie, která je symptomem nějakého jiného onemocnění, patří do rukou odborníka, který musí řešit primární onemocnění. Zásadní chybou je pouhá symptomatická léčba polyurie bez adekvátního vyšetření a léčby primární příčiny.

Ve většině případů je hlavní příčinou polyurie zvýšený příjem tekutin, základem terapie jsou proto režimová opatření, tedy úprava režimu příjmu tekutin s minimálním příjmem tekutin po 19 hodině. Ve farmakologické terapii se využívají

Tab. 1. Praktický příklad sumarizace údajů z různých mikčních deníků s označením správné příčiny nykturie
Tab. 1. Practical example of data summaries from different voiding diaries

24h objem moči	1 900 ml	5 000 ml	2 500 ml
Noční objem moči	1 200 ml	1 500 ml	1 500 ml
Počet mikcí za noc	2	3	6
Noční objem moči/24h objem moči	63 %	30 %	60 %
Diagnóza	Noční polyurie	Polyurie	Noční polyurie + snížená kapacita močového měchýře

Příloha 1. Mikční deník**Attachment 1. Voiding diary****MIKČNÍ DENÍK**

JMÉNO A PŘÍJMENÍ: _____ RODNÉ ČÍSLO: _____ DATUM _____

Během doby, kdy si budete vést mikční kartu, nepijte ani více, ani méně tekutin, než je u Vás obvyklé. Moč je možno po změření množství v jednotlivé porci vylít, není třeba ji schraňovat.

Zapište, prosím, vždy **čas a množství** vypitých tekutin a **čas a množství** vymočené moči.

Do kolonky **naléhavost močení** zapište odpovídající číslo podle níže uvedené stupnice.

Pokud dojde k úniku moči, či úplnému pomočení, udělejte křížek do kolonky **únik moči**. V případě úniku moči bez současného nucení na močení (při zakašlání, kýchnutí) zaznamenejte čas, do kolonky inkontinence označte křížek a do kolonky stupeň urgency zaznamenejte 0. V případě úniku moči při současném neodolatelném nucení na močení zaznamenejte čas, do kolonky inkontinence označte křížek a do kolonky stupeň urgency zaznamenejte 4. Pokud je tento únik ihned následován močením („něco uteklo, než jsem doběhl/a na záchod“), zaznamenejte i vymočený objem.

Do kolonky **probuzení** udělejte křížek při každém močení, které Vás probudilo ze spánku.

Do kolonky **vložky** zaznamenejte čas výměny vložky a rozdíl hmotnosti mezi použitou a suchou vložkou.

Všechny tyto informace jsou pro Vašeho urologa nesmírně cenné a podstatně ulehčí diagnózu a sledování léčby Vašich potíží.

Stupeň naléhavosti močení

0	Žádné nucení	Necítil/a jsem potřebu vyprázdnit močový měchýř, ale vymočil/a jsem se z jiných důvodů
1	Mírné nucení	Mohl/a jsem močení oddálit tak dlouho, jak bylo nutné bez obav z pomočení
2	Středně silné nucení	Mohl/a jsem močení na krátkou chvíli oddálit bez obav z pomočení
3	Silné nucení	Močení jsem nemohl/a oddálit, musel/a jsem spěchat na toaletu, abych se nepomočil/a
4	Urgentní únik moči	Pomočil/a jsem se před příchodem na toaletu

Čas probuzení: _____ Čas uložení ke spánku: _____

PŘÍJEM		VÝDEJ					
Čas	Množství	Čas	Množství	Naléhavost	Únik	Probuzení	Vložky

léčiva na bázi antidiuretického hormonu, nejčastěji desmopresin.

Léčba noční polyurie

Nefarmakologická léčba

Farmakoterapie by měla být zahájena po komplexním vyšetření a měla by být spojena s úpravou životního stylu a dietními opatřeními. Zejména je třeba upravit příjem tekutin – je doporučován minimální příjem tekutin po 19. hodině.

Farmakologická léčba

U některých pacientů lze využít léčbu diuretiky podávanými v podvečer („tea-time diuretics“) (10, 11). Smyslem léčby je snížení objemu extracelulární tekutiny eskalací diurézy ještě před ulehnutím k spánku, a tím snížení nabídky extracelulární tekutiny během noci. Vzhledem k relativní bezpečnosti a velmi rychlému nástupu účinku je nejčastěji využíván furosemid, který inhibuje reabsorpci sodných a chloridových iontů nejenom v proximálním a distálním tubulu, ale i v Henleově kličce. Dávkování musí být individuální (nejčastěji 20–80 mg), po titraci dávky dle účinku se doporučuje laboratorní kontrola vnitřního prostředí.

Základem medikamentózní terapie je však léčba desmopresinem, syntetickým analogem antidiuretického hormonu vazopresinu, který hraje důležitou úlohu v objemové a osmolalické regulaci extracelulární tekutiny lidského organismu. Zvyšuje koncentrační schopnosti distálního tubulu nefronu, a tím snižuje objem produkované moči.

Doporučená denní dávka desmopresinu je 60 µg před spaním, podaná sublingválně. Není-li tato dávka po jednom týdnu dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 120 µg sublingválně a následně na 240 µg sublingválně, vždy v týdenních intervalech.

Nežádoucí účinky léčby desmopresinem

Hyponatrémie

Z hlediska iontových poměrů, dochází při podání desmopresinu 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.

Riziko závažné hyponatrémie zvyšuje konkomitantní medikace diuretiky, tricyklickými antidepresivy, inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI), chlorpromazinem, carbamazepinem, loperamidem, nesteroidními antiflogistiky.

Všichni pacienti by měli být také poučeni o prodromech hyponatrémie – bolestech hlavy, nauze a insomnii, přírůstku na váze a otocích.

Léčba desmopresinem by měla být u rizikových pacientů a pacientů starších 65 let zahájena při monitorování hladiny nátria v séru. Natrémii je doporučováno kontrolovat tři dny po začátku terapie a po každém zvýšení dávky desmopresinu a dále kdykoli během léčby, kdykoli to lékař považuje za nutné. Léčba desmopresinem by neměla být zahajována nebo by se v ní nemělo pokračovat u nemocných s hyponatrémií <130 mmol/l.

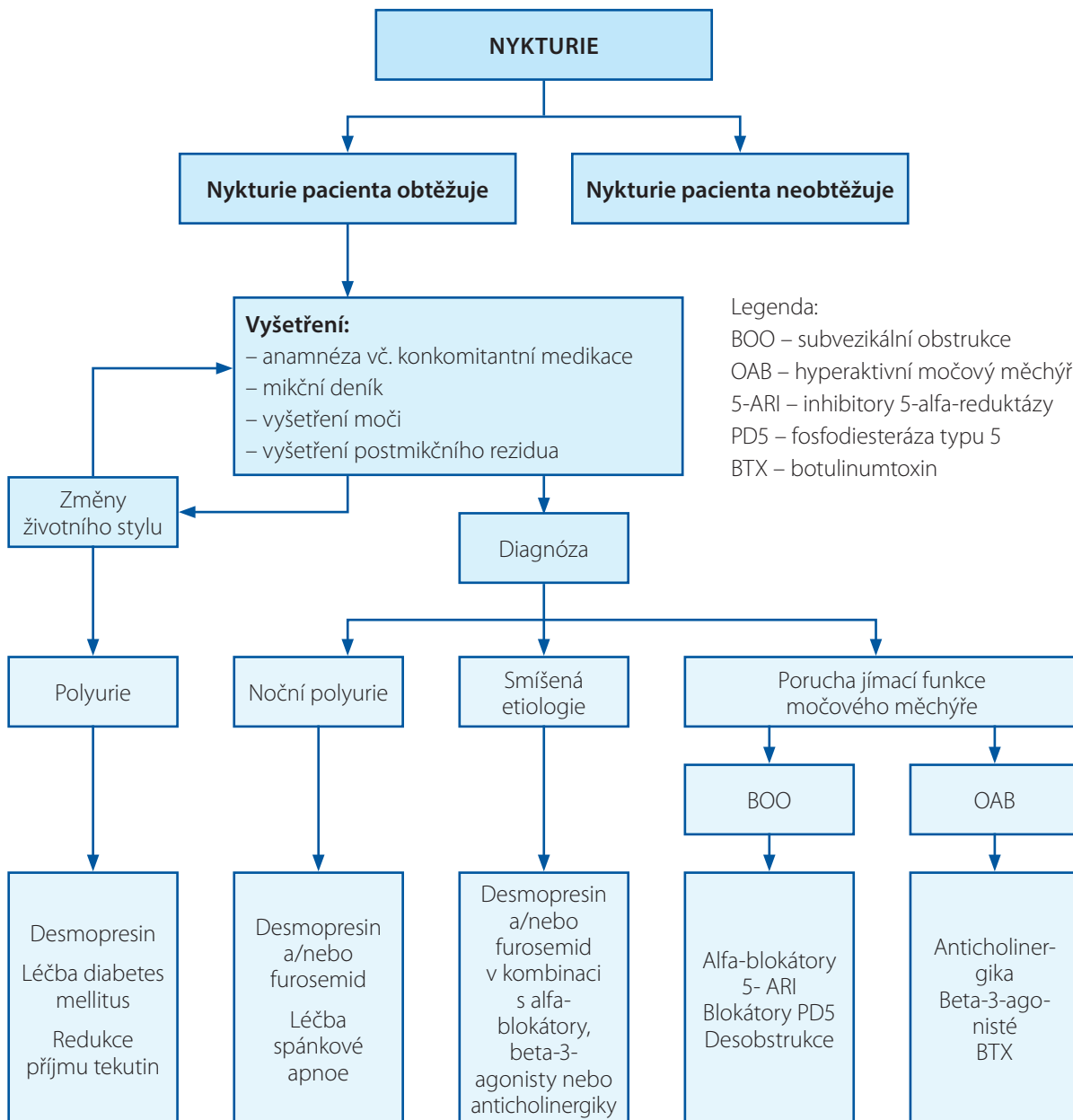
Léčba poruch jímací funkce močového měchýře

Léčba poruch jímací funkce močového měchýře spočívá v režimových opatřeních a behaviorální léčbě a dále především v léčbě farmakologické.

Z režimových opatření se využívá především úprava pitného režimu před spaním, behaviorální léčbu představuje především trénink kapacity močového měchýře.

Farmakologická léčba je založena jednak na myorelaxaci detruzoru, jednak na ovlivnění aferentních vjemů z oblasti dolních močových cest. K těmto účelům je používána celá řada anticholinergik a nově také beta-3-sympatomimetikum mirabegron. Tato farmaka se v České republice z hlediska úhrad dělí do tří skupin, přičemž možnost preskribce preparátu vyšší skupiny je podmíněna nedostatečným účinkem nebo výskytem nežádoucích účinků preparátu skupiny nižší:

- 1. skupina: anticholinergika 1. generace
 - ditropan
 - propiverin
 - trospium
- 2. skupina: anticholinergika 2. generace
 - tolterodin
 - fesoterodin



Obr. 1. Algoritmus diagnostiky a terapie nykturie v kontextu LUTS (upraveno podle (9))

Fig. 1. Diagnostic and therapeutic algorithm for nocturia in the context of LUTS (adapted from (9))

- solifenacin
- darifenacin
- 3. skupina: beta-3-sympatomimetika
 - mirabegron

Na jímací symptomy dolních močových cest včetně nykturie mohou mít také pozitivní vliv alfa-blokátory používané při léčbě BHP.

Diagnosticko-léčebný algoritmus shrnuje obrázek 1.

ZÁVĚR

Nykturie je jedním z nejvýznamnějších jímacích symptomů dolních močových cest a lze ji také v širším kontextu vnímat jako samostatnou nozologickou jednotku s velmi složitou a multifaktoriální etiopatogenezou. Prevalence nykturie je vysoká a přítomnost nykturie je spojena se závažnou morbiditou a mortalitou postižených pacientů a se zásadním negativním dopadem na kvalitu jejich života.

Tato práce formuluje doporučení pro diagnostiku a léčbu nykturie v podmínkách denní urologické praxe v České republice. Tato doporučení vychází

z analýzy a sumarizace doporučení předních světových odborných organizací a jejich adaptaci na systém zdravotní péče v České republice.

LITERATURA

1. **van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al.** Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21(2): 179–178.
2. **Weiss JP, Blaivas JG, Bliwise DL, et al.** The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement. *BJU Int.* 2011 Jul; 108(1): 6–21.
3. **Schatzl G, Temml Ch, Schmidbauer J, et al.** Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. *Urology* 2000; 56: 71–75.
4. **Weiss JP, Blaivas JG.** Nocturia. *J Urol* 2000; 163: 5–12.
5. **Weiss JP.** Prevalence of nocturnal polyuria in nocturia. *J Urol* 2009; 181(Suppl 4): 538.
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. **Krhut J, Zchoval R, Smith PP, Rosier PF, Valansky V, Martan A, Zvara P.** Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2014; 33(5): 507–510.
8. **Hashim H, Abrams P.** Nocturia. *Oxford Urology Library. Oxford University Library* 2015. ISBN: 9780198719113.
9. **Bosch JLHR, Everaert K, Weiss JP, et al.** Would a new definition and classification of nocturia and nocturnal polyuria improve our management of patients? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 283–287.
10. **Reynard JM, Cannon A, Yang Q, Abrams P.** A novel therapy for nocturnal polyuria : a double-blind randomized trial of frusemid against placebo. *BJU* 1998; 81: 215–218
11. **Pedersen PA, Johansen PB.** Prophylactic treatment of adult nocturia with bumetanide. *BJU* 1988; 62: 145–147.
12. **Fu FG, Lavery HJ, Wu DL.** Reducing nocturia in the elderly: a randomized placebo-controlled trial of staggered furosemide and desmopressin. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30(3): 312–316.