

Role urologa v léčbě komplikací roztroušené sklerózy

The role of urologist in the treatment of multiple sclerosis complication

Gabriel Varga

Urologická klinika FN Brno, Brno
Lékařská fakulta MU Brno, Brno

Došlo: 6. 1. 2020

Přijato: 16. 4. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Gabriel Varga, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno,
Jihlavská 20, Brno 625 00
e-mail: varga.gabriel@fnbrno.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

Hlavní stanovisko práce: Cílem tohoto přehledového sdělení je rekapitulace léčebných postupů urologických problémů spojených s roztroušenou sklerózou. Článek pojednává zejména o současných možnostech léčby dysfunkcí dolních močových cest, které představují dominantní problém v této populaci pacientů. Okrajově se článek zabývá i problematikou uroinfekcí a sexuálních dysfunkcí.

Major statement: The aim of this review is to recapitulate the treatment of urological problems associated with multiple sclerosis. In particular, the article discusses the current treatment options for lower urinary tract dysfunction, which represent a dominant problem in this patient population. The article also deals with urinary tract infections and sexual dysfunction.

SOUHRN

Varga G. Role urologa v léčbě komplikací roztroušené sklerózy.

Přehledové sdělení rekapituluje současné léčebné postupy urologických problémů spojených s roztroušenou sklerózou. Článek se převážně zaměřuje na léčbu dysfunkcí dolních močových cest jako na dominující symptomatologii v této populaci pacientů. Okrajově se však zmiňuje i o přístupu k uroinfekcím a sexuálním dysfunkcím, které jsou odbornou veřejností často přehlíženy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Roztroušená skleróza, neurogenní dysfunkce dolních močových cest, uroinfekce, sexuální dysfunkce.

SUMMARY

Varga G. The role of urologist in the treatment of multiple sclerosis complication.

The review recapitulates the current treatment of urological problems associated with multiple sclerosis. The article is focused on the treatment of lower urinary tract dysfunction as the dominant symptomatology in this patient population. However, it also marginally mentions treatment options for urinary tract infections and sexual dysfunction, which are often overlooked by the professional community.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, uroinfection, sexual dysfunction.

.....

ÚVOD

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurodegenerativní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které vede jak k demyelinizaci nervových vláken, tak i následně k jejich přímé ztrátě. Nemoc je jednoznačně řazena mezi autoimunitní zánětlivá onemocnění, kde cílovými antigeny pro autoimunitní agresi jsou antigeny myelinové pochvy, která obaluje nervová vlákna CNS. Toto záluďné onemocnění je v naší zeměpisné šířce nejčastější neurologickou příčinou invalidity pacientů mladších věkových skupin (1). RS postupně atakuje všechny orgánové systémy postiženého, z čehož plyne i poměrně pestrá klinická symptomatologie. Prvním historicky zdokumentovaným případem RS byl vnuk anglického krále Jiřího III. a bratranec královny Viktorie Augustus d'Este (1794–1848). Tento šlechtic si pečlivě po dobu 22 let vedl deník, ze kterého vyplývá, že se u něho onemocnění objevilo ve 28 letech a prezentovalo se optickou neuritidou, paraparézou, mikčnými potížemi a impotencí. Zemřel ve věku 54 let. Jedná se o první dokumentovaný případ s typickým průběhem onemocnění včetně urologické symptomatologie (2).

V průběhu posledních dekád jsme ke skupině pacientů s RS přistupovali jako ke každému jinému pacientovi se symptomy neurogenního měchýře. V případě RS je problémem fakt, že se jedná o nestabilní onemocnění, u kterého se s progresí nemoci mění i klinická symptomatologie. Je pozitivní, že na úrovni národních urologických společností existuje snaha změnit přístup k pacientům s RS formou doporučených postupů v diagnostice a léčbě komplikací spojených s touto nemocí.

Cílem tohoto sdělení je rekapitulace léčebných postupů urologických problémů spojených s RS, které lze dělit do tří skupin: 1. dysfunkce dolních močových cest, 2. uroinfekce a 3. sexuální dysfunkce.

LÉČBA NEUROGENNÍCH DYSFUNKCÍ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST

Více než 80 % pacientů postižených RS trpí určitým stupněm neurogenně podmíněné dysfunkce dolních močových cest (DMC). U pacientů s dobrou onemocnění trvající více než deset let se přítomnost urologické symptomatologie objeví dokonce až v 97 % případů (3, 4). I když se ložiska demyelinizace mohou vyskytovat kdekoliv v CNS, je predilekční oblastí jejich výskytu cervikální segment míšni a hlavně laterální kortikospinální a retikulospinální dráhy. Tyto dráhy se podílejí na inervaci detruzoru a vnějšího svěrače uretry. K problémům s mikč se samozřejmě přidávají i potíže se stolicí z důvodu společné neuroregulace (5). Klinický význam těchto dysfunkcí, které řešíme v denní praxi, spočívá v tom, že až 94 % pacientů s RS hodnotí „mikčnou funkci“ jako „vysoce problematickou“ (6). Typ neurogenní dysfunkce DMC závisí na lokalizaci plaků demyelinizace v CNS, které se v případě progresu RS, jak již bylo zmíněno, mohou vyskytovat prakticky kdekoliv v CNS. Dynamika patofyziologických změn v CNS se v průběhu nemoci dynamicky projevuje i změnou typu dysfunkce DMC (6, 7). V časném stadiu RS dominují nejčastěji symptomy jako urgencye, urgentní inkontinence a frekvence v důsledku neurogenní hyperaktivity detruzoru (DO – detrusor overactivity). Prevalence tohoto typu dysfunkce je v literárních zdrojích uváděna v rozmezí 37–99 %. Obstrukční mikčná symptomatologie se z důvodů detruzorosfinkterické dyssynergie (DSD) vyskytuje u 34–79 % pacientů a v 25 % případů se můžeme setkat s chronickou močovou retencí. Současná koexistence jímací a mikčné symptomatologie byla zjištěna u 59 % mužů a 51 % žen s RS (tab. 1).

Hlavní cíle léčby neurogenních dysfunkcí DMC jsou ochrana horních močových cest, zlepšení močové inkontinence, zlepšení kvality života a podle možností obnova normální funkce DMC (8). V případě RS je léčba primárně konzervativní a nutno říci, že v případě pokročilých form RS je založena spíše na tradici než na důkazech. I proto se cení snaha národních urologických společností zabezpečit kvalitní péči formou lokálních doporučení. V ČR máme

doporučení pro diagnostiku a léčbu symptomů DMC u pacientů s RS k dispozici od roku 2016 (9).

REŽIMOVÉ A BEHAVIORÁLNÍ OPATŘENÍ

Behaviorální metody jsou jednoduché, bezpečné, neinvazivní, časově a finančně nenáročné, a proto by měly být doporučeny všem pacientům s RS s dysfunkcí DMC. V případě hyposenzitivního močového měchýře neexistuje farmakologická terapie, která by byla schopná zlepšit vnímání náplně v měchýři. Pacientům proto doporučujeme tzv. „**bladder training**“, tedy mikci „podle hodinek“. Nesmíme opomenout poučit pacienta o adekvátním příjmu tekutin (cca 1 500–2 500 ml tekutin denně). Vyšší příjem tekutin může způsobit zhoršení symptomů DCM u pacientů s dominujícími jímacími symptomy. Naopak dlouhodobý nižší příjem může vést ke komplikacím, jako je obstrukce nebo riziko tvorby litiázy (9, 10).

REHABILITAČNÍ POSTUPY V TERAPII JÍMACÍCH SYMPTOMŮ

Posilování pánevního dna (PD) tak, jak ho prezentoval Kegel v roce 1948 pro léčbu stresové inkontinence, se osvědčilo jako účinná léčba symptomů dolních močových cest (LUTS) u pacientů s RS, kdy došlo ke zlepšení symptomů a potlačení DO (11). Některé studie potvrdily účinnost posilování PD jako „sólo“ léčby u žen s remitentní formou RS. Autoři dosáhli zmírnění LUTS, snížení počtu epizod inkontinence, redukce počtu vložek a také snížení nykturií ve srovnání s kontrolní skupinou (12). Podobných výsledků bylo dosaženo i pomocí **elektrostimulace svalstva PD** jako i **elektrostimulace sakrálních dermatomů** u pacientů s RS s DO (13, 14). Také kombinace cviků PD, elektrostimulace a biofeedback může přispět k významné redukci symptomů DMC u pacientů s RS (11). **Opakovaná transkraniální magnetická stimulace (rTMS)** motorické oblasti kortexu indukuje déle trvající modulaci spinální excitability. Proto tato metoda, prozatím experimentální, představuje do budoucna potenciální možnost léčby neurogení dysfunkce

Tab. 1. Procentuální výskyt mikčních a jímacích symptomů v populaci pacientů s RS (7)

Tab. 1. Percentage of voiding and storage symptoms in MS population (7)

Jímací symptomy 32–86 %	Mikční symptomy 25–56 %	Postmikční symptomy
Urgence	Slabý proud moči	Odchod moči po ukončení mikce
Frekvence	Přerušovaný proud moči	Pocit neúplného vyprázdnění
Nykturie	Nutnost tlačení při močení	
Inkontinence 36–72 %	Retardace mikce	
	Chronická retence moči 25 % Akutní retence 34 %	

DMC. U 9 z 10 pacientů s RS, kteří si stěžovali na potíže s močením, došlo po aplikaci této metody ke zlepšení mikční fáze a k signifikantní redukci postmikčního rezidu (PVR) (15). Nedostatek efektivních léků dělá z této metody atraktivní volbu. Vzhledem k nedostatečné účinnosti farmakologické léčby RS byla rTMS použita v kombinaci s léky a dosáhla významné účinnosti zejména ve zlepšení spasticity, únavy a deprese, dysfunkce dolních močových cest, chůze a jemné motoriky horních končetin. Většina z těchto studií má však určité metodické limitace, jako je malý počet účastníků a prokázaná nízká až střední úroveň účinnosti, což ukazuje na potřebu dalších studií (16).

KONZERVATIVNÍ METODY V TERAPII MIKČNÍCH I JÍMACÍCH SYMPTOMŮ

Evakuace močového měchýře za pomoci **břišního lisu** nebo manuálního tlaku na podbřišek (tzv. **Credého hmat**) nelze považovat za fyziologické způsoby mikce. Lze je však akceptovat v selektovaných případech při ověřené dobré funkci horních močových cest (HMC), nepřítomnosti klinicky významného PVR a infekce močových cest a/nebo pokud není pro pacienta přijatelný jiný způsob

vyprázdnění močového měchýře (9). **Kondomové urinary** se často používají jako pohodlné řešení inkontinence, ale je potřebné myslet na možnost maskování vysokotlakého močového měchýře. Proto by se měly jako permanentní řešení používat až po urodynamickém (UD) vyšetření u pacientů s přijatelnou evakuací močového měchýře. I přes riziko infekce a kožních problémů může být dlouhodobé používání těchto pomůcek užitečné u vybraných pacientů v pokročilém stadiu RS (17).

FARMAKOTERAPIE V TERAPII JÍMACÍCH SYMPTOMŮ

Současná farmakoterapie poskytuje pro nás, urology, dostatečné spektrum více i méně selektivních účinných preparátů. Jejím cílem je, na základě výsledku UD vyšetření, ovlivnění DO, detruzor-sfinkterické dyssynergie (DSD) nebo posílení evakuační schopnosti měchýře. Základem farmakologické léčby jímacích symptomů u pacientů s RS jsou **anticholinergika**. Výběr konkrétního preparátu a jeho dávkování by měl být individuální. Maximální účinek anticholinergik v případě perzistující DO lze dosáhnout vyššími dávkami medikamentů, postupnou titrací dávky nebo také jejich kombinací. V průběhu léčby je důležité monitorovat vedlejší účinky (obstipace, sucho v ústech, zvyšování PVR), které se vyskytují s vysokou incidencí a které mohou vést k časnému přerušení léčby. I přesto pacienti s neurogenní DO vykazují obecně lepší adherenci k léčbě ve srovnání s idiopatickou DO (10). U některých pacientů je naopak účelné nepravidelné podávání anticholinergik podle potřeby (tzv. „on demand“). Tam, kde podávání anticholinergik nebylo dostatečně efektivní, nebo bylo spojeno s neakceptovatelnými nežádoucími účinky, je možno zvážit podání **beta-3-mimetik** „off label“. Jejich účinek v případě RS pacientů je prozatím nejasný. I přes subjektivní zlepšení nedošlo k ovlivnění detruzorového tlaku a kapacity měchýře (18).

U pacientů s RS, kde dominuje nykturie na podkladě noční polyurie (tj. výdej více než 1/3 celkové diurézy v nočních hodinách), lze zvážit podání syntetického analoga **desmopresinu** (19). Před zavedením

této léčby se musí brát v úvahu riziko vodní intoxikace a hyponatremie. Prevencí této komplikace jsou pravidelné kontroly iontů v séru, adekvátní restrikce tekutin a použití nižších terapeutických dávek (20). Kontraindikací léčby jsou těžké poruchy kognitivních funkcí, které znemožňují validně zhodnotit příjem tekutin a spolupráci pacienta v průběhu léčby.

V současnosti probíhá intenzivní výzkum účinků **marihuany** (kanabisu), která může ovlivnit řadu symptomů RS, jako je spasticita, tremor, únava, bolest a mikční potíže. Počáteční výsledky však naznačují, že se jedná spíše o subjektivní než objektivní zlepšení v mnoha symptomech RS (21). Současné zlepšení mikčních symptomů OAB bylo hlášeno u pacientů s RS, kteří denně užívali **tadalafil**, k léčbě neurogenní erektilní dysfunkce (22).

INTRAVEZIKÁLNÍ APLIKACE A INTRADETRUZOROVÁ APLIKACE LÉKŮ

K ovlivnění DO mohou být antimuskarinika aplikována také intravezikálně. Účinnost, bezpečnost a snášenlivost tohoto přístupu byla v případě **0,1% oxybutynin hydrochloridu** prokázána v randomizované kontrolované studii (23). Tento způsob léčby může významně snížit vedlejší účinky v důsledku odlišného metabolismu léčiva (24). Prozatím však tato léková forma není v ČR registrovaná. V případě selhání předchozí perorální farmakologické léčby DO můžeme pacientům s RS nabídnout intradetruzorovou aplikaci **onabotulotoxinu A** (BTX-A). BTX-A způsobuje dlouhodobou, ale zároveň reverzibilní chemickou denervaci detruzoru, která trvá přibližně devět měsíců. Standardní dávkou v případě neurogenního močového měchýře je 200 IU. Účinnost této léčby byla ověřena u pacientů s různými neuro-urologickými poruchami včetně RS ve více randomizovaných klinických studiích a metaanalýzách (25). Kromě evidentního efektu je také výhodou této léčby možnost opakované aplikace bez ztráty účinnosti. Nejčastějším vedlejším účinkem je uroinfekce a zvýšené PVR. Pacienty je proto nutné poučit o možnosti potřeby dočasné selfkatetrizace (9).

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA MIKČNÍCH SYMPTOMŮ

Nejčastější příčinou evakuační dysfunkce je hypokontraktilita detruzoru a/nebo subvezikální obstrukce. V praxi může být obtížné určit příčinu evakuační dysfunkce, ale pro stanovení dalšího léčebného postupu je důležité odlišit anatomickou subvezikální obstrukci (striktura uretry, BPH apod.) a funkční subvezikální obstrukci (DSD). **Podávání alfa-blokátorů** může zlepšit evakuační symptomy pomocí snížení výtokového odporu jak v případě BPH, tak i DSD. V indikaci neurogenního měchýře byl jejich pozitivní vliv ověřen u doxazosinu, tamsulosinu a silodosinu (10). Klinický význam PVR je nutno hodnotit u pacientů individuálně a na základě opakovaných vyšetření. Za klinicky nevýznamné PVR lze zpravidla považovat reziduum do výše 50 % mikční porce (např. 200 ml vymočeno + 100 ml reziduum), pokud nepůsobí sekundární komplikace, jako zhoršení funkce HMC, snížení funkční kapacity močového měchýře, zvýšení frekvence mikce nebo recidivující infekty močových cest apod. (9, 10).

Betanechol a distigmin se považují za látky s cholinergními účinky, které zvyšují kontraktilitu detruzoru a podporují vyprazdňování močového měchýře. V klinické praxi se ale často nepoužívají a jejich preskripci v indikaci léčby hypoaktivního detruzoru se také nedoporučuje (9, 10).

MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ LÉČBA MIKČNÍCH SYMPTOMŮ

U pacientů s klinicky významným PVR je volbou po selhání předchozích metod **intermitentní katetrizace** (IK). Možnost jejího provádění v domácím prostředí samotným pacientem nebo pečovatelem činí z této metody excelentní způsob řešení evakuační dysfunkce. Správné nastavení frekvence IK může významně redukovat i epizody inkontinence (26). Samozřejmě s progresí RS může dojít ke ztrátě jemné motoriky horních končetin, ke spazmům s nedostatečnou abdukci dolních končetin nebo k poruše kognitivních funkcí, které znemožní další provádění IK (17). V tomto případě,

kdy jsme vyčerpali veškeré terapeutické metody ke zlepšení evakuace močového měchýře, lze pacientům nabídnout **permanentní katetrizaci** pomocí permanentního katétru nebo epicystostomie. Musíme si ale uvědomit, že permanentní drenáž močového měchýře není primárním prostředkem řešení inkontinence moči, ale evakuační dysfunkce DMC. Je také mylnou představou, že permanentní katetrizace poskytne ochranu HMC před jejich deteriorací. Rozhodujícím faktorem této komplikace je intravezikální, resp. detruzorový tlak, ne však objem nebo kapacita měchýře (27). Studie dále prokázaly, že dlouhodobá katetrizace způsobuje různé komplikace, jako je uretrální trauma a krvácení, uretritida, uretrokutánní fistula, urolitiáza, akutní a chronická infekce močových cest, eroze meatu a sfinkteru, inkompetence hrdla měchýře a karcinom měchýře (28). Toto jsou důvody, proč bychom měli permanentní katetrizaci u našich pacientů co nejvíce oddalovat. Pokud je však dlouhodobá katetrizace nevyhnutelná, měly by se upřednostňovat silikonové katetry nebo katetry potažené hydrogelovou vrstvou (29). V případě nutnosti permanentní drenáže DMC provádíme výměnu epicystostomie nebo permanentního katétru zpravidla každých 3–6 týdnů, i když v tomto údaji je evidence dosud nedostatečná (9).

CHIRURGICKÁ LÉČBA

V případě vyčerpání nebo selhání konzervativních metod se lze ještě uchýlit v určitých indikacích k chirurgickým metodám. Minimálně invazivní metody léčby stresové inkontinence pomocí allogenních vaginálních pásek (TVT, TOT, TVTs) jsou u žen s RS indikovány zejména v případech stresové inkontinence na podkladě hypermobility uretry (9). Tyto metody by měly být indikovány a prováděny urologem erudovaným v problematice diagnostiky a léčby neurogenních dysfunkcí DCM (9). Další chirurgické metody léčby neurogenní hyperaktivity detruzoru u pacientů s RS jsou v současnosti v éře intravezikální aplikace onabotulotoxinu indikovány výjimečně. Literární zdroje se zmiňují o **neuromodulaci pomocí sakrální stimulace** u pacientů s RS

s refrakterní DO (30). Metoda byla vhodná pro pacienty se stabilní formou RS. Pacienty bylo potřebné informovat o možnosti narušení dalšího průběhu neuromodulace v případě progresu RS. Sporadická data se v literatuře objevovala i o využití **augmentační ileocystoplastiky**. V roce 2003 Zachoval s kolektivem publikovali výsledky této metody v souboru 9 pacientů (7 žen, 2 muži) s refrakterní DO. Pooperačně, v průběhu 6 až 19měsíčního sledování, bylo pozorováno zlepšení ve všech sledovaných parametrech (nárůst kapacity, pokles Pdet, subjektivní zlepšení, zlepšení skóre QoL) (31). Autoři hodnotili tuto metodu jako efektivní a bezpečnou, pokud se indikuje uvážene. Přesto je potřebné chirurgickou léčbu zvažovat přísně individuálně s přihlédnutím na handicap pacienta, na možné komplikace související s výkonem, kvalitu života a samozřejmě na přání pacienta. Nejdůležitějším faktorem při zvažování chirurgické léčby je prognóza quoad vitam. Je potřebné myslet na skutečnost, že se jedná o imunokompromitované pacienty, pro které je jakákoliv intervence spojena s obrovskou zátěží pro organismus i pro samotný průběh RS.

LÉČBA UROINFEKCE

Uroinfekce (UTI) u pacientů s RS představují medicínský problém z několika důvodů: 1. postihují osoby s narušenou imunitou, 2. případné vzplanutí původně asymptomatické UTI nese riziko relapsu RS s trvalejším neurologickým poškozením, 3. z důvodu nedostatku důkazů, na základě kterých by byl jasně stanoven postup, kdy a jak léčit symptomatickou nebo asymptomatickou infekci. Obecně platí, že pravděpodobnost vzniku infekce je větší u pacientů s delší dobou trvání onemocnění a vyšším skóre EDSS („Expanded Disability Status Scale“). UTI však může nastat v jakémkoli okamžiku onemocnění (32). Patří mezi tři hlavní důvody hospitalizace pacientů s RS a jsou zodpovědné za 30 až 50 % všech hospitalizací (32, 33). K rozvoji UTI může dojít demaskováním původně asymptomatické bakteriurie v důsledku terapie relapsu RS vysokými dávkami kortikoidů (34). Sibley s kolektivem jako první definovali rizikové období 2–5 týdnů po nástupu infekce, během kterého je v důsledku vysoké imunitní

aktivity indukované infekcí významně zvýšené riziko relapsu RS (35). Z toho pohledu musíme při podezření na symptomatickou uroinfekci zaujmout aktivní přístup s nasazením empirické širokospektrální antibiotické terapie s následnou korekcí podle výsledků bakteriologické analýzy moči. Problémem ale zůstává asymptomatická bakteriurie zejména u pacientů v režimu intermitentní selfkatetrizace nebo permanentní katetrizace. Evidence je v této oblasti nedostatečná, přičemž platí, že asymptomatická bakteriurie by neměla být léčena antibiotiky z důvodu rizika rozvoje polyrezistence. Výjimkou jsou však gravidní pacientky, pacienti před invazivními diagnostickými nebo terapeutickými výkony, pacienti, u nichž je podezření na souvislost asymptomatické bakteriurie s aktivitou RS apod. (9). Recidivující infekty DMC jsou indikací k podrobnému urologickému vyšetření, stejně jako v případě recidivujících komunitních uroinfekcí. U pacientů s recidivujícími infekty DMC jsou indikována opatření k prevenci dalších recidiv. Týče se to úpravy pitného režimu, léčby obstrukce, nasazení subinhibiční dávky antibiotik, užívání manózy, probiotik, imunomodulací nebo rostlinných extraktů (9).

Určitý problém z pohledu neurologa i urologa představuje i rozrůstající se léčebné portfolio imunomodulační a imunosupresivní léčby RS. Nové potentní imunomodulační preparáty se svým výrazným účinkem na imunitní systém jsou doprovázeny i novým spektrem vedlejších účinků. Mezi ně patří i různé infekční komplikace, uroinfekce nevyjímaje (tab. 2). Zvláště použití biologických látek, jako jsou monoklonální protilátky, může vést k závažným infekčním komplikacím. Aby se těmto komplikacím s možným fatálním následkem zabránilo, je nutné intenzivní a dlouhodobé sledování s multidisciplinárním dohledem (36). Z tohoto pohledu se budou zvyšovat i nároky na urologickou péči pro pacienty s RS s cílem minimalizovat infekční rizika, která jsou s touto léčbou spojená.

SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE

Sexuální dysfunkce jsou významným, ale často podceňovaným příznakem RS, které postihují 50–90 % mužů a 40–80 % žen (37). Erektilní dysfunkce

Tab. 2. Přehled preparátů v léčbě RS, u kterých byl zaznamenán výskyt uroinfekce jako vedlejší účinek léčby (IL – interleukin, INF- γ – interferon gama, TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa, VLA-4 – „very late antibody 4“) (36)

Tab. 2. Overview of agents in the treatment of MS in which uroinfection has been reported as a side effect of treatment (IL – interleukin, INF- γ – interferon gamma, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, VLA-4 – very late antibody 4) (36)

Výskyt uroinfekce	Aktivní látka	Název preparátu	Vliv na imunitní systém	Poznámka
Velmi častý ($\geq 1/10$)	methyprednisolon	Solu-medrol	Inhibice migrace imunitních buněk, redukce prozánětlivých cytokinů (IL-2, INF- γ , TNF- α)	Způsobuje exacerbaci latentní infekce a maskování klinických projevů infekce
	mitoxantron	Refador	Cytostatikum	Již se nepoužívá
	rituximab	MabThera	Deplece B lymfocytů	
	alemtuzumab	Lemtrada	Deplece B a T lymfocytů	
Častý ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	glatiramer acetát	Copaxone	Zvyšuje produkci protizánětlivých cytokinů jako IL-4, IL-6, IL-10	Cystitida
	natalizumab	Tysabri	Snížení migrace VLA-4 pozitivních leukocytů	
	teriflunomide	Aubagio	Blokáda aktivace a proliferace T a B lymfocytů	
Méně častý ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	glatiramer acetát	glatiramer acetát	Viz výše	Pyelonefritida

(ED) se vyskytuje až u 70 % mužů s RS. Průměrná doba pro rozvoj sexuální dysfunkce a ED je asi devět let. Muži s RS a ED mohou mít i nadále zachovanou noční a psychogenní erekci, neznamená to však, že mají psychogenně podmíněnou ED. ED je v tomto případě projevem míšního poškození (38). Sexuální problémy mohou být identifikovány na třech úrovních: primárně v důsledku přímého neurologického poškození, sekundárně v důsledku tělesného poškození a terciárně v důsledku psychosociálních a emocionálních faktorů (39). Sexuální dysfunkce je u pacientů s RS také úzce spjatá s neurogení dysfunkcí DMC (40).

LÉČBA EREKILNÍ DYSFUNKCE

V léčbě neurogení erektilní dysfunkce (ED) se v první linii doporučují **inhibitory fosfodiesterázy typu 5** (PDE5i) (10, 41). Všechny v současné době dostupné PDE5i se zdají být účinné a bezpečné, ačkoli u neuro-urologických pacientů je evidence jejich účinnosti a vedlejších účinků nedostatečná. U pacientů s RS byly publikovány dvě studie popisující významné zlepšení ED při použití sildenafilu a tadalafilu. Jedna studie naopak prokázala u sildenafilu jeho neúčinnost (10). Předpokladem pro úspěšnou

terapii PDE5I je zachování reziduální nervové funkce, potřebné k indukci erekce.

Z dalších léků, u kterých se pozorovalo zlepšení ED u mužů s RS, je **fampridine**. Jedná se o lék, který je standardně indikován ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s EDSS skóre 4–7 s poruchou chůze. Ukázalo se, že fampridin, který je primárně určený pro léčbu neurogení spasticity, je prospěšný pro zlepšování ED ve dvou doménách dotazníku IIEF-15 u pacientů s RS, avšak s vysokým rizikem přerušení léčby v důsledku závažných nežádoucích účinků (42).

Z mechanických pomůcek lze v léčbě ED doporučit **vakuovou pumpu**, která je v neurogení populaci vysoce úspěšná, ale na druhé straně je mezi pacienty málo populární (10). Limitace jejího použití jsou omezená manuální obratností, finančními faktory, nedostatkem spontánnosti, pocitem arteficiální erekce, obezitou/vnořeným penisem nebo antikoagulační léčbou (38).

Pacientům nereagujícím na perorální terapii lze nabídnout **intrakavernózní injekce** nebo **intrauretrální aplikaci vazoaktivních látek** (alprostadil, papaverin a fentolamin). Bylo prokázáno, že tyto látky jsou účinné v řadě neurologických stavů, kromě jiných i v případě RS, ale jejich použití vyžaduje pečlivou

titraci dávky a některá bezpečnostní opatření (19, 24). Intrakavernózní injekční aplikace vazodilátorů je také první léčebnou možností u pacientů užívajících nitráty. Nejčastější komplikace této léčby jsou bolest, priapismus a fibróza topořivých těles. Vliv intrakavernózních injekcí na ejakulaci a orgasmické funkce, stejně jako jejich účinnost a dlouhodobá snášenlivost, nejsou doposud jasné (41). Intrauretrální aplikace alprostadilu je možnou, méně invazivní alternativou, ale ve srovnání s intrakavernózní aplikací je tato metoda méně efektivní (10, 38).

Implantace **penilní protézy** u pacientů s RS je riziková z hlediska možných závažných pooperačních komplikací, jako je infekce nebo protruze protézy.

ŽENSKÁ SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE

I když jsou sexuální dysfunkce (SD) u žen s RS velmi časté, lékařští odborníci tuto problematiku často přehlížejí (43). Pozornost urologů se koncentruje zejména na inkontinenci, která představuje největší fyzickou bariéru sexuální aktivity. Byla potvrzena korelace mezi rozvojem SD a urodynamickým nálezem nízké kapacity, „compliance“ měchýře a vysokým detruzorovým tlakem (P_{detmax}) (10). Nejčastěji popisovanou SD u žen s RS je snížení libida, orgasmická porucha (hypo/anorgasmie), snížení dotekových vjemů ze stehenních a genitálních oblastí v důsledku porušení senzitivní inervace a nedostatečná vaginální lubrikace s následnou dyspareunií (37). Bohužel u žen nemáme k dispozici tolik terapeutických možností jako v mužské populaci. Údaje o sildenafilu v léčbě poruchy libida a orgasmu jsou nedostatečné a hlavně kontroverzní (10). Ačkoli existují dobré důkazy o tom, že **psychologická intervence** je účinná při léčbě poruchy libida a orgasmických poruch u žen,

v neurologické populaci pacientek chybí studie, které by toto tvrzení podpořily (10). Psychoterapie SD vyžaduje multidisciplinární týmovou spolupráci specialistů, obou partnerů a společnosti. Spolupráce by měla být založena na víře pacientů, že i přes jejich postižení jsou stále sexuálními osobami se schopností sdílet lásku, intimitu a navazovat vztahy (37). Psychoterapeutické postupy vyžadují dostatečný prostor a hlavně čas, který urologové nejsou schopni v denní klinické praxi poskytnout. I proto existuje potřeba vzniku specializovaných doporučení nebo center zabývajících se touto problematikou (9).

SHRNUTÍ

Současná medicína dokáže vyřešit většinu dysfunkcí spojených s RS, a tím zlepšit kvalitu života postižených pacientů. Integritu osobnosti pacienta s RS lze zachovat jenom v případě, že se nebudeme upínat pouze na dominující dysfunkci, ale pokusíme se vyřešit všechny jeho problémy, které nám pacient sdělí jenom v případě, že si získáme jeho důvěru. Je pozitivní, že v případě mikčních dysfunkcí máme k dispozici doporučení, která nás mohou vést v naší denní praxi. Také v případě uroinfekcí můžeme cílevědomým přístupem minimalizovat jejich riziko, a tím uchránit pacienta i před rizikem vzplanutí a následně progresu RS. Horší situace je ale v případě sexuálních dysfunkcí. Specifická farmakoterapie je v současné době k dispozici pouze pro léčbu erektilní dysfunkce. Doporučení pro léčbu SD u žen s RS jsou útržkovitá a nedostatečná, a proto by se naše snažení mělo ubírat i tímto směrem. Podmínkou takového přístupu je samozřejmě mezioborová spolupráce zainteresovaných specialistů.

LITERATURA

1. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Praha: Maxdorf 2005; 11.
2. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Este (1794–1848). Neurol Sci 2010; 31(1): 29–33.
3. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, et al. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. J Urol. 1995; 154(1): 169–173.
4. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. J Urol. 1999; 161(3): 743–757.

5. **Zachoval R.** Mikční dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou. In: Krhut J, editor. *Neurourologie*. Praha: Nakladatelství Galén 2005; 11: 77–83.
6. **Khan F, Pallant JF, Shea TL, et al.** Multiple sclerosis: prevalence and factors impacting bladder and bowel function in an Australian community cohort. *Disabil Rehabil* 2009; 31(19): 1567–1576.
7. **de Seze M, Ruffion A, Denys P, et al.** The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007; 13(7): 915–928.
8. **Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, et al.** Neurologic urinary and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*, 4th Edition. Plymouth: Health Publication Ltd. 2009: 793–960.
9. **Krhut J, Zapletalová O, Zachoval R, et al.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu symptomů dolních močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou v České republice – mezioborový mezioborový konsenzus expertů dle metodiky DELPHI. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/-113(2): 233–237.
10. **Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al.** *Neuro-urology*. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2019.
11. **McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS.** Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn*. 2006; 25(4): 337–348.
12. **Lucio AC, Campos RM, Perissinotto MC, et al.** Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(8): 1410–1413.
13. **McClurg D, Ashe RG, Lowe-Strong AS.** Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis – a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2008; 27(3): 231–237.
14. **Fjorback MV, Van Rey FS, Rijkhoff NJM, et al.** Electrical stimulation of sacral dermatomes in multiple sclerosis patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(4): 525–530.
15. **Centonze D, Petta F, Versace V, et al.** Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(2): 269–271.
16. **Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P.** Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol* 2018; doi: 10.1155/2018/8584653.
17. **De Ridder D, Ost D, Van der Aa F, et al.** Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(6): 694–699.
18. **Krhut J, Borovicka V, Bilkova K et al.** Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(7): 2226–2233.
19. **Valiquette G, Herbert J, Maede-D, Alisera P.** Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53(12): 1270–1275.
20. **Odeh M, Oliven A.** Coma and seizures due to severe hyponatremia and water intoxication in an adult with intranasal desmopressin therapy for nocturnal enuresis. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(5): 582–584.
21. **Abo Youssef N, Schneider MP, Mordasini L, et al.** Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2017; 119(4): 515–521.
22. **Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al.** Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(3): 275–279.
23. **Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R.** 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.

24. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 1): 892–896.
25. Cheng T, Shuang W-b, Jia D-d, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with neurogenic detrusor overactivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2016; 11(7): e0159307.
26. De Ridder D, Van Poppel H, Baert L, et al. From time dependent intermittent selfcatheterisation to volume dependent selfcatheterisation in Multiple Sclerosis using the PCI 5000 Bladdermanager(R). *Spinal cord* 1997; 35: 613–616.
27. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, et al. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn* 1998; 17(2): 89–98.
28. Wall BM, Dmochowski RR, Malecha M, et al. Inducible nitric oxide synthase in the bladder of spinal cord injured patients with a chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 2001; 165(5): 1457–1461.
29. Ozawa H, Uematsu K, Ohmori H, et al. Long-term usefulness and safety of the contemporary balloon catheter. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2005; 96(5): 541–547.
30. Chartier-Kastler EJ, Ruud Bosch JL, Perrigot M, et al. Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000; 164(5): 1476–1480.
31. Zachoval R, Pitha J, Medova E, et al. Augmentation cystoplasty in patients with multiple sclerosis. *Urol Int* 2003; 70(1): 21–26.
32. Phé V, Pakzad M, Curtis C, et al. Urinary tract infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(7): 855–861.
33. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83(10): 929–937.
34. Mahadeva A, Tanasescu R, Gran B. Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. *Am J Clin Exp Immunol* 2014; 3(1): 57–67.
35. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1(8441): 1313–1315.
36. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Multiple sclerosis treatment and infectious issues: update 2013. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 425–438.
37. Guo ZN, He SY, Zhang HL, et al. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14(4): 530–535.
38. Shridharani AN, Brant WO. The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. *Transl Androl Urol* 2016; 5(1): 88–101.
39. Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7(6): 417–421.
40. Fragala E, Russo GI, Di Rosa A, et al. Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. *Eur J Neurol* 2015; 22(3): 485–492.
41. Lombardi G, Musco S, Wyndaele JJ, et al. Treatments for erectile dysfunction in spinal cord patients: alternatives to phosphodiesterase type 5 inhibitors? A review study. *Spinal Cord* 2015; 53(12): 849–854.
42. Cardenas DD, Ditunno JF, Graziani V, et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2014; 52(1): 70–76.
43. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3): 341–350.