proLékaře.cz | 17.7.2025

Závisí vývoj dysfunkce mikce u roztroušené sklerózy na typu neurologické léčby?

Does the Development of Urinary Dysfunction in Multiple Sclerosis Depend on the Type of Neurological Treatment?

Souhrn

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. Onemocnění má u 10–15 % pacientů benigní (remitentní) průběh, stupeň vezikouretrální dysfunkce však nebývá v korelaci s relativně příznivým neurologickým nálezem. Mikční obtíže nejčastěji korelují s mírou spastické paraparézy dolních končetin. Cílem prospektivní studie bylo posoudit ev. pozitivní vliv neurologické léčby interferonem-beta na vývoj mikční dysfunkce ve srovnání s kombinovanou imunosupresí u pacientů se stejnou formou RS. Soubor tvoří celkem 98 pacientů s remitentní formou RS, sledovaných od června 2002 do srpna 2006. 50 pacientů bylo léčeno kombinovanou imunosupresí a 48 pacientů léky první volby. Na základě urologického a urodynamického vyšetření byla aplikována léčba dysfunkce dolních močových cest dle obecně přijatých standardů. Hodnocena byla doba trvání nemoci, stav choroby při vstupu do studie, vývoj neurologického stavu během sledování, doba trvání dysfunkce dolních močových cest při vstupu do studie, základní hodnoty vstupního a kontrolního urologického vyšetření, typ dysfunkce dolních močových cest a urodynamické nálezy při vstupu a během sledování, míra postmikčního a také subjektivní míra „úspěšnosti urologické léčby". U pacientů léčených léky první volby se nepodařilo prokázat statisticky významné zlepšení hodnoty EDSS ani kvality života. V dlouhodobém sledování se u těchto pacientů statisticky významně snižují hodnoty postmikčního rezidua, také urologická léčba je lépe vnímána těmito pacienty. V rámci sledování četnosti typu postižení dolních močových cest a výskytu uroinfekce se pro vývoj dysfunkce jeví významně lepší léčba první volby. Postmikční reziduum zásadním způsobem kvalitu života ovlivňuje. Ani u jedné z léčebných metod se neprokázala závislost žádného z kritérií na věku pacienta.

L. Zámečník[1], K. Novák[1], V. Soukup[1], E. Havrdová[2], I. Nováková[2], D. Horáková[2]

[1] Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[2] Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Libor Zámečník, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: libor.zamecnik@lf1.cuni.cz

Přijato k recenzi: 27. 2 .2007
Přijato do tisku: 14. 5. 2007

Klíčová slova

roztroušená skleróza – mikční obtíže – interferon – remitentní forma

Key words

multiple sclerosis – micturition difficulty – interferon – remittent form

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 8188-3.

proLékaře.cz | 17.7.2025

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an auto-immune disease of the central nervous system. The course of the disease is benign (remittent) in 10 to 15 % of patients, but the degree of vesicouretral dysfunction does not correlate with a relatively favourable neurological finding. Difficult micturition usually correlates with the degree of spastic paraparesis in the lower limbs. The objective of the prospective study was to assess the potential positive effect of neurological treatment with beta interferon on urinary dysfunction as compared with combined immunosuppressive therapy in patients with the same form of MS. The group consisted of 98 patients with the remittent form of MS monitored from June 2002 to August 2006. Fifty patients were receiving combined immunosuppressive therapy, 48 patients were treated with first-choice drugs. Based on urological and urodynamic examinations, the lower urinary tract dysfunction was treated according to generally accepted standards. The duration of the disease, the disease status at inclusion in the study, the trend in the neurological status during monitoring, the length of dysfunction of the lower urinary tract at inclusion in the study, the basic values of the initial and control urological examination, the type of dysfunction of the lower urinary tract, the urodynamic findings at baseline and during the follow up, the degree of post-micturition residual volume, as well as the subjective evaluation of the „success of the urological treatment" were evaluated. No evidence of statistically significant improvement on the EDSS or in the quality of life was found in patients treated with first-choice drugs. Long-term follow up of such patients has shown a statistically significant decrease in the values of post-micturition residual volume and also their subjective perception of the urological treatment has become more positive. First-choice therapy appears to be much better from the viewpoint of the prognosis for the dysfunction in the framework of the follow up of the incidence of the lower urinary tract disorder and of urological infection. Post-micturition residual volume has a crucial impact on the quality of life. None of the above therapies has shown dependence of any of the criteria on patient age.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému. V jeho patogenezi se uplatňují mechanizmy zánětlivé a neurodegenerativní. Terapeuticky jsme schopni v současné době ovlivnit složku zánětlivou a včasné zahájení této léčby může oddálit rozvoj invalidity pacienta. Mikční obtíže, kterými je v průběhu nemoci postiženo až 80 % pacientů, dokážeme ovlivnit jen symptomaticky. Onemocnění má u 10–15 % pacientů neurologicky benigní (remitentní) průběh, ale to ještě nepředpokládá stejně benigní průběh mikční dysfunkce. Vzhledem k tomu, že v 35–97 % jsou postiženy struktury podílející se na inervaci dolních močových cest, patří i mikční potíže mezi hlavní symptomy roztroušené sklerózy [1].

Jestli je něco charakteristické pro mikční symptomy u roztroušené sklerózy, pak je to velká inter- a intraindividuální variabilita, dynamika symptomů v čase a obecná tendence ke zhoršování [2]. Někteří autoři se snažili o stanovení faktorů, které by predikovaly stupeň a typ postižení dolních močových cest, a tím i symptomů, a to dokonce u jednotlivých typů RS. Jistou korelaci našli např. mezi obrazem NMR míchy a urologickými symptomy [3]. V několika dalších studiích však nebyla nalezena korelace mezi lokalizací léze centrálního nervového systému a klinickým nálezem, ani mezi neurologickým nálezem a vezikosfinkterickou dyssynergií, dokonce ani mezi místem léze a vezikosfinkterickou dysfunkcí. Bývá sledována závislost lokalizace postižení CNS na urologickém nálezu [4], ale v literatuře se objevily zmínky o tom, že léčba remitentní formy RS interferonem-beta (prodloužení intervalu mezi atakami a zmírnění průběhu atak, snížení míry axonálního poškození) má příznivý vliv také na průběh a vývoj dysfunkce dolních močových cest, obvyklé u této formy RS [5]. U kombinované imunosuprese tento efekt dosud zkoumán nebyl. V současné době jsme schopni terapeuticky olivnit složku zánětlivou a jedině včasné zahájení této léčby může oddálit rozvoj nevratné invalidity pacienta. V posledních letech se však diskutuje o negativním vlivu tzv. *neutralizačních protilátek proti interferonu beta*, jejichž hladina může být důvodem pro sníženou odpověď na tuto léčbu a progresi choroby [6].

Cílem prospektivní studie bylo posoudit ev. pozitivní vliv neurologické léčby interferonem-beta na vývoj mikční dysfunkce ve srovnání s kombinovanou imunosupresí u pacientů se stejnou formou RS. V dlouhodobém sledování posoudit event. prognostický význam odlišného vývoje dysfunkce dolních močových cest v závislosti na typu neurologické léčby remitentní formy RS a definovat a rozpracovat optimální způsob urologického a urodynamického vyšetření a dispenzarizace pacientů s RS, které autoři sledují již dlouhou dobu [7].

Metodika

Pacienti byli vybíráni z dispenzáře Centra pro demyelinizační onemocnění 1. LF UK a VFN. Pacienti v remitentním stadiu RS byli léčeni klasickou kombinovanou imunosupresí (malé dávky kortikoidů a cytostatik) – 50 pacientů, nebo léky první volby (interferon beta nebo glatiramer acetát) – 48 pacientů, pokud splňovali indikační kritéria stanovená ČNS ČLS JEP. Tato kriteria zahrnují: jistou diagnózu RS potvrzenou typickým nálezem na MRI a nálezem oligoklonálních proužků při izoelektrické fokusaci likvoru; vysokou aktivitu choroby, představovanou výskytem alespoň 2 atak nemoci za rok nebo 3 atak za poslední dva roky; relativně dobrý klinický stav; schopnost dodržovat léčebný režim; schopnost samoaplikace injekcí. Klinický stav byl opakovaně hodnocen klasickou Kurtzkeho Expanded Disability Status Scale (Kurtzke EDSS), která hodnotí jednotlivé funkční systémy a podle jejich postižení dává výsledné skóre. Pracovníci Centra pro demyelinizační onemocnění jsou proškoleni v testování pomocí této škály a mají příslušné mezinárodní atesty.

Na základě urologického a urodynamického vyšetření byla aplikována léčba dysfunkce dolních močových cest dle obecně přijatých standardů (sledování, medikamentózní léčba, intermitentní katetrizace či jiný typ derivace moči, v případě nutnosti chirurgická intervence na dolních močových cestách). Pro potřeby sledování a léčby jsme upravili skupiny pacientů podle urodynamického a klinického nálezu na dolních močových cestách do 3 skupin:

proLékaře.cz | 17.7.2025

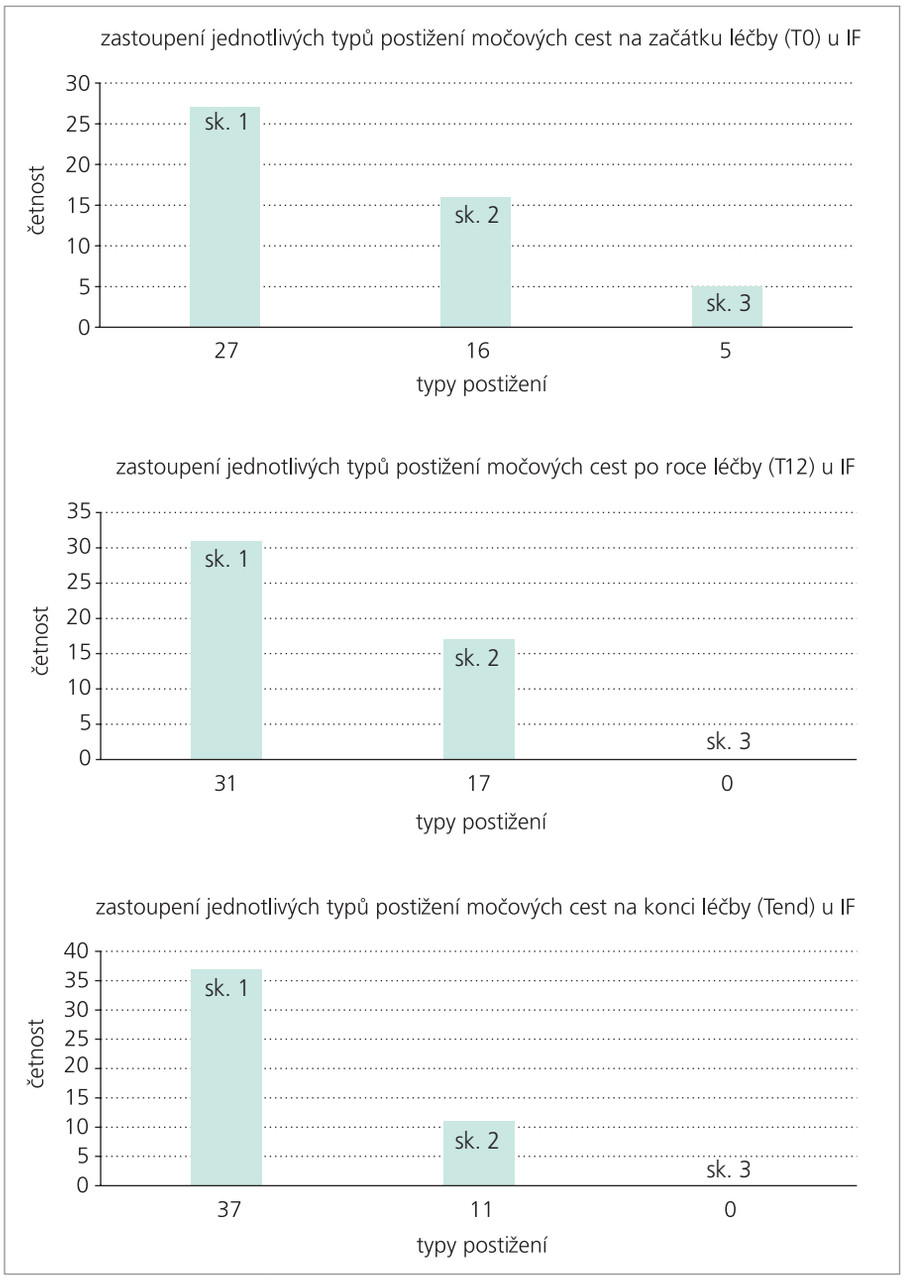
Tab. 1. Charakteristika sledovaných souborů a porovnání vstupních parametrů pacientů v rámci skupin IF (léčených interferony) a IS (léčených kombinovanou imunosupresí).

	věk skupina IF (roky)	doba sledování ve studii IF (měsíce)	délka od stanovení neurologické dg. IF (roky)	délka neurologické terapie IF (roky)	věk skupina IS (roky)	doba sledování ve studii IS (měsíce)	délka od stanovení neurologické dg. IS (roky)	délka neurologické terapie (roky)
průměr	34,30	22,93	8,083	5,37	35,20	22,88	8,24	5,82
sm. odch	7,96	7,33	3,1	1,25	8,36	7,54	2,29	1,46
medián	36	23	8	5	36	23,5	8	6
počet pacientů			48				50	

1. pacienti s hyperreflexií detruzoru bez postmikčního rezidua
2. pacienti s hyperreflexií detruzoru a postmikčním reziduem
3. ostatní (např. hypokonraktilita měchýře) (graf 1, 2)

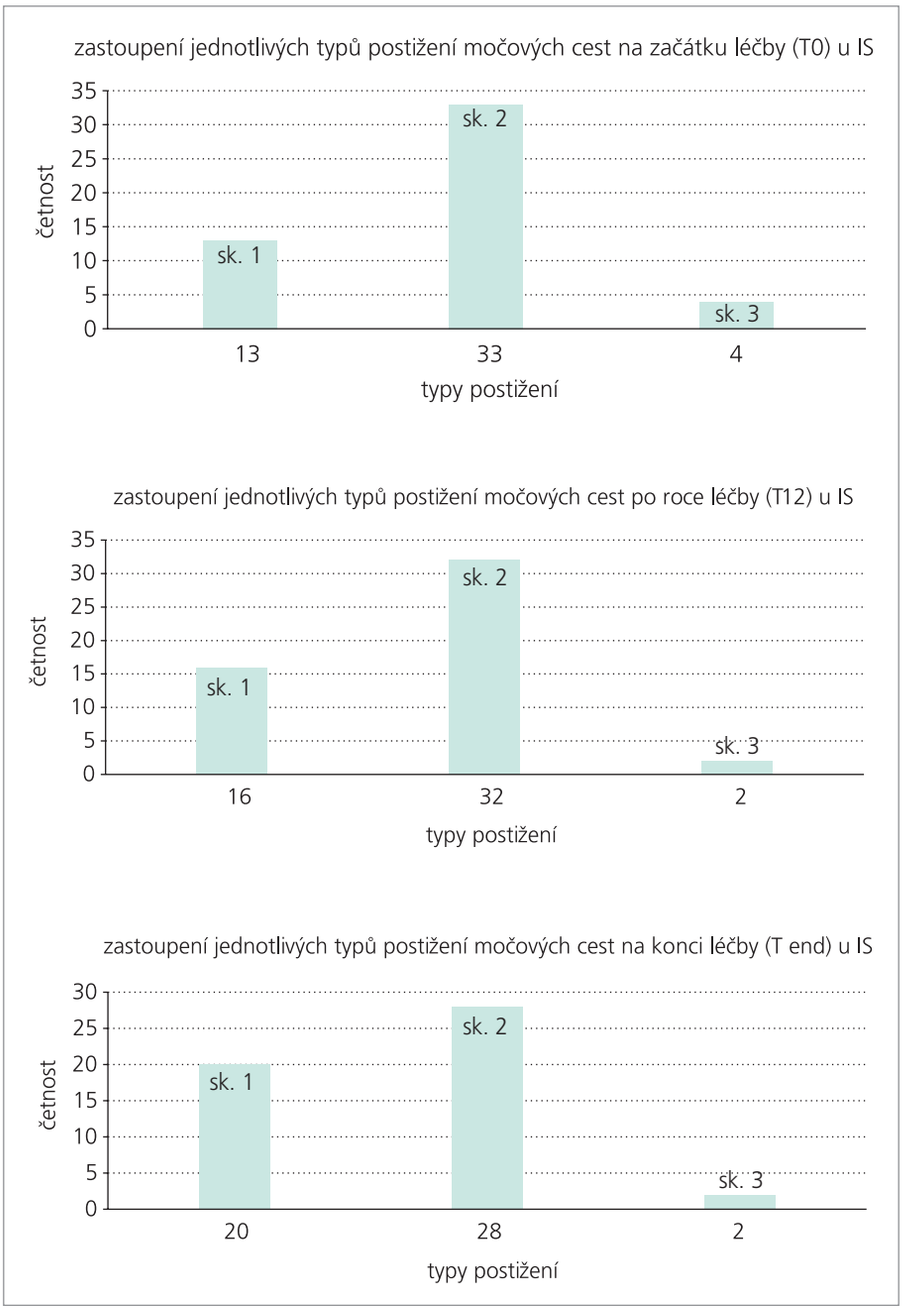
Podle neurologického vyšetření a nasazené léčby byli pacienti rozděleni do 2 základních skupin. Rozdělení do obou skupin – IF (pacienti léčeni pouze *interferony*) a IS (pacienti léčeni kombinovanou imunosupresí) – nijak neovlivnilo urologické vyšetření a léčbu. Vzhledem ke specifické subpopulaci pacientů s RS a objektivním důvodům (např. pokračování terapie stanovené na počátku při randomizaci nemohlo být u části pacientů z důvodů progrese choroby a změny terapie dodrženo – jednalo se o 34 pacientů) sestávala hodnocená skupina pouze z 98 pacientů.

Hodnocena byla doba trvání nemoci, stav choroby při vstupu do studie, vývoj neurologického stavu během sledování, doba trvání dysfunkce dolních močových cest při vstupu do studie, základní hodnoty vstupního a kontrolního urologického vyšetření, typ dysfunkce dolních močových cest a urodynamické nálezy při vstupu a během sledování, míra postmikčního rezidua (jako významné hodnoceno reziduum nad 50 ml moči) Ve skupině IF bylo na začátku léčby bez rezidua 8 pacientů, na konci léčby 18 pacientů, ve skupině IS 7 pacientů, resp. 19 pacientů. byla hodnocena také subjektivní míra „úspěšnosti urologické léčby". Charakteristiky obou souborů jsou shrnuty v tab. 1. I přes nevelké odchylky v jednotlivých parametrech u obou skupin pacientů bylo možno tyto statisticky porovnávat bez zatížení chybou.



Graf 1. Porovnání vlivu léčby metodou IF na typ postižení močových cest – změna četnosti jednotlivých typů postižení močových cest během sledování

proLékaře.cz | 17.7.2025



Graf 2. Porovnání vlivu léčby metodou IS na typ postižení močových cest – změna četnosti jednotlivých typů postižení močových cest během sledování

Výsledky

1. U metody IF byla průměrná počáteční hodnota EDSS 0 = 2,99; roční hodnota EDSS 12 = 3,25 a konečná hodnota EDSS end = 3,69. U metody IS byla průměrná počáteční hodnota EDSS 0 = 4,1, roční hodnota EDSS 12 = 4,32 a konečná hodnota EDSS end = 4,81
2. Hodnota změny kvality života (QL) vyšla po ročním měření u skupiny IF o málo nižší (horší) než u IS – index kvality života byl 3,021 resp. 3,240 (dosažená hladina testu p = 0,08). Na konci sledovaného období již průměrná hodnota změny QL vyšla u skupiny IF o málo vyšší (lepší) než u IS – index kvality života 4,042 resp. 3,660 (dosažená hladina testu p = 0,3).
3. Průměrná hodnota snížení množství zbytkové moči (R) vyšla po roce pozorování u skupiny IF horší než u IS. Na hladině významnosti se ukázal tento rozdíl jako statisticky významný: snížení o 23,3 ml resp. 29,3 ml (dosažená hladina testu p = = 0,04). Na konci sledování průměrná hodnota změny množství zbytkové moči R vyšla u skupiny IF již jen o málo horší než u IS – snížení o 25,1 oproti 26,7 ml (dosažená hladina testu p=0,21). Tento rozdíl se neukázal jako statisticky významný.
4. Porovnání subjektivní míry „úspěšnosti urologické léčby" – na hladině významnosti 5 % se prokázalo (p = 0,013), že průměrná známka hodnocení příjemnosti léčby pacientů (škálou 1–5, kde 1 je nejlepší hodnocení) je u metody IF nižší (lepší) než u metody IS. Byla porovnávána konečná hodnocení pacientů. Průměrná známka při metodě IF je 1,375 a při metodě IS 1,58.
5. Změna četností jednotlivých typů postižení močových cest – v případě metody IF se výrazně více pacientů „přesunulo" z těžšího a terapeuticky hůře ovlivnitelného typu postižení 3 do lehčího typu postižení 1 (případně 2). V tomto ohledu se jeví metoda léčby pomocí IF jako významně lepší pro vývoj typu dysfunkce dolních močových cest – jedná se o typ 1 (námi určený typ vykazující jen iritační obtíže, většinou dobře a rychle reagující na monoterapii antimuskariniky).
6. Změna četností vymizení infekce močových cest v průběhu sledování – v průběhu léčení u metody IF se výrazně zvýšila četnost pacientů, kteří se zbavili infekce. U metody IS z tohoto pohledu nebyla metoda zdaleka tak účinná.
7. Korelace mezi množstvím zbytkové moči (reziduem) a subjektivním hodnocením kvality života – prokázala se závislost mezi proměnnými R a QL (r = – 0,41; p = = 0,0035). Tedy čím je větší zmenšení množství zbytkové moči, tím je větší kvalita života QL. Postmikční reziduum tedy zásadním způsobem kvalitu života ovlivňuje.
8. Závislost pozorovaných změn na věku – u žádné z metod IF a IS se neprokázala závislost zlepšení nějakého kritéria na věku pacienta.
9. Byl navržen algoritmus vyšetření a terapie pacientů s RS – specifické skupiny pacientů s neurogenní poruchou mikce, kterým je třeba diagnostiku a léčbu přizpůsobit.

proLékaře.cz | 17.7.2025

Diskuse

Roztroušená skleróza se svým rozmanitým klinickým obrazem, nepředvídatelností a tendencí ke zhoršování vyžaduje pravidelné sledování a mezioborovou spolupráci. Urologické a urodynamické vyšetření stanoví diagnózu mikční poruchy, léčba umožní dosažení vezikosfinkterické rovnováhy. Včasná léčba zamezí závažným komplikacím a zlepší kvalitu pacientova života. Výběr léčby se řídí stupněm progrese choroby, hlavními příznaky a formou dysfunkce dolních močových cest a v neposlední řadě stupněm invalidity.

Naše sledování prokázalo některé dosud u nás nepříliš známé skutečnosti stran základní léčby RS, která spočívá v ovlivnění imunitního systému. Ukázalo, že léčba léky první volby přináší vyšší efektivitu i v ovlivnění sfnkterových funkcí oproti klasické imunosupresi, která nemá na sfinkterové funkce zásadní vliv a navíc zhoršuje likvidaci bakteriálních patogenů u pacientů s RS. Systematicky nebyly tyto dva druhy léčby zatím v literatuře porovnávány, naše výsledky podporují upřednostnění léků první volby před klasickou imunosupresí.

Uvedeným projektem se podařilo primárně zhodnotit urologické parametry a vývoj dysfunkce dolních močových cest u pacientů s relabující – remitentní formou RS u pacientů léčených dvěma odlišnými způsoby (interferony vs kombinovaná imunosuprese). Hodnocení neurologických parametrů bylo sekundární.

Průměrná hodnota změny EDSS po 12 měsících vyšla u skupiny IF o málo vyšší (horší) než u IS, tento rozdíl se neukázal (z důvodu malého počtu měření) jako statisticky významný (dosažená hladina testu p = 0,25). V dalším sledování průměrná hodnota změny EDSS vyšla u skupiny IF nepatrně nižší než u IS, ani zde se neukázal tento rozdíl jako statisticky významný (dosažená hladina testu p = 0,45). Nicméně, po statistické analýze lze usuzovat, že při delším než průměrném sledování (22,93 měsíců u IF, resp. 22,8 měsíců u skup. IS) se hodnocení překlopí ve prospěch metody IF. Porovnání úspěšnosti obou metod IF a IS podle zvýšení průměrných hodnot EDSS) a tedy zvýšení míry invalidizace je poměrně problematické, protože u metody IF vstupovali do studie pacienti s nižším počátečním EDSS (je to patrně dáno neurologickými kritérii pro volbu léčby).

Při porovnávání zbytkové moči se (obdobně jako na předešlém parametru) ukazuje, že při delším sledování má metoda IF vůči metodě IS zlepšující se tendenci. Po statistickém vyhodnocení tendence vývoje není tedy vyloučeno, že při ještě delším sledování a větším počtu pacientů by metoda IF ve většině aspektů statisticky významně převýšila metodu IS.

I přes horší evakuaci močového měchýře (měřeno množstvím reziduální moči) u skupiny IF lze odvodit větší spokojenost s urologickou léčbou s typem postižení močových cest (převážně typ 1), které se projevuje většinou jen iritačními příznaky a nasazená medikace (většinou antimuskarinika v monoterapii) je promptně účinná.

Hodnocení změny četnosti vymizení infekce – i z tohoto pohledu se metoda léčby pomocí IF jeví jako zásadní pro urologické hodnocení – většina těchto pacientů (pokud již infekci močových cest měli) se jí během urologické terapie zbavila.

Chirurgické metody léčby sfinkterových obtží pacientů s RS jsou vyhrazeny pro pokročilé stavy [8]. Jedná se o pacienty, u kterých nelze konzervativními metodami (medikamenty, intermitentní nebo trvalá katetrizace) zvládnout dysfunkci dolních močových cest. Jedná se o výkony náročné pro pacienta a je třeba zvážit jeho motivaci k souhlasu s operací, manuální dovednosti a ev. míru závislosti na jiných lidech při manipulaci se stomickými pomůckami.

Komplexnější pohled a hodnocení na vliv neurologické léčby na vývoj dysfunkce dolních močových cest u RS by jistě přineslo dlouhodobější sledování uvedených skupin pacientů.

Literatura

1. Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. J Urol 2003; 169: 1384–1387.
2. Betts C, D'Mellow M, Fowler C. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 245.
3. Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. Brain 1998; 121: 687–697.
4. Di Benedetto P, Giorgini T, Delneri C, Biasutti E. Pathophysiology of urinary dysfunction in multiple sclerosis. Neurol Sci 2006; 27(Suppl 4): s320–322.
5. Nováková I, Zámečník L, Havrdová E, Tichá V. Mikční obtíže u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Česk Slov Neurol N 2001; 64/97: 366–369.
6. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. J Neurol 2006; 253: 287–293.
7. Zámečník L, Novák K, Hanuš T, Nováková I, Havrdová E. Urologické obtíže u roztroušené sklerózy – diagnostika a terapie. Ref Výb z Urol 1998; 6: 242–248.
8. Zachoval R, Pitha J, Medova E, Heracek J, Lukes M, Zalesky M et al. Augmentation cystoplasty in patients with multiple sclerosis. Urol Int 2003; 70: 21–26.