

DURATA TERAPIEI - FACTOR CHEIE AL MENȚINERII EFICIENȚEI TERAPEUTICE ÎN ENUREZIS

Ioana-Alina Anca*, Mirella-Maria Marinescu**

REZUMAT

Rezultatele inițiale (1998) ale unui studiu clinic cu Adiuretin (desmopresină) spray nazal, favorabile la 15/15 copii suferind de enurezis nocturn monosimptomatic, au fost reevaluate la 36 luni după întreruperea tratamentului.

Numărul mare de recăderi întâlnite (10/13 pacienți reexaminați) se înscrie pe linia experienței personale ulterioare și a rezultatelor publicate la nivel mondial: durata mare a terapiei cu desmopresină (3 - 6 luni minimum) ocupă un rol important în menținerea eficienței terapeutice.

Cuvinte cheie: enurezis nocturn, desmopresină, terapie de lungă durată.

ABSTRACT

Therapy period - the main factor of therapeutic efficiency in enuresis

Initial results (1998) of a clinical trial with Adiuretin (desmopressin) nasal spray, favorable in 15/15 children suffering from monosymptomatic nocturnal enuresis, have been reevaluated after a 36 months follow-up period.

The increased number of rebounds (10/13 reevaluated patients) is according the ulterior personal experience and the international published results: the long-term therapy with desmopressin (minimum 3 - 6 months) plays an important role in maintaining the therapeutic efficacy.

Key words: nocturnal enuresis, desmopressin, long-term therapy.

Una dintre metodele moderne de tratament utilizate în enurezisul nocturn monosimptomatic (ENM) este desmopresina (derivat sintetic al hormonului antidiuretic - ADH), bazată pe principiul că ENM este în mod esențial cauzat de discrepanța între producția nocturnă de urină și capacitatea funcțională vezicală (7).

Recomandată de liderii de opinie în domeniu la nivel european (4) și ulterior de OMS ca singura alternativă farmacologică în terapia ENM, desmopresina s-a dovedit eficientă în procent ce variază între 10 - 91% în studiile multicentrice realizate în anii 1975 - 1995 (2).

De asemenea, profilul de siguranță al medicamentului (denumiri comerciale: Adiuretin, Minirin, DDAVP) este excelent, raportându-se sub 1% efecte adverse minore (disconfort nazal, epistaxis, cefalee) și nici un caz de efecte adverse severe (intoxicația cu apă a fost raportată numai la doi pacienți cu diabet insipid care primeau desmopresina ca tratament de substituție și la unii sugari supuși testului de evaluare a capacității de concentrare renală (1, 5).

În 1998 am efectuat în Spitalul Clinic de Pediatrie Prof. Dr. Alfred Rusescu un studiu clinic de fază III cu Adiuretin spray nazal 10 μg /doză, pentru verificarea eficienței produsului medicamentos la 15 copii care prezentau enurezis nocturn monosimptomatic, verificarea dozelor eficiente și a siguranței în administrare. Activitatea a debutat cu o perioadă de evaluare riguroasă (timp de 2 săptămâni) a oportunității înrolării pacienților în studiul cu Adiuretin, pe baza unor criterii de includere și excludere, cum au fost: numărul de nopți "ude" (minimum 6 nopți "ude"/2 săptămâni), patologia asociată (epilepsia descurajând folosirea desmopresinei), alte tratamente - ineficiente - efectuate pentru ENM și întrerupte cu minimum 14 zile înainte de a începe administrarea desmopresinei. Durata tratamentului a variat între 5 și 6 săptămâni.

Rezultatele pot fi sintetizate astfel:

- s-a constatat eficiența terapeutică la 15/15 pacienți înrolați în studiu;
- doza eficientă a variat între 20 și 30 μg /zi;
- nu au fost semnalate efecte adverse manifeste clinic;
- la nivel biochimic: 7 cazuri de efecte adverse minore (creșterea osmolarității serice și/sau urinare, fără semnificație clinică - presiunea arterială nu a crescut semnificativ);
- toți copiii au acceptat bine forma de administrare intranasală a produsului.

Recent, rezultatele unor studii multicentrice desfășurate în Europa (3, 8) au arătat că administrarea desmopresinei pe termen lung crește procentul de răspuns terapeutic și diminuează numărul de recăderi după întreruperea respectivei terapii: se menține efectul terapeutic al desmopresinei la 72,7% pacienți în primul an post-terapeutic ($p < 0,001$), 70,9% în al doilea an ($p < 0,01$) și 61,1% în al treilea an ($p < 0,05$) (8), obținându-se o vindecare considerată parțială în 62% din cazuri (recăderi posibile în 50% din cazuri, după întreruperea tratamentului) și vindecare permanentă (zero recăderi) în 31% din cazuri (3), diferență semnificativă statistic față de procentul de vindecare spontană de 15% anual.

Pornind de la aceste date am efectuat o reevaluare a efectelor desmopresinei la pacienții din studiul descris mai sus, după 36 luni de la încheierea tratamentului, pentru a verifica în ce măsură rezultatele bune ale terapiei cu Adiuretin spray nazal au persistat în timp.

Datele obținute pot fi sintetizate astfel:

Din 15 pacienți responsivi la DDAVP în studiul din 1998, doi nu au răspuns la solicitarea noastră de a reveni la control (adresă de contact incompletă sau modificată).

Zece din cei 13 pacienți intervievați au prezentat recăderi survenite imediat sau într-un interval de 2 săptămâni până

*Ioana-Alina Anca, Spitalul Clinic de Pediatrie "Prof. Dr. Alfred Rusescu"

**Mirella-Maria Marinescu, reprezentantă Leciva a.s.

la 6 luni după întreruperea tratamentului; cinci dintre ei manifestă și în prezent episoade enuretice, însă mult mai rar decât înainte de tratamentul cu Adiuretin.

Ulterior studiului, nici unul dintre cei 10 copii cu recădere nu a reluat terapia cu Adiuretin, nici nu a efectuat alt consult pediatric în acest scop (știau că Adiuretin spray nazal nu este comercializat în România), aplicând un regim de viață favorabil (trezind copilul în toila nopții și aplicând restricție de lichide vespéral) sau ignorând problema enurezisului.

Experiența personală ulterioară (pe pacienți care nu au fost incluși în studiul menționat) concordă cu rezultatele publicate la nivel mondial și reliefează următoarele concluzii:

1. Desmopresina este unica terapie farmacologică recomandată ca eficientă la nivel mondial în terapia enurezisului nocturn monosimptomatic.
2. Durata tratamentului cu desmopresină pare să ocupe un rol important în menținerea eficienței terapeutice, în timp ce vârsta, sexul, antecedentele heredocolaterale nu au vreo semnificație.
3. Efectul terapeutic se instalează rapid (din prima săptămână).
4. Eficiența înaltă este prezentă începând cu doze mici de desmopresină.
5. Pacienții care au prezentat recăderi vor reveni la terapia cu o doză eficientă de desmopresină timp de 3 - 6 luni, urmată de diminuarea treptată și întreruperea terapiei după 6 - 12 luni; această schemă terapeutică asigură menținerea efectului terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. Aronson A.S., Svenningsen N.W.: "DDAVP test or estimation of renal concentrating capacity in infants and children", Arch. Dis. Child. 1974; 49: 654-659
2. Dimson S.B.: "Desmopressin as a treatment for enuresis", Lancet 1977; 1260
3. Hjalmas K., Sillen U., Hanson E., Kruse S., Hellstrom A.L.: "Long term treatment with desmopressin of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis - an open multicentre study", Brit. J. Urol. 1998; 82: 704-709
4. Läckgren G., Hjalmas K., van Gool J., von Gontard A., de Gennaro M., Lottmann H., Terho P.: "Nocturnal Enuresis: a suggestion for an European treatment strategy", Acta Paediatrica 1999; 88: 679-90, Stockholm
5. Lund M., Bangstad H.J.: "Vannintoksikasjon. Diabetes insipidus behandlet med Minirin", Tidsskr. Nor. Laegeforen 1986; 106(9): 743-745
6. Norgaard J.P.: "Antidiuresis with DDAVP", comunicare orală la Congresul ICCS (Societatea Internațională de Conținere la Copil) 1999, Denver, USA
7. Poulton E.M.: "Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis", Lancet 1952; ii: 906-907
8. Snajderova Marta, Lehotska Veronika, Kernova Tatiana, Kocnarova Nadeje, Archmanova Eva, Janda P., Lanska Vera: "Desmopressin in long-term treatment of children with primary nocturnal enuresis - a symptomatic therapy?", European Journal of Pediatrics 2001; 160/3, 197-198