

## Un nou concept al urologiei funcționale, **sindromul vezicii hiperactive**

A.V. Manu-Marin, N. Calomfirescu, M. Neamțu, C. Neicuțescu  
Spitalul “Profesor Dr.D.Gerota”  
Secția Urologie

### Rezumat:

**Introducere:** sindromul vezicii hiperactive este definit ca imperiozitatea micțională cu sau fără incontinență, frecvent asociată cu urinarea frecventă și nocturie. Prevalența ei în populația generală este apreciată la cca. 16%. **Obiective:** prezentarea definițiilor recente și a standardelor ICS, a diagnosticului clinic și paraclinic a sindromului vezicii hiperactive, a etiologiei și a tratamentului acesteia. **Material și metodă:** sunt prezentate și comentate datele din literatura medicală recentă (articolele tip systematic review, meta analysis, up-date) cât și cele din experiența personală a autorilor.

**Cuvinte cheie:** vezică hiperactivă, detrusor hiperactiv, imperiozitate, urodinamică, medicamente antimuscarinice.

### Introducere

Societatea Internațională de Continență (ICS – International Continence Society) se ocupă cu studiul tulburărilor funcționale ale aparatului urinar inferior. În 1999 a înființat un comitet de standardizare care să se ocupe cu definirea tulburărilor de umplere ale vezicii urinare. Acestea erau caracterizate de termeni variați precum vezică instabilă, sindrom imperiozitate frecventă, detrusor instabil (Chaikin 2001). În 2002 Comitetul de Standardizare al ICS a publicat definițiile acestor tulburări pe care le redăm în continuare.

### Definiții

Vezica hiperactivă (overactive bladder – OAB) este definită ca imperiozitatea micțională (urgency) cu sau fără incontinență prin imperiozitate (urge incontinence), frecvent asociată cu urinarea frecventă și

nocturie. Imperiozitatea micțională este simptomul cheie al sindromului vezicii hiperactive.

Imperiozitatea micțională este definită ca senzația subită și intensă de a urina și care nu poate fi amânată.

Incontinența prin imperiozitate este definită ca pierderea involuntară de urină precedată sau însoțită de imperiozitate.

Urinarea frecventă este simptomul pacientului care consideră că urinează prea des ziua. Aprecierea este doar a pacientului neexistând o valoare limită a urinărilor diurne care să reprezinte granița dintre normal și patologic.

Nocturia este simptomul pacientului care afirmă că se trezește de mai mult de o dată pe noapte pentru a urina.

Trebuie subliniat că este necesar să se demonstreze existența imperiozității asociată cu cel puțin încă un simptom (urinare frecventă, nocturie) pentru diagnosticul vezicii hiperactive. Această asociere a două sau mai multe simptome pentru un diagnostic cert a făcut să se impună denumirea de “sindrom al vezicii hiperactive”, denumire care a fost adoptată și de ICS.

## Etiologie

Integrarea și reglarea funcțiilor vezico sfincteriene este realizată la nivelul punții cerebrale. Stocarea urinei și evacuarea vezicii sunt coordonate de două centre distincte: centrul pontin al stocării și centrul pontin al micțiunii ce nu par a fi interconectate la acest nivel.

Leziuni neurologice la nivel suprapontin sau infrapontin cât și la nivel periferic pot fi cauze ale sindromului vezicii hiperactive. Sunt deasemenea cunoscute existența alterărilor intrinseci ale detrusorului datorate unor tulburări metabolice sau denervării urmate de supersensibilitatea de denervare (Wyndaele 2001) ceea ce determină vezica hiperactivă. Obstrucția subvezicală este considerată a determina hiperactivitate a detrusorului prin hipertrofia acestuia, prin hipertrofia nervilor adiacenți, cât și prin alterarea acestuia ca urmare a producției de radicali liberi și peroxidaze (Abrams 2003, Wyndaele 2001). Alterarea sensibilității vezicale este o cauză în curs de explorare în prezent. Sunt date care sugerează o legătură între potasiul urinar și funcția fibrelor senzitive A-delta și C (Hohlbrugger 1999).

## Epidemiologie

Studiile care au abordat incidența și prevalența sindromului vezicii hiperactive sunt heterogene. Unele au folosit definiții în care important era episodul de incontinență prin imperiozitate, altele au pus accent pe frecvența micțiunilor; modul de recrutare a populației a fost deasemenea neomogen de la un studiu la altul.

Două studii recente unul în Europa de Vest și unul în SUA au obținut date apropiate (Rovner 2002). În ambele datele au fost obținute prin interviu telefonic. Studiul din SUA s-a adresat unei populații cu vîrstă mai mare de 18 ani iar cel din Europa unei populații cu vîrstă mai mare de 40 ani.

Prevalența simptomelor sindromului vezicii hiperactive în SUA a fost de 16,9% la femei și 16% la bărbați. Episoadele de incontinență prin imperiozitate erau mult mai frecvente la femei decît la bărbați (7,6% față de 2,6%).

În Europa prevalența a fost de 16,6% crescînd odată cu vîrsta. Dintre cei cu sindrom al vezicii hiperactive 60% au consultat un medic; 27% luau un tratament iar alți 27% luaseră un tratament și renunțaseră.

Pînă în prezent nu există studii care să aprecieze evoluția naturală a acestui sindrom.

### Calitatea vieții

Există numeroase studii care evaluează calitatea vieții acestor pacienți. Sindromul vezicii hiperactive alterează profund calitatea vieții pacienților datorită caracterului rapid și imposibil de anticipat al simptomelor, imperiozitatea și frica de incontinență alterînd psihicul individului și reducînd activitatea socială (Wyndaele 2001, Rovner 2002). Comparînd calitatea vieții pacienților cu sindrom al vezicii hiperactive cu cea a pacienților cu diabet, a celor cu hipertensiune și a celor cu depresie, doar cei cu depresie au avut un scor mai slab decît cei cu vezică hiperactivă (Wyndaele 2001).

### Diagnostic

Conform definiției ICS diagnosticul sindromului vezicii hiperactive este unul empiric. El se bazează pe evaluarea simptomelor, istoricul lor, examenul fizic.

Simptomele caracteristice, imperiozitatea, urinarea frecventă, incontinența prin imperiozitate, sunt înregistrate prin anamneză și calendar micțional. Calendarul micțional este un instrument de neînlocuit în evaluarea simptomelor și în stabilirea diagnosticului pacientului cu sindrom al vezicii

hiperactive, atît la prima vizită cît și în cursul tratamentului. Pacientul notează pe o perioadă de 1 - 3 zile ora și cantitatea urinată la fiecare micțiune, episoadele de imperiozitate, eventual de incontinență, cît și lichidele consumate. Pot fi evidențiate astfel consumul excesiv de lichide, poliuria, obiceiuri alimentare care pot determina micțiuni frecvente. Uneori poate fi înțeles contextul episoadelor de imperiozitate sau de incontinență. Datele din calendarul micțional sunt esențiale pentru modularea terapiei și pentru implicarea pacientului în modificări comportamentale necesare unei reușite terapeutice.

Antecedentele patologice și examenul fizic trebuie să elimine posibilitatea ca simptomele urinare să se datoreze unei patologii concomitente în principal metabolice (diabet) sau neurologice (traumatism vertebral, hernie de disc intervertebral, etc).

Diagnosticul este stabilit doar după eliminarea posibilității ca simptomele să se datoreze altor patologii vezicale: infecțioase, litiazice, tumorale, neurologice, metabolice. Minimul necesar este sumarul de urină în funcție de rezultatul căruia se decide necesitatea altor investigații (Wyndaele 2001).

Diagnosticul rămîne empiric atîta timp cît pacientul va urma tratamente neinvazive sau reversibile. Testele urodinamice sunt necesare atunci cînd diagnosticul este incert, cînd este bănuită o patologie neurologică, cînd tratamentul nu a dat rezultate, sau cînd se propune un tratament chirurgical (Wein 2003, Wyndaele, 2001).

Pacientul cu sindrom al vezicii hiperactive poate fi evaluat, diagnosticat și tratat de medicul de familie (Wein 2003). Acesta trebuie să trimită pacientul unui specialist orîdecîteori simptomele nu sunt întrutotul caracteristice vezicii hiperactive, cînd istoricul pacientului prezintă episoade de infecții urinare repetate, hematurie, jet urinar slab, urinare cu efort, atunci cînd există antecedente neurologice, cînd examenul fizic evidențiază mărirea de volum sau schimbarea de consistență a prostatei sau prolaps al organelor genitale la femeie și atunci cînd tratamentele de primă linie au eșuat (Wein 2003).

## Tratament

Pentru pacienții cu sindrom al vezicii hiperactive există trei linii de tratament:

1. conservator, constînd în două tipuri de terapie care frecvent sunt asociate de la început: terapie comportamentală (modificarea comportamentului în evacuarea vezicii dar și în consumul de

lichide și terapie de reeducare și tonifiere a planșeului pelvin) și terapie medicală (blocați muscarinici, terapie instilațională, alte medicamente).

2. chirurgical reversibil: neuromodulație
3. chirurgical ireversibil: denervare vezicală, cistoplastie de mărire, derivație urinară.

Pentru a începe tratamentul unui pacient cu sindrom al vezicii hiperactive primul pas este ca pacientul să ceară acest lucru (Wein 2003). Al doilea pas important este discuția cu pacientul în care să i se prezinte: modul în care funcționează aparatul urinar inferior și modul în care apar simptomele pe care le acuză, modalitățile terapeutice și gradul lor de succes, necesitatea urmării evoluției cu ajutorul calendarului micțional și fixarea obiectivelor principale ale tratamentului (Wyndaele 2001). Acest pas este foarte important în asigurarea complianței pacientului. Fixarea obiectivului, care trebuie să fie ameliorarea simptomului cel mai supărător pentru pacient, asigură evitarea unor eșecuri datorită speranțelor nejustificate ale pacientului. Vindecarea reprezintă lipsa totală a bolii iar în cazul sindromului vezicii hiperactive acest obiectiv este irealizabil; mai realist este obiectivul de ameliorare a simptomelor și de creștere a calității vieții (Wein 2003).

Terapia comportamentală constă în utilizarea datelor din calendarul micțional pentru a înțelege contextul în care apar simptomele și adaptarea la acestea. Pacientul va fi instruit asupra consumului de lichide, asupra modului cum poate amâna urinarea iminentă, cum poate preveni simptomele prin urinări la ore stabilite (timed voiding), cum trebuie să crească progresiv intervalul între prima senzație de a urina și momentul urinării (bladder drill) (Wyndaele 2001).

În cazul pacienților cu evoluție lentă în înțelegerea terapiei comportamentale (sau refuzul acesteia) pot fi folosite metode de fizioterapie: antrenamentul planșeului pelvin și biofeedback-ul. Exersarea mușchilor planșeului pelvin se poate învăța și executa la început sub controlul unui fizioterapeut (când dă și cele mai bune rezultate) pentru ca apoi pacientul să facă exerciții zilnice acasă; când contracțiile pelvine sunt slabe pot fi folosite metode de stimulare electrică. A fost dovedit faptul că o musculatură perineală tonică și cu contracție voluntară puternică inhibă eficient contracțiile involuntare ale detrusorului (Cardozo 2000, Wyndaele 2001).

Biofeedback-ul este o metodă prin care pacientul învață cum să își reantreneze vezica (bladder retrainig) folosind un stimul vizual sau auditiv; pacientul vede sau aude contracția musculaturii sale perineale, care este

conectată la un electromiograf de suprafață, și o poate modula ca intensitate și durată (Cardozo 2000).

Aceste metode pot duce la ameliorare pacientului în mai mult de 50% din cazuri dacă sunt aplicate corect și regulat (Wyndaele 2001, Wein 2003, Cardozo 2000); timpul necesar pînă să apară ameliorarea este de 3-6 luni (Kerrebroeck 1999).

Terapia medicală este reprezentată în prezent de antagoniștii receptorilor muscarinici. Receptorii muscarinici prezintă cinci subtipuri. Subtipurile M2 și M3 sunt prezente în detrusorul uman. Subtipul M2 predomină ca număr (60%) dar receptorii M3 sunt responsabili de contracția detrusorului din timpul micțiunii (Anderson 2004). Rolul receptorilor M2 în funcția vezicii nu a fost clarificat. Receptorii muscarinici M1 au rol în procesele cognitive ale sistemului nervos central, receptorii M2 în sistemul cardiovascular, receptorii M3 în motilitatea intestinală, receptorii M3 și M5 în contracția mușchilor ciliari. Ca urmare efectele adverse ale medicamentelor antimuscarinice pot fi explicate prin distribuția acestor receptori: gură uscată – M1, M3, tahicardie – M2, constipație – M2, M3, dificultăți de acomodare vizuală – M3, M5 (medicamentele antimuscarinice sunt interzise în caz de glaucom cu unghi îngust) (Anderson 2004).

Medicamentele antimuscarinice cele mai utilizate și studiate sunt:

- Oxybutinina are efecte multiple antimuscarinice neselective, relaxante pe musculatura netedă și anestezică locală. Efectul principal este antimuscarinic și se exercită prin metabolitul său (Anderson 2004). Datorită metabolitului său foarte activ formele slow-release nu au înregistrat o scădere a reacțiilor adverse cum era de așteptat. În prezent există forme de administrare transdermale care sunt în curs de evaluare. Oxzbutinina este folosită cu succes și în terapia instilațională.
- Tolterodina are doar efecte antimuscarinice neselective. Forma ei slow-release s-a dovedit mai eficientă și cu reacții adverse mai blînde decît oxybutinina în forma slow-release (Rovner 2001). Este singurul medicament din această clasă care a fost evaluat în studiu clinic de 9 luni (restul studiilor clinice cu antimuscarinice au o medie de 3 luni); eficacitatea sa s-a menținut nemodificată pe perioada de 9 luni (Garnett 2003). Este considerat ca avînd efecte adverse mai reduse asupra glandelor salivare (Anderson 2004).
- Trosipium are efecte antimuscarinice neselective.

- Propiverina are efecte antimuscarinice și acțiune de antagonizare a calciului. Are metaboliți multipli, mulți dintre ei activi (Anderson 2004).
- Darifenacina și Solifenacina sunt antimuscarinice M3 selective, recent aprobate. Studiile clinice vor defini beneficiul lor terapeutic și le vor compara cu celelalte antimuscarinice (Haab 2004). Solifenacina a fost recent lansată pe piața medicală românească (Vesicare).

Studiile clinice înregistrează ameliorarea imperiozității și dispariția episoadelor de incontinență prin imperiozitate la 50 – 75% din pacienții tratați cu antimuscarinice (Wein 2003, Kerrebroeck 1999). Reacțiile adverse apar în 14-70 % din cazuri, cele mai frecvente fiind gura uscată și constipația (Norton 2003).

Studiile clinice care apreciază efectul medicamentelor antimuscarinice sunt criticate datorită mării varietăți de obiective finale (end point); unele au ca obiectiv final creșterea capacității vezicale cistometrice altele reducerea frecvenței micțiunilor și a episoadelor de imperiozitate, altele satisfacția pacientului (Herbison 2003). Deasemenea sunt criticate datorită duratei scurte de desfășurare (3 luni cu excepția tolterodinei – 9 luni). Durata scurtă a studiilor este probabil una din explicațiile faptului că procentul de pacienți satisfăcuți de tratament este apropiat de pacienții satisfăcuți tratați cu placebo (un studiu mai îndelungat ar scade rata de satisfacție a celor tratați cu placebo) (Herbison 2003).

Există însă consens în cea ce privește cel mai bun prim pas în tratamentul pacienților cu sindrom al vezicii hiperactive, acesta fiind asocierea medicamentelor cu terapia comportamentală și metodele de fizioterapie (Wyndaele 2001). Acesta este considerat standardul ideal și se apreciază că este nevoie de un interval de circa 6 luni de tratament combinat pentru a aprecia eficacitatea acestuia (Kerrebroeck 1999).

Neuromodulația reprezintă o metodă chirurgicală reversibilă rezervată cazurilor refractare la prima linie de tratament (Kerrebroeck 1999). Procedura are două etape: evaluarea efectului modulării electrice a centrilor sacrați prin introducerea unui ac prin găurile sacrate S2-S3 și stimulare pentru 24 de ore; în caz de reușită se realizează implantul definitiv. Rezultatele pozitive sunt semnificative dar procedura este scumpă (Wyndaele 2001).

Operațiile de mărire vezicală sunt rar folosite la acești pacienți. Recent s-a reușit cultivarea de celule de țesut vezical pe matrice de colagen acelulară, in vitro, și reimplantarea ulterioară cu mărirea capacității vezicale cu rezultate promițătoare (Wyndaele 2001).

## Concluzii

Noile definiții ICS ușurează utilizarea termenilor medicali în relația cu pacientul și uniformizează conceptul de vezică hiperactivă pentru cercetarea medicală.

Noile medicamente cât și cele existente în prezent oferă, împreună cu metodele de reeducare mictională și comportamentală, o soluție elegantă și eficientă pentru ameliorarea pacienților cu sindrom al vezicii hiperactive.

Importantă pentru reușită rămîne însă cooperarea medic pacient într-o patologie în care termenul de vindecare nu se poate aplica și în care eficiența terapiei se măsoară prin îmbunătățirea calității vieții pacientului.

## Bibliografie

1. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003 Nov;62(5 Suppl 2):28-37;
2. Andersson KE; Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004 Jan;3(1):46-53;
3. Andersson KE; New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: an update. *Urology* 2004 Mar;63(3 Suppl 1):32-41;
4. Andersson KE; Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology* 2003 Nov;62(5 Suppl 2):3-10;
5. Cardozo LD; Biofeedback in overactive bladder. *Urology* 2000 May;55(5A Suppl):24-8;
6. Chaikin DC; Blaivas JG; Voiding dysfunction: definitions. *Curr Opin Urol* 2001 Jul;11(4):395-8;
7. Debruyne FM;Heesakkers JP; Clinical and socioeconomic relevance of overactive bladder. *Urology* 2004 Mar;63(3 Suppl 1):42-4;
8. Garnett S; Abrams P; The natural history of the overactive bladder and detrusor overactivity. A review of the evidence regarding the long-term outcome of the overactive bladder. *J Urol* 2003 Mar;169(3):843-8;
9. Haab F; Stewart L; Dwyer P; Darifenacin an M3 selective receptor antagonist is an effective and well-tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004;45:420-429;
10. Herbison P; Hay-Smith J; Ellis G; Moore K; Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of

- overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003 Apr 19;326(7394):841-4;
11. Hohlbrugger G; Urinary potassium and the overactive bladder. *BJU Int* 1999;83:22-8;
  12. Norton C; OAB evidence from the patient's perspective. *Eur Urol Suppl* 2(2003) 16-22.
  13. Rovner ES; Wein AJ; Once-daily, extended-release formulations of antimuscarinic agents in the treatment of overactive bladder: a review. *Eur Urol* 2002 Jan;41(1):6-14;
  14. Van Kerrebroeck PE; A treatment algorithm for the overactive bladder. *BJU Int* 1999 Mar;83 Suppl 2:29-30;
  15. Wein AJ; Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 2003 Nov;62(5 Suppl 2):20-7;
  16. Wyndaele JJ; The overactive bladder. *BJU Int* 2001 Jul;88(2):135-40;
  17. Yoshimura N; Chancellor MB; Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1897-913;