



Suvremeni pristup neurogenom mokraćnom mjehuru u djece

Contemporary approach to neurogenic urinary bladder in children

Andrea Cvitković Roič¹, Iva Palčić² , Tatjana Lesar², Goran Roič³, Alemka Jaklin Kekez²

¹ Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka; Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

² Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka; Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

NEUROGENI MOKRAĆNI MJEHUR,
SPINA BIFIDA,
URODINAMSKO ISPITIVANJE,
KONTRASTNA MIKCIJSKA UROSONOGRAFIJA,
DJECA

Key words

NEUROGENIC URINARY BLADDER,
SPINA BIFIDA,
URODYNAMICS,
CONTRAST-ENHANCED VOIDING UROSONOGRAPHY,
CHILDREN

SAŽETAK. Neurogeni mokraćni mjehur (NMM) uzrokovan je oštećenjem inervacije donjeg mokraćnog sustava i predstavlja rizik za ponavljane upale mokraćnog sustava, nastanak vezikoureteralnog refluksa, hidronefroze, urolitijaze i oštećenje bubrežne funkcije. Urodinamska ispitivanja omogućila su nam bolje razumijevanje patofiziologije ovih poremećaja i rano otkrivanje čimbenika rizika za oštećenje bubrežnog parenhima. Odmah nakon postavljanja sumnje na neurogeni poremećaj nužna je kompletna nefrološka obrada koja uključuje ultrazvučne metode, 4 satnu opservaciju mokrenja, kontrastnu mikcijsku urosonografiju, urodinamiku i videourodinamiku. Glavni ciljevi liječenja i praćenja su očuvanje bubrežne funkcije, a nakon školske dobi i socijalno prihvatljiva kontinencija. U ovom radu iznosimo suvremeni pristup djetetu s neurogenim mokraćnim mjehurom uz osvrt na vlastito dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju djece i adolescenata s raznim oblicima ovog poremećaja.

SUMMARY. Neurogenic urinary bladder is caused by impaired innervation of the lower urinary tract and is a risk factor for recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, hydronephrosis, urolithiasis and impaired renal function. Urodynamic studies have allowed us to better understand the pathophysiology of these disorders and early detection of risk factors for renal parenchymal damage. Immediately after the suspicion on a neurogenic dysfunction, complete diagnostic workup is necessary, which includes ultrasound methods, 4-hour voiding observation, contrast-enhanced voiding urosonography, urodynamics and videourodynamics. The main goals of treatment and follow-up are the preservation of renal function, and after school age, socially acceptable continence. In this paper, we present contemporary approach to a child with neurogenic bladder with reference to our own many years of experience in the diagnosis and treatment of children and adolescents with various forms of this disorder.

Neurogeni mokraćni mjehur (NMM) uzrokovan je oštećenjem inervacije donjeg mokraćnog sustava i najčešće se klinički prezentira nemogućnošću potpunog pražnjenja mjehura, inkontinencijom urina, nedostatnim osjetom punoće mjehura i ponavljanim upalama mokraćnog sustava¹. U ovom radu iznosimo suvremeni pristup djetetu s neurogenim mokraćnim mjehurom uz osvrt na vlastito dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju djece i adolescenata s raznim oblicima NMM.

Etiologija

Uzroci neurogenog mjehura mogu biti kongenitalni ili stečeni. Najčešći kongenitalni uzrok je spina bifida ili rascjep kralježnice. Spina bifida (SB) je skupina prirođenih grešaka razvoja neuralne cijevi kojeg karakterizira rascjep kralježnice u bilo kojoj razini od cervikalne do sakralne, a razvija se već u prvim tjednima trudnoće kada se kralješci ne zatvore pravilno oko leđne moždine. Posljedično dolazi do raznog stupnja oštećenja leđne moždine i živaca. Iako se incidencija kongenitalnih anomalija kralježnice smanjuje, one i

dalje predstavljaju najznačajaniji uzrok neurogene disfunkcije mokraćnog mjehura koja se javlja u oko 95% ove djece. Učestalost ove anomalije iznosi oko 0,5–1:1000 živorođenih. Postoji više oblika ovog poremećaja. U najčešćem i najblažem obliku ne postoji samo koštani dio kralježnice i moždina je uredno prekrivena ovojnicama i kožom (spina bifida okulta – skriveni rascjep kralježnice). Osobe s ovim oblikom anomalije često su bez simptoma. Najteži oblik rascjepa je kada kroz defekt kralježaka uz ovojnicu izlazi i kralježnična moždina. U tom najtežem obliku bolesti nužno je neposredno nakon rođenja zatvoriti ovojnice neurokirurškim zahvatom kako bi se spriječio prodor bakterija te posljedična upala leđne moždine i mozga. Najveći broj pacijenata koji se prezentiraju kliničkom slikom neurogenog mjehura ima mijelomeningokelu, lipomeningokelu, dijastematomijeliju, agenezu sakruma,

Adresa za dopisivanje:

Iva Palčić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-7979-1276>
Poliklinika za dječje bolesti Helena, Branimirova 71, 10000 Zagreb,
e-pošta: iva.palcic@yahoo.com

sindrom kaudalne regresije, tethered cord sindrom^{2,3}. Dijagnosticira li se anomalija u ranijoj trudnoći, u nekoliko svjetskih specijaliziranih centara posljednjih se godina provodi prenatalni neurokirurški zahvat, odnosno zatvaranje defekta. Ovaj zahvat moguće je napraviti od 23. do 26. tjedna trudnoće i djeca operirana u fetalnoj dobi rjeđe zahtijevaju ugradnju shunta zbog hidrocefalusa te imaju bolji motorički razvoj u ranoj dobi⁴.

Najčešći stečeni uzroci neurogenog mjehura su cerebralna paraliza, transversalni mijelitis, multipla skleroza, tumori i trauma kralježnične moždine. Svaki od ovih uzroka može dovesti do različitog stupnja gubitka funkcije mokraćnog sustava¹.

Naše iskustvo

U Poliklinici za dječje bolesti Helena zahvaljujući projektu Europske unije osnovan je Regionalni centar izvrsnosti za dijagnostiku i liječenje pacijenata s disfunkcijama mokraćnog mjehura i crijeva⁵. Unazad 16 godina liječili smo 437 djece s neurogenim mokraćnim mjehurum. Prosječna dob naših ispitanika bila je od 2 tjedna do 30 godina starosti, 161 (36,8 %) pacijentata je bilo muškog, a 276 (63,2 %) ženskog spola. Najveći broj naših pacijenata operirao je mijelomeningocele. U **tablici 1** prikazane su neurološke dijagnoze naših pacijenata.

TABLICA 1. OSNOVNE DIJAGNOZE KOD NAŠIH 437 PACIJENATA S NEUROGENIM MJEHUROM

TABLE 1. BASIC DIAGNOSIS IN OUR 437 PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER

Dijagnoza	Broj pacijenata (%)
Mijelomeningokela	306 (70 %)
Anorektalne malformacije	43 (9,8 %)
Druge anomalije kralježnice	30 (7 %)
Lipom kralježničke moždine	13 (3 %)
Stanje nakon operacije u zdjelici	9 (2 %)
Cerebralna paraliza	8 (1,8 %)
Tumori živčanog sustava	8 (1,8 %)
Neuromišične bolesti	7 (1,6 %)
Trauma leđne moždine	6 (1,4 %)
Ostalo	7 (1,6 %)

Dijagnostički algoritam

Dijagnostički algoritam uključuje detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, neurološki pregled, ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura, mikcijsku cistouretrografiju ili ultrazvučnu kontrastnu urosonografiju (ceVUS, engl „contrast enhanced voiding urosono-

graphy“), urodinamsko ispitivanje, anorektalnu manometriju, u dojenačkoj dobi ultrazvuk mozga i kralježnice, a kasnije magnetsku rezonancu (MR) mozga i lumbosakralne kralježnice^{6,7}. Kod starije djece s inkontinencijom potrebno je pažljivo pregledati leđa tražeći kožne znakove okultnog spinalnog dizrafizma (pigmentacija, udubljenje kože, dlaka itd.). Pregled uključuje i ispitivanje perinealnog i perianalnog osjeta, tonusa analnog sfinktera, refleksa donjih udova, uključujući bulbokavernozni i anokutani refleks. Kod novorođenčadi i male dojenčadi procjena uvijek započinje ultrazvučnim pregledom mokraćnog sustava i 4-satnom opservacijom mokrenja. Ultrazvukom tražimo indirektno znakove povišenog intravezikalnog tlaka poput zadebljanja stijenke mokraćnog mjehura, dilatacije uretera i kanalnog sustava bubrega⁸. 4-satna opservacija mokrenja daje nam vrijedne podatke o broju mikcija, funkcionalnom kapacitetu mjehura i mogućnosti pražnjenja mjehura ovisno o prisutstvu ostatnog urina. Kontrastna mikcijska urosonografija pokazuje da li se razvio vezikoureteralni refluks (VUR) koji je kod ove djece većinom sekundarni^{9,10}.

Urodinamsko ispitivanje i faktori rizika kod neurogenog mokraćnog mjehura

Urodinamsko ispitivanje predstavlja zlatni standard u procjeni svih funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava. Zahvaljujući modernim urodinamskim uređajima danas je moguće i bolje razumijevanje patofiziologije neurogenih disfunkcija. Pomoću urodinamskog ispitivanja određuje se intravezikalni tlak, kapacitet i rastezljivost mjehura, aktivnost detruzora i sfinktera u fazi punjenja i pražnjenja mjehura, tlak kod kojeg nastupa inkontinencija (*eng. leak point pressure*) i elektromiografija sfinktera. Važno je utvrditi i da li su funkcije detruzora i vanjskog sfinktera koordinirane. Kontrakcija sfinktera tijekom pražnjenja mokraćnog mjehura naziva se detruzor/sfinkter dissinergija. Pomoću urodinamskih parametara planira se terapijski pristup i procjenjuje rizik oštećenja gornjeg mokraćnog sustava. Glavni čimbenici rizika za oštećenje bubrega su niska rastezljivost mjehura, detruzor-sfinkter dissinergija i hiperrefleksija detruzora^{1-4,11}.

Kod svakog djeteta s neurogenim mokraćnim mjehurum ubrzo nakon neurokirurške intervencije provodi se urodinamsko ispitivanje bez sedacije, u ležećem položaju na leđima, a kod starijeg djeteta i u sjedećem položaju. Ispitivanje se sastoji od istovremenog mjerenja i računalnog prikaza intravezikalnog i abdominalnog tlaka, elektromiografije vanjskog uretralnog sfinktera za vrijeme punjenja i mikcije (cistometrija). Koristi se dvolumenski uretralni 7F ili 9F kateter i rektalni jednolumenski kateter, a mokraćni mjehur se puni fiziološkom otopinom temperature 35–37°C, brzinom 10 do 30 ml/min. Abdominalni tlak mjeri se

kao rektalni tlak, a tlak detruzora aparat automatski izračunava kao razliku intravezikalnog i rektalnog tlaka. EMG vanjskog uretralnog sfinktera procjenjuje se preko aktivnosti zdjeličnog mišićja, mjenog površnim, samoljepivim elektrodama postavljenim simetrično s jedne i druge strane vanjskog analnog sfinktera¹². Metode, definicije i jedinice odgovaraju standardima preporučenim od International Continence Society¹³. Zadnjih godina u našoj ustanovi kod djece s neurogenim mjehurom uveli smo videourodinamiku s kontrastnom ultrazvučnom cistografijom. Naime, kroz isti dvolumenski kateter u mjehur instaliramo ultrazvučno kontrastno sredstvo druge generacije i na taj način u istom aktu dobivamo informaciju o anatomiji mjehura i prisutstvu VUR-a uz sve funkcionalne urodinamske parametre. Videourodinamika predstavlja zlatni standard jer nam daje vrijedne prognostičke podatke i smjernice za daljnje liječenje i praćenje pacijenta. Naime, VUR koji se javlja kod višeg intravezikalnog tlaka i većeg kapaciteta mjehura može se uspješnije liječiti konzervativno i veliki broj ovih refluksa, čak višeg stupnja, spontano nestaje nakon uvođenja antikolinergika i čiste intermitentne kateterizacije^{14,15}.

Urodinamski razlikujemo nekoliko tipova neurogene disfunkcije. Funkcija detruzora i vanjskog sfinktera uretre mogu biti normalne, prekomjerne (hiperfunkcija) i slabe ili odsutne (hipo/arefleksija)¹¹. Postoji više klasifikacija neurogene disfunkcije. Stara podjela na lezije gornjeg i donjeg motornog neurona nije dovoljno precizna jer se kod jednog djeteta mogu naći sve kombinacije aktivnosti detruzora i sfinktera ovisno o tome u kojoj mjeri su zahvaćena simpatička, parasimpatička i somatska vlakna. Prema van Goolu postoje četiri najčešća podtipa neurogenog mjehura: (1) hiperrefleksija detruzora i hiperrefleksija sfinktera, (2) hiperrefleksija detruzora i hiporefleksija sfinktera, (3) hiporefleksija detruzora i hiperrefleksija sfinktera, (4) hiporefleksija detruzora i sfinktera¹¹. Kod naših pacijenata urodinamski smo, prema aktivnosti sfinktera i detruzora, našli sva četiri osnovna tipa neurogenog mjehura no, većina naših pacijenata imala je hiperrefleksiju detruzora i hiperrefleksiju sfinktera, uz dissinergiju detruzora i sfinktera. Ova skupina djece ima najveći rizik za oštećenje bubrega. Većina ima febrilne i afebrilne uroinfekcije i VUR, a u starijoj dobi i urolitijazu. Kod djece s hiporefleksijom detruzora i sfinktera i hiperrefleksijom detruzora i hiporefleksijom sfinktera niti jedan naš pacijent nije imalo febrilne uroinfekcije i VUR, no glavni klinički problem kod ovih pacijenata je teška inkontinencija. Kod pacijenata s hiporefleksijom detruzora i hiperrefleksijom sfinktera češće su febrilne i afebrilne upale i VUR. Ova djeca najčešće imaju retencije urina uz prelivnu inkontinenciju⁵.

Čak 80% naših pacijenata imalo je hiperrefleksiju sfinktera, najčešće praćenu dissinergijom detruzora i sfinktera. Kod djece s detruzor/sfinkter dissinergijom postoji funkcionalna infravezikalna opstrukcija koja je patofiziološki značajna kao i anatomska opstrukcija. Svaka dugotrajna opstrukcija izlaza mjehura dovodi do hipertrofije glatkog mišića i promjena u matriksu vezivnog tkiva. Povećano pericelularno nakupljanje kolagena tipa III unutar detruzora je najvećim dijelom odgovorno za smanjenje rastezljivosti^{16,17,19}. Visoki intravezikalni tlak, trabekulacije i zadebljanja stijenke mokraćnog mjehura tijekom vremena mogu dovesti do razvoja hidronefroze, VUR-a i oštećenja bubrežne funkcije. Niska rastezljivost mjehura uzrokuje poremećenu aktivnost uretera što onemogućuje normalnu urodinamiku gornjeg mokraćnog sustava, dovodi do čestih uroinfekcija te ožilčenja bubrega¹⁸. Povezanost infravezikalne opstrukcije s nastankom vezikouretralnog refluksa najbolje je prikazana kod djece s valvulama stražnje uretre i neurogenim mjehurom^{2,3,20,22}. Kod djece s mijelomeningokelom u više radova dokazano je štetno djelovanje visokog intravezikalnog tlaka^{21,23,24}. McGuire i suradnici su otkrili VUR kod 68 %, a megareter kod 80 % pacijenata s intravezikalnim tlakom iznad 40 cm H₂O¹⁶. Učestalost promjena na gornjem mokraćnom sustavu kod djece s visokim intravezikalnim tlakom zbog dissinergije detruzora i sfinktera ili hiperrefleksije detruzora iznosi od 40 do 86 %^{19,20}. Stoga su ovi parametri važni u procjeni izbora terapije. Većina autora preporučuje započeti čistu intermitentnu kateterizaciju mokraćnog mjehura kod svakog djeteta sa sniženom rastezljivošću, dissinergijom detruzora i sfinktera te povišenim intravezikalnim tlakom prije razvoja promjena na gornjem mokraćnom sustavu^{2,3,16,25}. Čak do 80 % djece s ovim čimbenicima rizika će razviti VUR, hidronefroz i oštećenje bubrega ako se terapijski ne intervenira².

Iako kod djece s hiporefleksijom sfinktera nisu nađeni značajni čimbenici rizika za oštećenje bubrega, prospektivne studije pokazuju da u djece, osobito u prvoj godini života, postoji tendencija urodinamskim promjenama u smislu povišenja tlaka detruzora i smanjenja rastezljivosti³. Stoga je nužno praćenje ovih parametara tijekom djetinjstva radi pravovremenog započinjanja čiste intermitentne kateterizacije i eventualnog uvođenja antikolinergika. Razlog urodinamskim promjenama u rano dojenačko doba je ili kirurška trauma koja dovodi do spinalnog šoka s prolaznom hipoaktivnošću detruzora ili odgovor detruzora na neurogenu infravezikalnu opstrukciju. U kasnijem djetinjstvu, redovito praćenje nužno je zbog urodinamskih promjena povezanih s mogućim razvojem "tethered cord" sindroma, fibrozom sfinktera, malformacijama shunta¹⁻³.

Bez urodinamskog ispitivanja nije moguće prepoznavanje tipa neurogenog mjehura. Rano postavljanje točne dijagnoze, odnosno definiranje točnog poremećaja na nivou detruzora i sfinktera, te redovito praćenje zbog očekivanih promjena u ranom djetinjstvu, omogućuje planiranje terapije i spriječavanje očekivanih posljedica.

Liječenje neurogenog mokraćnog mjehura

Pravovremenim terapijskim pristupom mogu se procijeniti čimbenici rizika i spriječiti oštećenje gornjeg mokraćnog sustava. Djeca s prisutnim faktorima rizika zahtijevaju vrlo intenzivan program liječenja i praćenja⁷. Cilj je postići niski intravezikalni tlak u mokraćnom mjehuru primjerene rastezljivosti i volumena. Terapijski pristup značajno se promijenio unazad dvadesetak godina. Glavni cilj terapije je očuvanje bubregne funkcije, a u školskoj dobi i postizanje kontinencije^{1,7}.

Osnova liječenja je čista intermitentna kateterizacija²⁵. Njome se postiže potpuno pražnjenje mjehura pod niskim tlakom. Kateterizacija sprječava oštećenje bubrega i inkontinenciju, razvija samopoštovanje i omogućuje što normalniji razvoj djeteta s neurogenim mjehurom. U našoj ustanovi provodimo program edukacije kateterizacije roditelja već od novorođenačke dobi, a edukaciju samokateterizacije započinjemo od 6. do 7. godine života ovisno o intelektualnim sposobnostima i finoj motorici djeteta⁵.

Osim kateterizacije koriste se antikolinergici, a rjeđe i alfa adrenergici, kolinergici, simpatikolitici, relaksansi poprečnoprugastih mišića. Antimuskarinski lijekovi čine temelj farmakoterapije neurogenog mokraćnog mjehura te postoji dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti⁷. Ova skupina lijekova djeluje na vezanje acetilkolina na M2 i M3 muskarinske receptore u mokraćnom mjehuru. Antimuskarinski lijekovi djeluju kao kompetitivni antagonisti acetilkolina. Naime, vezanjem za muskarinske receptore sprječavaju vezanje acetilkolina i na taj način smanjuju kontraktilnost mokraćnog mjehura, sprječavaju spontane kontrakcije detruzora tijekom faze punjenja i povećavaju maksimalni cistometrijski kapacitet. Oxybutynin hydrochloride je registriran za djecu i može se davati peroralno, intravezikalno ili transdermalno. Najčešće ga dajemo u dojenačkoj dobi intravezikalno, a kasnije peroralno u dozi 0,2–0,4 mg/kg u 2–3 doze na dan. Glavni nedostatak ovog lijeka su sistemne nuspojave poput suhoće usta i kože, opstipacija, mutan vid, glavobolja, crvenilo lica. Zadnjih godina sve češće se koriste i selektivni antikolinergici novije generacije poput tolterodina, derifenacina, solifenacina i propiverina. Najnoviji lijek koji se koristi većinom kod djece s nuspojavama na antikolinergike je Mirabegron koji je selektivni agonist B3 adrenoreceptora. Više studija je

pokazalo da je ovaj lijek efikasan i siguran kod odraslih i djece s neurogenim mjehurom. Osim što ima rjeđe nuspojave dovodi i do povećanja kapaciteta mjehura i rastezljivosti te smanjenja inkontinencije. Primjenjuje se oralno u dozi 25–50 mg, jednom dnevno. Najčešće nuspojave ovog lijeka su infekcije urinarnog trakta i tahikardija^{26–29}.

U slučaju neuspjeha ili nuspojava konzervativne medikamentozne terapije prvi izbor je neuromodulacija. Neuromodulacija je promjena živčane aktivnosti primjenom električne stimulacije ili kemijskih tvari na ciljana mjesta u tijelu³⁰. To je minimalno invazivni postupak, a točan mehanizam kojim utječe na neurogeni mokraćni mjehur još nije posve jasan. Neuromodulacija nam omogućuje novi pristup pacijentima s neurogenom disfunkcijom mokraćnog mjehura/crijeva te može pomoći u obnavljanju funkcije ili ublažavanju simptoma koji imaju neurološku osnovu. Može se primijeniti transkutano primjenjujući samoljepive elektrode na tibijalni živac (TTNS – transkutana tibijalna neurostimulacija), perkutano pomoću iglične elektrode (PTNS – perkutana tibijalna neurostimulacija) ili sakralno (TENS). Najmanje invazivna od navedenih metoda je transkutana stimulacija tibijalnog živca (TTNS) koja se koristi kod djece i odraslih s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom, neopstruktivnom retencijom, kroničnom opstipacijom, fekalnom inkontinencijom i sindromom kronične zdjelične boli. Iskustva s liječenjem djece i adolescentima s neurogenim disfunkcijama vrlo su ograničena. U našoj ustanovi provodi se program kućnog liječenja TTNS-om, svakodnevno kroz 30 minuta. Samoljepiva aktivna elektroda postavlja se 4–5 cm kranijalno od medijalnog maleola. Naši rezultati na skupini od 39 pacijenata pokazuje da kod 8 pacijenata (20 %) nismo imali nikakav učinak na simptome od strane mokraćnog, niti gastroenterološkog sustava. Kod 20 (51,3 %) pacijenata postigao se bolji osjet punoće crijeva, kod 12 (30,8 %) je postignuta kontinencija stolice, kod 12 (30,8 %) bolji osjet punoće mjehura, kod 6 (15,4 %) kontinencija urina, a kod 4 (10,2 %) mokrenje s manje naprezanja. Niti jedan pacijent nije imao nuspojave terapije. Iako su rezultati tromjesečnog liječenja značajno slabiji nego kod djece s ne-neurogenim mokraćnim mjehurom/crijevom, većina naših pacijenata ima pozitivan učinak na motilitet crijeva i bolji osjećaj punoće rektuma što je preduvjet za postizanje kontinencije. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju pacijenata radi procjene dugoročnog terapijskog učinka TTNS kod djece kao i učinka kombinacije neuromodulacije s drugim metodama liječenja³¹.

Ukoliko se medikamentozno i neuromodulacijom ne uspije postići snižavanje intravezikalnog tlaka danas je prva terapija izbora intravezikalna primjena Botulin toksina tip A (BTX-A) (1, 7, 33). BTX-A je mi-

šićni relaksans koji se koristi za liječenje brojnih stanja u medicini. To je neurotoksin kojeg proizvodi anaerobna Gram pozitivna bakterija *Clostridium botulinum* i blokira oslobađanje acetilkolina na presinaptičkim živčanim završecima, što dovodi do privremene kemijske denervacije te opuštanja glatkog mišića mjehura. Osim acetilkolina, BTX može inhibirati oslobađanje i nekih drugih neurotransmitora kao što je tvar P. glutamat te na taj način djeluje i na aferentne odnosno osjetilne putove donjeg mokraćnog sustava. Injekcija botulinum toksina u detruzor izvodi se pomoću cistoskopa pod općom anestezijom. Postoje različiti protokoli injiciranja botulinum toksina u detruzor koji se međusobno razlikuju po dozi, razrjeđenju i broju te mjestu injekcija. U liječenju neurogenog mjehura u djece koristi se 10 jedinica/kg do maksimalno 300 U BTX razrijeđenog u fiziološkoj otopini (10 U/kg/ml) koji se potom injicira u 20–30 različitih mjesta stjenke mokraćnog mjehura³³. Maksimalni učinak je 4–6 tjedana iza injekcije. Terapija se može ponoviti nakon što klinički učinak BTX nestane, što se u prosjeku događa nakon 3–8 mjeseci. Najčešće nuspojave koje se javljaju kao posljedica ove terapije su infekcija urinarnog trakta te privremena retencija mokraće koja ne predstavlja problem kod djece koja se već kateteriziraju. Studije su pokazale da je oko 65–87 % djece koja su liječena BTX iskusi poboljšanje, u smislu smanjenja maksimalnog tlaka detruzora i povećanja rasteljivosti^{1,7,33}. Najranija dob kod koje se terapija preporučuje je 2 godine. U našoj ustanovi provodimo liječenje Botulin toksinom već dugi niz godina u suradnji s urolozima iz Hrvatske i inozemstva.

Osim navedenih oblika liječenja kod djece s neurogenim mjehurom važne su bihevioralne i fizioterapijske metode koje se prilagođavaju svakom djetetu individualno. U našoj ustanovi formiran je tim specijalista koji se bave raznim rehabilitacijskim metodama kod ove velike i heterogene skupine djece te osim pedijatra nefrologa i gasteronetrologa uključene su usko specijalizirane medicinske sestre i fizioterapeuti. Liječenje se započinje uvijek bihevioralnom terapijom. To je skupina različitih intervencija pomoću kojih se djeca i roditelji uče novim vještinama i navikama s ciljem uspostave bolje kontrole mokraćnog mjehura i crijeva. S pacijentima se provode i vježbe mišića dna zdjelice te vježbe abdominalne muskulature kako bi se poboljšala snaga, kontrola i tehnika mokrenja i defekcije. Od oko 4–5 godina života provode se i biofeedback vježbe, vježbe percepcije, vježbe izgon balona i Giger MD biofeedback. Ove terapije se kombiniraju i terapijski plan se prilagođava svakom pacijentu individualno ovisno o stupnju neurološkog oštećenja, motoričkim i intelektualnim sposobnostima i jačini simptoma (34).

Kod djece kod koje se konzervativnim putem ne može postići poboljšanje urodinamskog obrasca indi-

cirano je kirurško liječenje (augmentacija i autoaugmentacija mokraćnog mjehura, rekonstrukcija vrata mjehura, apendikovezikostomija itd.^{1,7,35}).

Kao što je više puta naglašeno, djeca s neurogenim mjehurom zahtjevaju multidisciplinarni pristup. Posljedice koje spina bifida ostavlja različite su ovisno o razini i veličini defekta te kvaliteti postnatalne neurokirurške intervencije. Najčešće i najteže posljedice tog razvojnog defekta su problemi s pokretljivošću – od lakših teškoća s hodanjem do potpune oduzetosti donjih ekstremiteta, hidrocefalus, epilepsija, skolioza, neurogeni mokraćni mjehur i neurogeno crijevo, ortopedske anomalije, skolioze, problemi s disanjem, teškoće učenja i koncentracije. Većina pacijenata ima normalnu ili čak natprosječnu inteligenciju.

Neurogeni mjehur je najčešće praćen i neurogenim crijevom koje karakterizira smanjeni osjet punoće crijeva, inkontinencija stolice i opstipacija. Ukoliko se rano ne intervenira, problem sa stolicom postaje i veliki socijalni problem nakon polaska u dječji kolektiv. Pomoću kliničkog pregleda pedijatra gasteronetrologa i anorektalne manometrije može se utvrditi koji tip neurogenog crijeva dijete ima te na vrijeme započeti odgovarajuću terapiju. Zbog slabije pokretljivosti ova su djeca sklona i debljini. Pravilna prehrana od rane dobi ključna je za uspostavljanje što normalnije funkcije crijeva te za uredan rast i razvoj.

Zaključak

Svako dijete s neurogenim mjehurom potrebno je rano uputiti na urodinamsko ispitivanje i kompletnu nefrološku obradu. Potrebno je otkriti čimbenike rizika za oštećenje bubrega i za svako dijete individualno napraviti plan liječenja i praćenja. Danas je zahvaljujući ranoj urodinamskoj dijagnozi, ranom početku liječenja koje, osim lijekova uključuje bihevioralne, neuromodulacijske i rehabilitacijske metode te intravezikalnu primjenu Botulin toksina, u većini ove djece moguće očuvanje bubrežne funkcije. U tijeku su nova istraživanja lijekova s većom selektivnošću za mokraćni mjehur kojima bi se smanjila učestalost nuspojava, te istraživanja u području farmakogenomike, genske terapije i terapije matičnim stanicama.

LITERATURA

1. Mitra A, Bajpai M, Gupta A, Sharma N, Panda S. Modern management of neurogenic bladder: making the child the focus of therapeutic efforts. *Journal Of Progress in Paediatric urology*. 2014;17:15–23.
2. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, i sur. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol*. 1995;154: 1500–1504.

3. Sutherland RS, Mevorach RA, Baskin LS, Kogan BA. Spinal dysraphism in children: an overview and an approach to prevent complications. *Urology*. 1995;46(3):294–303.
4. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993–1004.
5. Cvitković Kuzmić A, Bastić M, Bahtijarević Z, Fattorini I. Neurogeni mokraćni mjehur u djece – naša iskustva. *Paediatr Croat*. 2003;47:199–202.
6. Bankhaed RW, Kropp BP, Cheng EY. Evaluation and treatment of children with neurogenic bladders. *J Child Neurol*. 2000; 15:141–148.
7. Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, Bauer SB, Franco I, de Jong TP, Jorgensen TM. International childrens Continence Society's Recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourology and urodynamics*. 2012;9999:1–6.
8. Cvitkovic Kuzmic A, Brkljacic B, Ivankovic D, Grga A. Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. *Eur Urol*. 2002;41:214–218.
9. Roic G, Cvitkovic Roic A, Palčić I, Miletić D. Ultrasound contrast cystography with contrast enhanced software in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Medicina Fluminensis*. 2014; 50(2):188–196.
10. Cvitković Roić A, Grmoja T, Palčić I, Tripalo Batoš A. Mikcijska urosonografija pojačana kontrastom (ceVUS) u dijagnostici VURa. *Liječ Vjesn*. 2016;138:39–46.
11. Van Gool JD. Spina bifida and neurogenic bladder dysfunction – a urodynamic study. Utrecht: Impress, 1986.
12. Wan J, Greenfield SP. Pediatric urodynamics. U: Blaivais J, Chancellor M (eds). *Atlas of urodynamics*, Williams and Wilkins, Baltimore. 1996;251–71.
13. Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D, Lose G, Nordling J, Stohrer M. Standardization of outcome studies in patients with lower urinary tract dysfunction: a report on general principles from the Standardisation Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 1998;17: 249–253.
14. Cvitković Roić A, Palčić I, Jaklin Kekez A, Roić G. Videourodinamika s kontrastnom mikcijskom urosonografijom – nova metoda u pedijatrijskoj nefrologiji. *Paediatr Croat*. 2016; 60:64–9.
15. Cvitković Kuzmić A, Marić Š. Vezikoureteralni refluks u djece s urodinamskim poremećajima. *Paediatr Croat*. 2002; 46:1–5.
16. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a follow up study. *J Urol*. 1983;129:823–6.
17. Sillen U, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol*. 1996;78:596–601.
18. McGuire EJ. Detrusor response to outlet obstruction. *World J Urol*. 1984; 45:208–16.
19. Ghoniem GM, Regnier CH, Biancani P, Johnson L, Susset JG. Effect of vesical outlet obstruction on detrusor contractility and passive properties in rabbit. *J Urol*. 1986; 135: 1284–9.
20. Brem AS, Martin D, Callaghan J, Maynard J. Long term renal risk factors in children with meningocele. *J of Pediatrics*. 1987; 110:51–55.
21. Ogawa T. Bladder deformities in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Urol Int*. 1991;47 Suppl 1:59–62.
22. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*. 1998; 160:1019–22.
23. Kaufman AM, Ritchey ML, Roberts AC, Rudy DC, McGuire EJ. Decreased bladder compliance in patients with myelomeningocele treated with radiological observation. *J Urol*. 1996; 156:2031–3.
24. Hackler RH, Hall MK, Zampieri TA. Bladder hypocompliance in the spinal cord injury population. *J Urol*. 1989; 141: 1390–3.
25. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterisation: their prevention and treatment. *Spinal Cord*. 2002;40:536–41.
26. Baka-Ostrowska M, Bolong D Tøndel C, Steup A, Lademacher Ch Martin N. Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. *Neurourol Urodyn*. 2021;40(6):1490–1499.
27. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33:17–30.
28. Tubaro A, Batista JE, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: a critical analysis of five phase III studies. *Ther Adv Urol*. 2017; 9:137–154.
29. Rittig S, Baka-Ostrowska M, Tøndel C, Vande Walle J, Kjaer B, Passier P i sur. The pharmacokinetics, safety, and tolerability of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity or idiopathic overactive bladder and development of a population pharmacokinetic model-based pediatric dose estimation. *J Pediatr Urol*. 2020;16(31): 31.e1–31.e10.
30. Sanford M, Suskind A. Neuromodulation in neurogenic bladder. *Transl Androl urol*. 2016;5(1):117–126.
31. Cvitković Roić A, Jaklin Kekez A, Škunca M, Smiljanec Ž, Palčić I, Kumanović V. Transcutaneous tibial nerve stimulation in children and adolescents with neurogenic bladder and bowel dysfunction. *Archives of Disease in Childhood Oct* 2021;106(Suppl 2):A160.
32. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E. Botulinom toxin A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *J Pediatr urol*. 2009; 5:156–164.
33. Wu SY, Chang SJ, Yang SS, Hsu CK. Botulinum toxin injection for medically refractory neurogenic bladder in children: a systematic review. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(7):447.
34. Matijević V, Cvitković Roić A, Martić M. GIGER MD – novi izazov u rehabilitaciji. *Paediatr Croat*. 2019; 63 (supl 1): 98–101.
35. Gonzalez R, Schimke CM. Strategies in urological reconstruction in myelomeningocele. *Curr Opin Urol*. 2002; 12(6): 485–490.