

Анализ клинической эффективности десмопрессина при лечении первичного ночного энуреза у детей

Е.А.Темерина

Российский государственный медицинский университет, Москва

В статье рассматриваются причины первичного ночного энуреза у детей, в частности связь этой патологии с нарушением выработки антидиуретического гормона, что приводит к образованию большого количества неконцентрированной мочи в ночное время и переполнению мочевого пузыря. Представлены положительные результаты лечения первичного ночного энуреза десмопрессином (Адиуретином-СД и Минирином). Даны рекомендации по применению Минирина. **Ключевые слова:** первичный ночной энурез, вазопрессин, десмопрессин

Analysis of clinical efficacy of desmopressin in treatment of primary nocturnal enuresis in children

E.A.Temerina

Russian State Medical University, Moscow

The article concerns the causes of primary nocturnal enuresis in children, and particularly, the connection of this pathology with the dysfunction of antidiuretic hormone release, which leads to production of large volume of unconcentrated urine at night and overfilling of urinary bladder. Positive results of treatment of primary nocturnal enuresis by desmopressin (Adiuretin-SD and Minirin) are shown. Recommendations of Minirin application are given. **Key words:** primary nocturnal enuresis, vasopressin, desmopressin

Известно, что ночной энурез является одной из самых распространенных медицинских проблем в детском возрасте. Моносимптомный ночной энурез определяется как недержание мочи исключительно в ночное время при отсутствии дневного недержания и дисфункций мочевого пузыря. Принято считать, что у детей клиническое значение проблема приобретает с пятилетнего возраста. Ночной энурез часто приводит к снижению самооценки, эмоциональным расстройствам, влияет на психологический климат в семье [1–3].

Выделяют два основных типа моносимптомного ночного энуреза. Первичный ночной энурез (ПНЭ) – диагностируется у детей, которые с рождения никогда не просыпались сухими. При вторичном или рецидивирующем энурезе – пациенты снова начинают мочиться в постель после значительного периода ремиссии. По данным эпидемиологических исследований ПНЭ встречается у 15% детей, затем частота его с каждым годом снижается, к пубертатному возрасту он сохраняется у 3% подростков, а у части пациентов и во взрослом состоянии [4]. Патогенез ПНЭ до конца не ясен.

Считается, что важным фактором в развитии заболева-

ния является генетическая предрасположенность. Мальчики страдают этой патологией чаще девочек, а если один или оба родителя в детстве страдали ночным энурезом, риск для их ребенка существенно повышается [5, 6]. Было показано, что клинический фенотип болезни ассоциируется с двумя маркерами 13q 13 и 13q 14,2 локализованными на длинном плече 13-й хромосомы. Эти маркеры теперь известны под названием ENURI [7].

В последние годы появились убедительные сведения о том, что патофизиологической основой ПНЭ являются нарушения ритма секреции вазопрессина. Вазопрессин или антидиуретический гормон (АДГ) синтезируется в гипоталамусе и накапливается в задней доле гипофиза. Секреция гормона регулируется изменениями осмолярности плазмы и объемом внеклеточной жидкости [8].

У здоровых людей в ночные часы наблюдается увеличение секреции вазопрессина, которое сопровождается уменьшением выделения мочи [9]. Существует два основных типа рецепторов вазопрессина – V_1 и V_2 . V_1 -рецепторы действуют на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, матки и кишечника, V_2 – расположены в эпителии широкой части петли Генле и извитых канальцах почек. Под воздействием вазопрессина происходит сужение кровеносных сосудов, сокращение матки и усиливается перистальтика. Поры эпителиальных клеток канальцев расширяются, что приводит к увеличению проницаемости для молекул воды, в результате чего повышается концентрация мочи [10].

Для корреспонденции:

Темерина Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней РГМУ
Адрес: 117049, 4-й Добрынинский пер., 1
Телефон: (095) 959-8868

Статья поступила 19.05.2003 г., принята к печати 07.07.2003 г.

В норме содержание вазопрессина в плазме зависит от времени суток: в ночное время оно выше, чем днем. Это определяет выделение ночью меньшего объема мочи с более высокой осмолярностью. При ПНЭ секреция вазопрессина в ночное время снижена, что приводит к образованию большого объема неконцентрированной мочи и переполнению мочевого пузыря [11].

Отличительной особенностью ПНЭ является отсутствие пробуждения ребенка при переполнении мочевого пузыря и мочеиспускании. Можно было предположить, что имеется общая причина, обуславливающая эти два процесса: глубокий сон и нарушения секреции вазопрессина. Однако выяснилось, что по характеру сна дети с ночным энурезом не отличаются от здоровых, хотя утреннее пробуждение у них проходит тяжелее [12].

В связи с обнаруженным снижением уровня вазопрессина в ночные часы у детей с ПНЭ была предпринята попытка их лечения десмопрессином. Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин) – это синтетический аналог природного антидиуретического гормона 8-аргинин вазопрессина, который широко применяется в лечении несахарного диабета. По своей структуре он имеет принципиальные отличия от вазопрессина: в 1 положении отсутствует аминокислота, а 8-аргинин заменен на D-аргинин. Эти изменения повышают устойчивость молекулы к ферментативному расщеплению, усиливают антидиуретическую активность и устраняют вазопрессорный эффект.

Таким образом, у десмопрессина по сравнению с природным гормоном более выражено антидиуретическое и отсутствует сосудосуживающее действие, то есть снижено его влияние на сосудистую стенку и гладкую мускулатуру [13]. Он действует более длительно и не вызывает повышения уровня артериального давления, что минимизирует его побочные действия при клиническом применении.

В 1996 г. в России одновременно в четырех центрах (НИИ Педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, Морозовской больницы Москвы, Эндокринологическом научном центре РАМН и в одной из детских клиник Санкт-Петербурга) были проведены клинические испытания десмопрессина (Адиуретина СД – капли в нос) при ПНЭ. В Морозовской больнице под наблюдением находилось 23 ребенка в возрасте от 5 до 15 лет с ПНЭ. Начальная доза Адиуретина СД составляла 2 капли в сутки (7,0 мкг), максимальная – 8 (28,0 мкг). Лечение проводилось под контролем веса ребенка, артериального давления, биохимических показателей крови (электролиты, общий белок, мочевины, билирубин и др.), осмолярности мочи, общего анализа мочи и степени бактериурии. Эффективность терапии оценивалась по количеству «влажных» ночей в течение недели. Результаты исследования показали, что у 11 детей на фоне лечения Адиуретином СД энурез прекратился, у 4 – эффекта не было, у 8 – отмечено улучшение, то есть «влажные» ночи стали значительно реже. Осложнений, связанных с применением Адиуретина СД, не наблюдалось ни у одного ребенка. Показатели веса, артериального давления и биохимические показатели крови оставались в пределах возрастной нормы. Осмолярность мочи имела тенденцию к увеличению в начале лечения, но по мере его продолжения не отличалась от исходных показателей. Таким образом, показано, что Адиуретин СД оказывает положительное действие при ПНЭ. Результаты, полученные в двух других клиниках Москвы, были близки по своим показателям к таковым Морозовской больницы и соответствовали данным междуна-

родных исследований, которые проводились в это же время в Чехии, Словакии, Швеции и Польше. Полная ремиссия отмечалась в 52%, отсутствие эффекта в 10% случаев, у остальных детей отмечалось существенное улучшение [14].

Минирин – это таблетированная форма десмопрессина. Апробация его при ПНЭ проводилась в четырех клиниках Москвы (Научном центре здоровья детей РАМН, Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, Российском государственном медицинском университете и Морозовской больнице).

Клинические испытания Минирин проходили на кафедре детских болезней РГМУ в нефрологическом отделении Морозовской больницы. Под наблюдением находилось 15 детей в возрасте от 5 до 13 лет с диагнозом ПНЭ (9 мальчиков и 6 девочек). У 4 детей наследственность по линии отца была отягощена по ночному энурезу. У ряда детей имелись такие сопутствующие патологические состояния, как дисхолия с реактивным панкреатитом, гипероксалурия, а также хронический тонзиллит. Все заболевания были вне обострения, что предусматривалось протоколом, как и отсутствие ОРЗ.

До начала терапии все дети проходили предварительное обследование с целью исключения органической и воспалительной патологии мочевого пузыря, а также пароксизмальной активности эпилептического генеза. Часть детей обследовалась по расширенной программе, которая включала консультацию логопеда-дефектолога. У 8 детей отмечалось увеличение объема мочи в вечернее и ночное время со снижением относительной ее плотности в ночных порциях (проба по Зимницкому).

Для лечения использовался Минирин в таблетках по 0,2 мг. Препарат назначался в начальной дозе 0,2 мг (1 табл.) 1 раз в 5 дней. При необходимости дозировка увеличивалась на 0,1 мг (1/2 табл.). Максимальная доза составляла 0,4 мг/сут. У одного ребенка начальная доза составляла 0,1 мг/сут, что предусматривалось протоколом. В максимальной дозе препарат использовался у 10 пациентов. Продолжительность приема в большинстве случаев составляла 6 недель. Во время исследования дети не получали никакого другого лечения, как медикаментозного, так и физиотерапевтического. Из общих рекомендаций практиковалось ограничение приема жидкости (воздерживаться от питья после 19 часов вечера). Эпизоды ночного энуреза у больных фиксировались родителями получавших Минирин детей.

Эффективность препарата оценивалась по количеству «влажных» ночей (табл.).

Таким образом, препарат оказался эффективным в 85% случаев.

По данным центра урологии НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ положительные результаты при

Таблица. Эффективность Минирин при первичном ночном энурезе у детей

Количество «влажных» ночей»	Оценка действия препарата	Результаты полученные автором (в абсолютных цифрах, n = 15)	Результат многоцентровой апробации (%; n = 60)
Не изменилось	Нет эффекта	1	5
Уменьшилось на 25–30%	Частичный эффект	–	10
Уменьшилось более чем на 50%	Существенное улучшение	5	33,3
Энурез отсутствует	Полная ремиссия	9	51,7

приеме Минирина отмечены не только при нормальном ритме мочеиспусканий, но и у детей с неразвитым мочевым пузырем и с гипертоническим детрузором [15].

При сравнении Минирина с его аналогом Адиуретином СД можно отметить, что существенной разницы в их эффективности нет, но полное отсутствие эффекта при лечении Минирином встречалось в 2 раза реже (5 и 10% соответственно).

Кроме того, Минирин более удобен в применении. При ринитах лечение Адиуретином СД приходится прерывать, так как всасываемость его значительно уменьшается. Дозировать капли, которые должны всасываться в слизистой оболочке полости носа, значительно труднее.

Таким образом, Минирин может быть рекомендован для лечения ПНЭ детям с 5 лет в дозировке от 0,2 до 0,4 мг 1 раз в 5 дней. Препарат следует давать перед сном, через 2 часа после приема жидкости, количество которой должно быть ограничено. Подбор дозы проводится индивидуально, начиная с 0,1 мг детям 5 лет и 0,2 мг – с 6 лет. При отсутствии эффекта дозу необходимо увеличивать до 0,4 мг по 0,1 мг в 5 дней.

В настоящее время у нас под наблюдением находятся более 150 пациентов с ПНЭ, получающих лечение десмопрессином (Адиуретин СД, Минирин). Исследования в динамике показали, что у 40% детей после трехмесячного курса лечения энурез исчезает и больше не возобновляется, еще у 40% приходится продолжать лечение до 6 месяцев и около 20% пациентов требуют лечения прерывистыми курсами в течение года.

Литература

1. Friman P.C., Warzak W.J. Nocturnal enuresis: a prevalent, persistent, yet curable parasomnia. *Pediatrician* 1990; 17: 38–45.
2. Feehan M., McGee R., Stanton W., et al. A 6 year follow-up of childhood enuresis: prevalence in adolescence and consequences for mental health. *J Paediatr Child Health* 1990; 26: 75–9.
3. Hagglof B., Andren O., Bergstrom E., et al. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 183: 79–82.
4. Delvin J.B. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. *Irish Med J* 1991; 84: 118–20.
5. Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child* 1971; 121: 222–5.
6. Jarvelin M.R., et al. Enuresis in seven year old children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 148–53.
7. Eiberg R. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 173: 15–8.
8. Baylis P.H. Posterior pituitary function in health and disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 12: 747–70.
9. George C.P.L., Messerli F.H., Genest J., et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 332–8.
10. Vilhardt H., Bie P. Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 474–6.
11. Norgaard J.P., Rittig S., Djurhuus J.C. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. *J Pediatr* 1989; 114: 705–10.
12. Neveus T., Stenberg A., Lakgren G., et al. Enuretics: masters of sleep? An epidemiological pilot study (abstract). First Congress of the International Children's Continence Society: 1997 June 12–13; Paris
13. Hogg R.J., Husmann D. The role of family history in predicting response to desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol* 1993; 150: 444–5.
14. Новый метод лечения ночного энуреза препаратом «Адиуретин-СД». Методические указания для врачей. М.: Министерство здравоохранения РФ. 1997; 8.
15. Маслова О.И., Студеникин В.М., Шелковский В.И. и др. Результаты клинической апробации оральной формы десмопрессина (Минирин) при лечении первичного ночного энуреза у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2002; 1(6): 93–5.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Эффективность и безопасность препарата десмопрессина для приема внутрь

Канадскими учеными была проведена оценка эффективности и безопасности длительного (12 мес) приема орального десмопрессина. В исследование были включены 256 детей в возрасте от 6 до 18 лет с ночным энурезом с частотой 10 и более «мокрых» ночей во время 4-х недельного периода наблюдения. Первоначально десмопрессин в дозе 0,2 мг давался в течение 14 дней. Пациенты, достигшие более 90%-ного снижения числа эпизодов энуреза за период наблюдения, перешли на 12-недельный непрерывный курс в той же дозе. Оставшиеся дети получали 0,4 мг десмопрессина еще 14 дней. Среди последних достигшие 50%-ного и более снижения числа эпизодов также перешли на 12-недельный непрерывный курс десмопрессина в той же дозе. Дети со снижением числа «мокрых» ночей менее 50% были исключены из исследования. Через каждые 12 нед терапии следовал 7-28-дневный перерыв. Дети, у которых не было ни одного эпизода энуреза в течение всего этого периода, были признаны полностью отвечающими на терапию и закончили исследование. Дети с 2 и более «мокрыми» ночами в течение этого периода начали новый 12-недельный курс лечения в предшествующей дозировке. Это повторялось в течение 12 мес, после чего лечебная доза снижалась делением на два в течение 4-х нед. В итоге, из 236 пациентов 117 детей полностью завершили период титрования (49,6%; 95% доверительный интервал 40–57%) и отвечали на терапию (снижение > 50% от исходного). В период исследования уровень их ответа был постоянным приблизительно на 74%. Непрерывное лечение снизило среднее число «мокрых» ночей во время периода наблюдения с 5,75 до 1,00 в нед. Из общего количества 12,4% детей получили 0,2 мг десмопрессина и 87,6% – 0,4 мг. Соотношение полных ответов увеличилось во время изучения с 5,8 до 37,5%. Десмопрессин хорошо переносился: большинство выявленных побочных эффектов были незначительными, за исключением 2 случаев, потребовавших исключения больных из исследования. Таким образом, оральный десмопрессин является эффективным и хорошо переносимым средством длительного контроля за симптомами энуреза у детей. Длительное лечение повышает эффективность терапии.

Источник: Wolfish N.M., Barkin J., Gorodzinsky F., Schwarz R. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37(1): 22–7.