

Оригинальная статья

С.Н. Зоркин, Т.Н. Гусарова, С.А. Борисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

М-холинолитики в предоперационной подготовке у детей с обструктивными уропатиями

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ М-ХОЛИНОЛИТИКА ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИДА У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ АДАПТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ОПЕРАЦИИ. ПОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПО РАЗРАБОТАННОЙ В КЛИНИКЕ МЕТОДИКЕ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО СОКРАТИТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У ДЕТЕЙ С КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И РАСШИРИТЬ ВОЗРАСТНОЙ ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ ДАННОГО ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ОБСТРУКТИВНАЯ УРОПАТИЯ, ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИД, ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА, ДЕТИ.

62

Контактная информация:

Зоркин Сергей Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий урологическим отделением
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-15-57
Статья поступила 08.09.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Обструктивные уропатии — наиболее распространенная патология в практике детского уролога и нефролога, являющаяся одной из причин развития хронической почечной недостаточности у детей. Это обуславливает необходимость своевременного проведения оперативного пособия. Однако при выборе тактики лечения необходимо помнить, что обструктивные уропатии в 15–50% случаев сопровождаются и поддерживаются различными формами дисфункции мочевого пузыря [1–10]. В связи с этим в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного ухода обязательно должна входить терапия с использованием препаратов, воздействующих на функцию мочевого пузыря (М-холинолитики). При всей сложности патогенеза в окончательном формировании нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, особенно его гиперактивного варианта, наиболее заметно участие парасимпатической нервной системы, поэтому холинолитики еще с конца XIX века относят к базовым средствам лечения. До настоящего времени им нет серьезной альтернативы [11–13].

Среди холинолитиков наилучшим образом себя зарекомендовал оксибутина гидрохлорид (Дриптан, Солвей Фарма).

Очень важно, что этот препарат является единственным препаратом из группы холинолитиков, который разрешен Фармакокомитетом для применения у детей, а применение современных высокоселективных и медленно освобождающихся форм органоспецифичных антихолинэргических препаратов в педиатрической практике еще недостаточно изучено [14–17].

Оксибутина гидрохлорид — это холинолитик, блокирующий М-холинорецепторы парасимпатического отдела нервной системы мочевого пузыря.

S.N. Zorkin, T.N. Gusarova, S.A. Borisova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

M-cholinolytics in preoperative preparation of children with obstructive uropathies

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE RESULTS OF OXYBUTININ HYDROCHLORIDE M-CHOLINOLYTICS APPLICATION IN CHILDREN WITH DISORDERS OF THE ADAPTIVE URINARY BLADDER FUNCTION AGAINST THE OBSTRUCTIVE UROPATHY DURING THE PREOPERATIVE PREPARATION. IT SHOWS THE EFFICIENCY AND SAFETY OF THE INTRAVESICAL MEDICATION INJECTION, WHICH ALLOWED THE RESEARCHERS TO CUT THE PREOPERATIVE PERIOD IN CHILDREN WITH A COMBINED PATHOLOGY OF THE UPPER URINARY TRACTS AND EXPAND THE AGE RANGE FOR THE APPLICATION OF THE GIVEN MEDICATION.
KEY WORDS: URINARY BLADDER DYSFUNCTIONS, OBSTRUCTIVE UROPATHY, OXYBUTININ HYDROCHLORIDE, PREOPERATIVE PREPARATION, CHILDREN.

Подчеркнем, что препарат одновременно еще и спазмолитик, который, блокируя кальциевые каналы, оказывает прямое действие на мышцу мочевого пузыря.

На фоне приема этого препарата происходит увеличение резервуарной функции мочевого пузыря, нормализуются внутрипузырное давление и тонус детрузора, купируются незаторможенные сокращения, т.е. происходит восстановление уродинамики нижних мочевых путей. Препарат не просто расслабляет детрузор и увеличивает объем мочевого пузыря. Его действие более сложно и проявляется в соответствии с общим суточным биоритмом. Оксibuтинина гидрохлорид восстанавливает профиль мочеиспускания, действует как регулятор ритма мочеиспускания, одновременно изменяется и скорость выведения мочи. Его уникальное действие проявляется в нормализации мочеиспускания, восстановлении нормальной зависимости «объем/скорость». Из этого следует, что с помощью данного препарата достигается адекватное детрузорно-сфинктерное равновесие и в фазу наполнения мочевого пузыря, и в фазу его опорожнения.

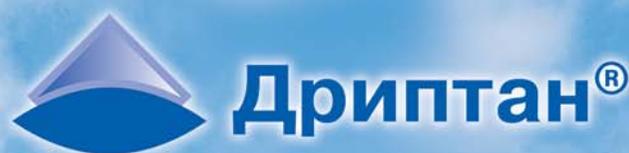
Однако возрастные ограничения (5 лет), невысокая уроселективность препарата и необходимость продолжительных курсов терапии не позволяют в кратчайшие сроки достигнуть положительных результатов для своевременного и успешного проведения оперативного пособия у детей с патологией верхних мочевыводящих путей.

Накопленный положительный опыт лечения пациентов с нарушениями мочеиспускания и недержанием мочи по разработанному в клинике способу, сочетающему внутрипузырное введение Дриптана и электрофорез на область мочевого пузыря (Патент № 2250784 от 27 апреля 2005 г.), а также данные зарубежных авторов позволили провести исследование по определению эффективности данной методики у детей с обструктивными урпатиями и дисфункциями мочевого пузыря в качестве предоперационной подготовки [18–24].

Предлагаемый способ применения оксibuтинина позволяет создавать депо препарата в стенке мочевого пузыря, длительно и прицельно воздействуя на расположенные в ней М-холинорецепторы, а также улучшать гемодинамику детрузора. К преимуществам введения препаратов под воздействием постоянного тока можно отнести и тот факт, что сам постоянный ток обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет улучшения кровообращения и лимфообращения в тканях, находящихся в зоне электрического поля, нормализации физико-химических процессов на уровне клеточного и внеклеточного пространства, стимуляции регионарных факторов иммунологической защиты, что является крайне важным, учитывая процессы ишемии в тканях мочевого пузыря и зачастую сопутствующие воспалительные изменения в его стенке. Введение лекарств с помощью постоянного тока нередко позволяет избежать побочных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов перорально или парентерально. К преимуществам такого метода введения относится также то, что более выраженный эффект можно получить от введения препарата в уменьшенных дозировках.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу было включено 27 детей в возрасте от 1 года до 8 лет с обструктивными урпатиями (у 10 детей — мегауретер, у 6 — пузырно-мочеточниковый рефлюкс III–IV степени и у 11 — пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени) и дисфункцией мочевого пузыря, полу-



«Золотой стандарт»

лечения гиперактивного

мочевого пузыря

у взрослых и детей



Регистрационное удостоверение №014671/01 от 08.09.2006

 **SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)

На правах рекламы

чивших курс электрофореза с внутривезикулярным введением раствора оксибутирина гидрохлорида по разработанной в клинике методике (10–12 сеансов).

Обследование проводилось в соответствии с принятым в клинике алгоритмом (заполнение дневников микций, таблиц оценки акта мочеиспускания, комплексное уродинамическое обследование и цистоскопия) [25]. Эффективность терапии определялась на основании динамики клинических показателей, объективных данных ретроградной цистометрии, цистоскопической картины. Все исследования проводились в стационаре до и после курса терапии.

Клиническая картина до лечения была следующей: наличие императивных позывов отмечено у 19 (70%) детей, императивное недержание мочи днем (от 2 до 9 раз в день до нескольких раз в неделю) — у 15 (55,5%) пациентов, изолированный энурез — у 2 (7,4%) детей, сочетание дневного и ночного недержания мочи — у 8 (29,6%) пациентов, у остальных детей дисфункция мочевого пузыря была выявлена при проведении уродинамического обследования.

По данным проведенного уродинамического обследования у детей были выявлены различные варианты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря: гиперрефлекторный неадаптированный мочевой пузырь ($n = 12$), гиперрефлекторный адаптированный мочевой пузырь ($n = 4$), постуральная дезадаптация детрузора ($n = 7$), норморефлекторный незаторможенный мочевой пузырь ($n = 4$), кроме того, гипертонус детрузора зафиксирован в 81% случаев (22 ребенка).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA 5.0. Различия считались достоверными при значении показателя $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До проводимой терапии количество микций составило в среднем $13,2 \pm 4,03$ (8–22) раз в сутки. Снижение частоты мочеиспусканий происходило уже с первых дней лечения, а сразу после курса их среднее количество в течение дня уменьшилось до $7,1 \pm 1,9$ ($p < 0,05$) (на 53,8% от исходного уровня).

Средний эффективный объем мочевого пузыря по данным ритмов спонтанных мочеиспусканий был значительно меньше соответствующих возрасту значений и составил $50,14 \pm 14,86$ мл, у 9 пациентов средний эффективный объем мочевого пузыря был снижен на 40–60% от возрастной нормы, что свидетельствовало о выраженном нарушении накопительной функции мочевого пузыря. Уже к концу терапии обнаружена существенная тенденция к увеличению резервуарной функции мочевого пузыря, объем которого составил $128,33 \pm 19,3$ мл и сохранялся на достигнутом уровне несколько недель, причем отмечено увеличение количества мочеиспусканий большим объемом.

Таким образом, анализируя полученные результаты данных ритма спонтанных мочеиспусканий, выявлено, что применение оксибутирина по разработанной методике достоверно улучшило накопительную функцию, увеличивая объем мочевого пузыря в 2,4 раза, а частоту мочеиспусканий снижая в 1,8 раза, что привело к ликвидации поллакиурии у большинства пациентов.

В клинической картине также были отмечены значительные позитивные изменения. Императивные позывы фиксировались реже и к концу терапии, беспокоили 5 (18,5%) больных в сравнении с 19 (70%) до лечения. Одновременно было отмечено и уменьшение их интенсивности, что привело к снижению количества эпизодов недержания мочи, у 13 (56,5%) детей этот симптом купи-

Таблица 1. Динамика клинических симптомов до и после проведения лечения с использованием оксибутирина по разработанной методике

Клинические симптомы	До лечения	Через 10–12 сеансов
Число мочеиспусканий	$13,2 \pm 4,03$	$7,1 \pm 1,9^*$
Средний эффективный объем мочевого пузыря (мл)	$50,14 \pm 14,86$	$128,33 \pm 19,3^*$
Число эпизодов императивного недержания мочи	$4,1 \pm 2,9$	$2,1 \pm 1,3^*$
Число эпизодов энуреза (в нед)	$4,1 \pm 2,9$	$1,8 \pm 1,3^*$

Примечание:

* — различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика результатов ретроградной цистометрии до и после проведенного лечения с использованием оксибутирина по разработанной методике

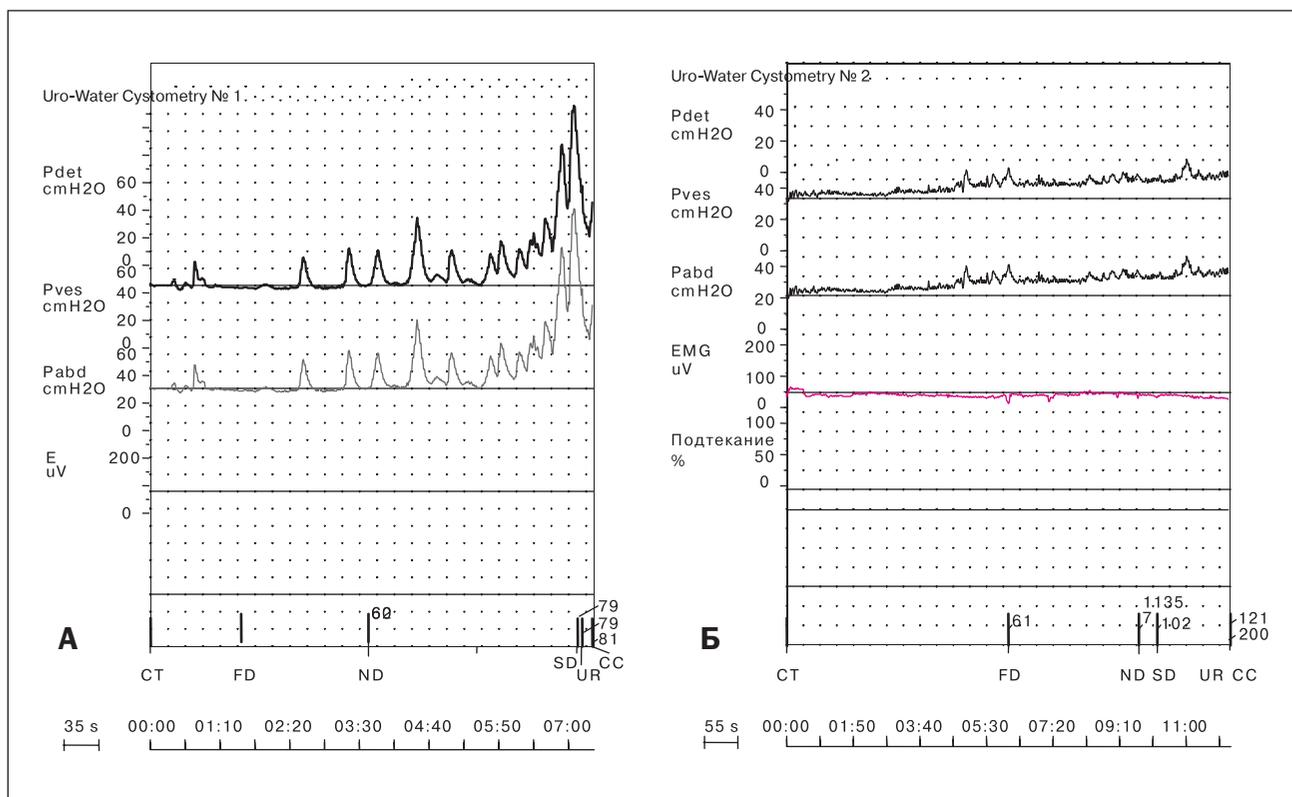
Показатели	До лечения	Через 10–12 сеансов
Цистометрическая емкость (V_{max}), мл	$98,6 \pm 29,4$	$184,5 \pm 20,3^*$
Объем первого позыва (V_1), мл	$32,3 \pm 10,8$	$102,5 \pm 22,1^*$
Эластичность детрузора (мл/см H_2O)	$2,7 \pm 1,9$	$8,4 \pm 2,3^*$

Примечание:

* — различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$);

V — объем.

Рис. Ретроградная цистометрия до лечения (А), сразу после курса терапии (Б)



65

ровался полностью. Отмечена положительная динамика и в отношении сокращения частоты эпизодов ночного недержания мочи. Динамика основных показателей клинической картины представлена в таблице 1.

При оценке клинической картины по таблице расстройств мочеиспусканий балл до лечения составил $23,1 \pm 4,1$, на фоне проведения курса лечения отмечено снижение до $11,2 \pm 0,9$.

Ретроградная цистометрия проводилась до и сразу после курса терапии и при катамнестическом обследовании через 6 мес. Проведение указанной терапии способствовало нормализации уродинамических показателей (табл.2), характеризующих функцию мочевого пузыря в I-ю фазу микционного цикла (см. рис.).

Уродинамические исследования показали, что под влиянием лечения с использованием раствора оксибутина, произошло увеличение объема мочевого пузыря, причем в большей степени, первого позыва — в 3,2 раза (с 32,3 до 102,5 мл), объем максимальной цистометрической емкости увеличился на 87% и составил $184,5 \pm 20,3$ мл. При этом отмечалось выраженное снижение внутрипузырного давления и тонуса детрузора с $2,7 \pm 1,9$ до $8,4 \pm 2,3$ ($p < 0,05$). После проведенной терапии незаторможенные сокращения не регистрировались у 11 (75%) детей с неадаптированными формами нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, у 5 — объем вводимой жидкости, при котором возникает первое незаторможенное сокращение, увеличился на 48%, а амплитуда последних снизилась в среднем на 10–17 мм водн. ст. При оценке эффективности применения предложенного нами способа при различных формах нейрогенной дисфункции

положительный результат получен у всех пациентов. Воздействие оксибутина на рецепторный аппарат мочевого пузыря, а также его влияние на сосудистое русло мочевого пузыря и снижение гипоксии привели к значительному улучшению накопительной функции мочевого пузыря, что проявилось увеличением его объема на фоне значительного снижения внутрипузырной гипертензии и тонуса детрузора. Это позволило улучшить функциональное состояние мочевого пузыря даже у пациентов с выраженными нарушениями резервуарной функции с дезадаптацией, сопровождающейся внутрипузырной гипертензией и снижением объема мочевого пузыря более 50% от возрастного объема.

По данным УЗИ почек и мочевого пузыря несколько уменьшился показатель толщины стенки мочевого пузыря — до 3,1–2,4 мм (до лечения — от 4 до 12 мм), отмечалось видимое улучшение со стороны контура стенок и структуры детрузора.

Кроме того, было отмечено значительное улучшение течения инфекции мочевыводящих путей — в течение 6 мес после курса лечения обострений болезни не зарегистрировано, а общее снижение количества рецидивов и изменений в анализах мочи в виде лейкоцитурии и бактериурии в течение года составило 83%.

При цистоскопии после проведенного курса лечения (во время эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса) изменений со стороны слизистой мочевого пузыря, обусловленных введением препарата, не было выявлено, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения трабекулярности и снижения воспалительных проявлений.

Переносимость проводимой терапии была хорошей, ни у одного из пациентов побочных явлений, связанных с воздействием на М-холинорецепторы других органов, отмечено не было. Таким образом, по окончании довольно короткого для стационара курса лечения (10–12 сеансов) 11 (40,7%) больных отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 13 (48,1%) — улучшение состояния, а 3 (11,1%) — указали на отсутствие изменений. Это позволило значительно сократить сроки предоперационной подготовки больных и провести оперативное лечение обструктивной уропатии с положительным результатом: в катамнезе не отмечалось рецидива рефлюкса или уретерогидронефроза.

Анализируя полученные в ходе обследования данные клинической и уродинамической картины после проведенного курса терапии, можно сказать, что в обеспечении резервной и адаптационной функции мочевого пузыря М-холи-

ноблокаторы играют значимую роль, при этом эффект от их воздействия обусловлен не только блокадой рецепторов стенки мочевого пузыря, но и, по всей видимости, усилением внутриорганного кровотока и метаболических процессов детрузора, что приводит достоверно к более выраженному улучшению накопительной функции мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный в нашей клинике способ лечения, сочетающий внутривезикулярное введение Дриптана с одновременным проведением электрофореза на область мочевого пузыря, является эффективным способом прицельного воздействия на М-холинорецепторы мочевого пузыря и может применяться в урологических стационарах в качестве предоперационной подготовки у детей с обструктивными уропатиями и дисфункцией мочевого пузыря.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневецкий Е.Л., Пугачев А.Г. Недержание мочи у детей. Пленум правления Российского общества урологов, г. Ярославль: Материалы. — М., 2001. — С. 179–189.
2. Множественные обструкции мочевых путей у детей / Под ред. С.Н. Зоркина. — М: МИА, 2008. — С. 144.
3. Herndon C.D. Changing concepts concerning the management of vesicoureteral reflux // J. Urol. — 2001. — V. 166, № 4. — P. 1439–1443.
4. Shreedar B., Yeung Ch. The Natural history of transient urodynamic abnormality of infancy with high grade Primary Vesicoureteral Reflux: Follow up to early childhood Journal of Pediatric Urology. — 2008. — V. 4. — P. S18–S19.
5. Вишневецкий Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия. — М.: Печатный город. — 2004. — С. 220.
6. Осипов И.Б., Смирнова Л.П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. — СПб.: Питер, 2001. — С. 96.
7. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневецкий Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. — М.: Медицина. — 1989. — С. 383.
8. Hjalmas K. Is dyscoordinated voiding in children a hereditary disorder? // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1995. — V. 173. — P. 31–35.
9. Madersbacher H. Neurogenic bladder dysfunction // Curr. Opin. Urol. — 1999. — V. 9, № 4. — P. 303–307.
10. Schulman S. Voiding dysfunction in children // Urologic Clinics of North America. — 2004. — V. 31. — Issue 3. — P. 481–490.
11. Сивков А.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 34.
12. Appell R.A. Overactive Bladder in Special Patient Populations // Rev. Urol. — 2003. — V. 5, Suppl. 8. — P. 37–41.
13. Kemal Sarica, Faruk Yagci, Sakip Erturhan, Cihanser Yurtseven. Conservative management of overactive bladder in children: Evaluation of clinical and urodynamic results // Journal of Pediatric Urology. — 2006. — V. 2, Issue 1. — P. 34–39.
14. Abrams P., Freeman R., Anderstrom C., Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder // Br. J. Urol. — 1998. — V. 81. — P. 801–810.
15. Reinberg Y., Crocer J. Theurapeutic efficacy of extended-release oxybutynin, and immediate release and long acting tolterodine tartrat in children with diurnal urinary incontinence // J. Urol. — 2003. — V. 169, № 1. — P. 317–319.
16. Youdim K., Kogan B. Preliminary study of the safety and efficacy of extended release oxybutynin in children // Urology. — 2002. — V. 59, № 3. — P. 428–432.
17. Kinkar M., Bikas M. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities // Journal of Pediatric Urology. — 2008. — V. 4, Issue 2. — P. 118–123.
18. Amark P., Bussman G., Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children // Eur. Urol. — 1998. — V. 34, № 2. — P. 148–153.
19. Lehtoranta K., Tainio H., Lukkari-Lax E., Hakonen T., Tammela T.L.J. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity // Scan. J. Urol. Nephrol. — 2002. — V. 36. — P. 18–24.
20. Lose G., Norgaard J.P. Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor // B. J. U. Int. — 2001. — V. 87, № 9. — P. 767–773.
21. Greenfield S.P., Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder // J. Urol. — 1991. — V. 146. — P. 532–534.
22. Kaplinsky R., Greenfield S., Wan J., Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder // J. Urol. — 1996. — V. 156. — P. 753–756.
23. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и urgentное недержание мочи: Пособие для врачей. — СПб., 1999. — С. 48.
24. Atsushi H., Saito M. Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children // Journal of Pediatric Urology. — 2007. — V. 3, Issue 6. — P. 438–442.
25. Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М.: ТЕРРА, 2001. — С. 96.