

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL VEZICII NEUROGENE

Maria Cristina Constantinescu*

REZUMAT

Incontinența urinară, retenția urinară sau asocierea lor pot face parte din tabloul clinic al oricărei leziuni neurologice, indiferent de nivelul din sistemul nervos central la care se produce aceasta. Tulburile de micțiune se pot complica cu infecții urinare (joase sau înalte), hidronefroză, escare și afectează profund calitatea vieții pacientului. Abordarea terapeutică este complexă; tratamentul medicamentos este diferențiat după tipul de disfuncție: de detrusor sau sfincteriană.

Cuvinte cheie: vezică neurogenă, tratament medicamentos.

ABSTRACT

The pharmacological treatment of neurogenic bladder

Urinary incontinence, urinary retention and the combination of them may be part of the clinical appearance in any type of neurologic damage, regardless the central nervous system level in which it is localised. Voiding dysfunction can lead to complications, such as urinary infections, hydronephrosis, pressure sores and is extremely distressing for the patient. The therapy for the neurogenic bladder is complex; the drugs are specifically designed for the treatment of detrusor dysfunction and the treatment of sphincter dysfunction.

Key Words: neurogenic bladder, drug treatment.

Tratamentul farmacologic al vezicii neurogene implică atât tratamentul tulburărilor de micțiune propriu-zise (inconsistența și retenția urinară), cât și cel al complicațiilor

vezicii neurogene (infecțiile urinare în principal).

Substanțele utilizate pentru controlul farmacologic al vezicii neurogene sunt sistematizate în **tabelul I**.

Tabelul 1 Tratamentul farmacologic al tulburărilor de micțiune din vezica neurogenă.

	DISFUNCȚIE DETRUSOR	DISFUNCȚIE SFINCTERIANĂ
INCONTINENȚĂ URINARĂ	<ul style="list-style-type: none"> ● anticolinergice ● oxibutinina ● antidepresive triciclice (singure sau în asociere cu anticolinergice) ● capsaicină intravezical ● baclofen intratecal ● inhibitori ai sintezei prost-glandinelor ● desmopresina 	<ul style="list-style-type: none"> ● a stimulante: efedrină, fenil-propanolamină ● estrogeni topic la femeia postmenopauză ● collagen periuretral
RETENȚIE URINARĂ	<ul style="list-style-type: none"> ● betanechol ● PGF2a intravezical ● Antagoniști narcotici (experimental) 	<ul style="list-style-type: none"> ● a blocante-fenoxibenzamina ● baclofen ● diazepam ● dantrolen

Ca **anticolinergice** se utilizează antagoniștii muscarinici (cu acțiune atropin-like), care deprimă tonusul și amplitudinea contracțiilor ureterului și vezicii urinare, favorizând astfel acumularea de urină.

Propantelina (Pro-Banthine), antagonist muscarinic cu structură cuaternară de amoniu, poate fi administrată oral în doze de până la 60mg/zi (15 mg de 4 ori pe zi). Este disponibilă sub formă de tablete de 1,7 și 15 mg.

Dintre anticolinergicele cu structură de amină terțiară, în tratamentul vezicii neurogene este utilizată cel mai frecvent

oxibutinina (Ditropan) – cu administrare orală, 5mg de 3 ori pe zi.

Efectele adverse ale medicației anticolinergice rezultă din însuși mecanismul de acțiune al acestora: midriază și cicloplegie, uscăciunea gurii, creșterea frecvenței cardiace. Deoarece aceste substanțe încetinesc evacuarea stomacului, ele pot agrava simptomatologia pacienților cu ulcer gastric.

Substanțele cu structură cuaternară de amoniu se absorb mai greu decât aminele terțiare, dar pot produce blocare ganglionară, manifestată clinic prin hipotensiune ortostatică.

* Dr. Maria Cristina Constantinescu, asistent universitar, Catedra de Farmacologie, Facultatea de Medicină, UMF "Carol Davila", București

Contraindicațiile medicației anticolinergice sunt mai degrabă relative decât absolute. Antagoniștii muscarinici sunt contraindicați la pacienții cu glaucom la care chiar doze moderate administrate sistemic pot precipita glaucom acut (cu închiderea unghiului). Utilizarea antimuscarinicilor impune prudență la bărbații vârstnici cu hipertrofie de prostată, la care pot determina retenție acută de urină.

Antidepresivele triciclice sunt administrate în tratamentul vezicii neurogene pentru efectul lor anticolinergic; ele scad contractilitatea detrusorului și cresc tonusul sfincterului vezical intern.

Imipramina (antideprin, tofranil) are acțiune antimuscarinică puternică. Se administrează oral, începând cu 25mg/zi, până la 100mg/zi, de obicei seara la culcare, fie singură, fie în asociere cu anticolinergice propriu-zise.

Antidepresivele triciclice amine terțiare (amitriptilina, clomipramina, imipramina și doxepina) au efect sedativ (mai evident la începutul tratamentului; poate fi estompat prin administrarea vespérală a medicamentului) și efect de tip parasimpatolitic (cu reacțiile adverse și contraindicațiile corespunzătoare). Pot determina hipotensiune predominant ortostatică, consecutivă blocării receptorilor α_1 adrenergici, și, de asemenea, pot determina tahicardie consecutivă potențării adrenergice, dar și a acțiunii anticolinergice. Dozele mari pot fi cardiotoxice (tulburări de conducere, aritmii, deprimarea contractilității miocardice), pot fi cauză de creștere în greutate și convulsii.

Asocierea antidepresivelor triciclice cu cele de tip IMAO trebuie evitată deoarece există riscul unor reacții adverse (de tip adrenergic) grave. În cazul administrării concomitente, efectul antihipertensiv al clonidinei și cel al α metildopei sunt antagonizate. Asocierea cu alte medicamente cu efect parasimpatolitic trebuie evitată, la fel ca și cea cu medicamente inotrop negative.

Capsaicina este o substanță naturală obținută din plante aparținând familiei Solanaceae. Determină depleție locală de substanță P (neuropeptid endogen implicat în transmiterea impulsurilor dureroase). Este disponibilă sub formă de cremă – cu două concentrații: 0,025% (Zostrix) și 0,075% (Zostrix HP) pentru aplicații zilnice, de 3-4 ori/zi. A fost utilizată cel mai frecvent pentru ameliorarea temporară a durerii în poliartrita reumatoidă, nevralgia postherpetică, neuropatia diabetică și artroze.

Mai recent – este folosită ca medicație adjuvantă pentru corectarea incontinenței urinare prin disfuncție de detrusor, în instilații intravezicale, de 3-4 ori pe zi.

Reacția adversă cea mai frecventă este senzația de arsură sau/și înepătură locală, prezentă mai ales în cazul aplicării cremei HP. Dispare de obicei după primele zile de tratament, dar uneori este persistentă și atât de intensă, încât impune întreruperea tratamentului. Aplicarea inițială a preparatului mai puțin concentrat poate evita apariția disconfortului.

Baclofenul administrat intrarectal este o altă variantă de tratament adjuvant al hipertoniilor de detrusor vezical cu incontinență urinară. Dozele terapeutice inhibă reflexele spinale mono și polisimpatice, prin inhibare (de tip presinaptic) a eliberii mediatorilor chimici excitatori, la nivelul neuronilor alfa-motori și intercalari, grație acționării receptorilor GABA_B. În general se administrează oral, dar administrarea intrarectală continuă cu pompă sau cateter, în doze de 300-500 mg/zi (uneori 750mg/zi), are efecte mai bune și mai ușor de controlat. Ca efecte secundare la acest tip de administrare se citează: cefalee, amețeli, greață,

hipotensiune, slăbiciune musculară. Supradozarea poate determina chiar depresie respiratorie și comă, reversibilă.

Dintre **inhibitorii sintezei de prostaglandine (PG)** se utilizează **indometacinul**, administrat oral, câte 25-50mg de 3 ori pe zi. Prin inhibarea ciclooxigenazei, indometacinul (ca și celelalte antiinflamatoare nesteroidiene) scade sinteza de PG, deprimând astfel contractilitatea vezicală prostaglandin-indusă. Reacțiile adverse sunt cele comune clasei antiinflamatoarelor nesteroidiene: iritație gastrointestinală, erupții cutanate alergice, posibil retenție hidrosalină. Este contraindicat în prezența ulcerului gastroduodenal activ, precum și la pacienții cu alergii dovedite la indometacin.

Desmopresina (hormonul antidiuretic) poate fi utilă în tratamentul vezicii neurogene, dar mai ales la bolnavii cu scleroză multiplă. Este contraindicată în insuficiența renală și insuficiența cardiacă; prezintă risc de hiponatremie și retenție hidrică.

Principală clasă de medicamente utilizată în tratamentul incontinenței urinare prin disfuncție sfincteriană, este cea a stimulatoarelor adrenergice. Dintre acestea cel mai des sunt folosite efedrina și pseudoefedrina. Înainte de a le administra, trebuie excluse cu certitudine hiperreflexia detrusorului și complianța vezicală scăzută.

Efedrina este un compus natural, utilizat de medicina chineză de peste 2000 de ani; în Occident a fost introdusă în urmă cu 70 de ani, ca primul simpatomimetic activ oral. Acționează în principal prin stimularea eliberării de catecolamine, dar are și componentă directă de acțiune, stimulând direct receptorii adrenergici. Efectul favorabil în incontinența urinară prin disfuncție sfincteriană este datorat stimulării contracției sfincteriene, grație activării receptorilor α adrenergici, dominanți la acest nivel. Se administrează oral, între 15-60mg/zi la 2-4 ore interval. Este disponibilă sub formă de tablete (50 mg) și de fiole (10 și 50mg/ml).

Pseudoefedrina, unul din cei 4 enantiomeri ai efedrinei, recunoaște același mecanism de acțiune ca efedrina, dar potența ei este mai mare: sunt suficiente 30-60mg de 3-4 ori pe zi. Este condiționată sub formă de tablete de 30 și 60mg.

Efectele secundare ale acestui tip de medicamente decurg din însuși mecanismul lor de acțiune: pot determina creșterea tensiunii arteriale (prin vasoconstricție α -mediată, dar și prin stimularea cordului, deoarece acțiunea lor nu este α selectivă) și stimulare psihomotorie.

În cazul administrării preparatelor din această clasă trebuie ținut cont de:

1. Posibilitatea dezvoltării tahiflaxiei în condițiile administrării repetate;
2. Riscul crîzelor hipertensive dacă sunt administrate concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază; asociere este contraindicată.

Pentru tratamentul retenției urinare prin disfuncție de detrusor placa turnantă o reprezintă **colinomimeticele**. Dintre acestea cel mai larg folosit este Betanecolul (betanecol, urecholine).

Betanecolul este un ester al colinei, cu acțiune agonistă muscarinică durată relativ lungă (față de acetilcolină), deoarece este rezistent la colinesterază. Se administrează fie injectabil subcutanat 2,5mg, cu posibilitatea repetării la interval de 30 de minute, până la 10mg – doză totală, fie oral (este mai puțin activ) – în doze variate: 50-200mg/zi, în 2-4 prize.

Reacțiile adverse sunt relativ frecvente: disconfort abdominal – colici, diaree, congestia feței, hipersudorație. La dozele mari pot apărea dispnee severă și hipotensiune (se

injecțiază 0,5mg atropină).

Betanecolul este contraindicat în prezența obstrucțiilor mecanice (de căi urinare sau tub digestiv), la pacienții cu disinerție detrusor/sfincter, ca și după intervențiile chirurgicale recente pe vezica urinară sau la nivelul tractului digestiv. Astmul bronșic, boala coronariană, epilepsia, parkinsonismul, ulcerul, bradicardia și hipotensiunea, hipertiroidismul și sarcina reprezintă, de asemeni, contraindicații.

Pentru stimularea contractilității vezicale sunt investigate în prezent alte două metode terapeutice: instilarea intravezicală de PGF_{2a} și administrarea sistemică de antagoniști opioizi.

Pentru combaterea retenției urinare datorate hipertoniilor sfincteriene se pot utiliza medicamente cu acțiune simpatică periferică: fie $\alpha 1$ **antagoniști** (prazosin, terazosin), fie $\alpha 2$ **agoniști centrali** (de tipul clonidinei).

Prazosinul administrat oral 1-2mg de 2 ori pe zi și terazosinul (1-5mg pe zi) blochează selectiv receptorii $\alpha 1$ adrenergici de la nivelul sfincterului extern și determină scăderea consecutivă a tonusului acestuia, favorizând astfel golirea vezicii urinare. Sunt utile mai ales în prezența hipertrofiei de prostată și a disinerției sfincter/detrusor.

Clonidina (0,1-0,2 mg de 2 ori pe zi) are acțiune de tip agonist la nivelul receptorilor $\alpha 2$ adrenergici presinaptici centrali, determinând scăderea tonusului simpatic și relaxare sfincteriană secundară.

În cursul terapiei cu substanțe din cele două clase de mai sus principalul efect care poate apărea este hipotensiunea.

Diazepamul (2-5mg de 3ori pe zi), **baclofenul** (10-20 de 3 ori pe zi) și **dantrolenul** (25mg de 4 ori pe zi) pot fi, de asemeni, utili pentru scăderea tonusului sfincterului extern și favorizarea golirii vezicii, dar cu eficacitate mai mică decât a α_1 blocantelor și a clonidinei.

Tratamentul infecțiilor urinare simptomatice care complică vezica neurogenă este cel clasic: antibiotic în funcție de antibiogramă, pentru o perioadă de timp suficientă (7 zile pentru infecții urinare joase și 2-3 săptămâni pentru pielonefrita acută).

BIBLIOGRAFIE

1. **Andersson KE.** The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; 50(6A Suppl):74-84
2. **Chan H.** Bladder management in acute care of stroke patients: a quality improvement project. *J Neurosci Nurs* 1997;29(3):187-90
3. **Chernoff A, Horowitz M, Coombs A, Libretti D, Nitti V, Glassberg KI.** Periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence in children *J Urol* 1997; 157(6) 2303-5
4. **Cruz F, Guimares M, Silva C, Rio ME, Coimbra A, Reis M.** Desensitization of bladder sensory fibres by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol* 1997; 157(2):585-9
5. **Dobkin BH** *Neurologic Rehabilitation* FA Davis Company 1996:144-6
6. **Holland AJ, King PA, Chauvel PJ, O'Neill MK, McKnight DL, Barker AP.** Intravesical therapy for the treatment of neurogenic bladder in children. *Aust N Z J Surg* 1997;67(10).731-3
7. **Kotkin L, Milam DF.** Evaluation and management of the urologic consequences of neurologic disease. *Tech Urol* 1996; 2(4):210-9
8. **Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE.** Complications of intravesical oxibutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;157(2):638-40
9. **Rivas DA, Figueroa TE, Chancellor MB.** Bladder autoaugmentation *Tech Urol* 1995;1(4):181-7
10. **Straffon RA.** The neurogenic bladder. *Clin Neurosurg* 1971;18:441-56
11. **Stroescu V.** Bazele farmacologice ale practicii medicale. Ediția a VI-a, Editura Medicală, București, 1998:379-82;1012-20.