

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новые возможности применения оксибутинина у детей с нарушениями мочеиспускания

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ М-ХОЛИНОЛИТИКА ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИДА (ДРИПТАН) У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ, ВЫЗВАННЫМИ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ПОКАЗАНЫ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПО РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКЕ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ВЫРАЖЕННЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ ПРИ ТРАДИЦИОННОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ, НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ, ДЕТИ, ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИД, ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ.

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 03.09.2007 г.,
принята к печати 03.12.2007 г.

Актуальность поиска новых средств и методов лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у детей определяется высокой частотой этой патологии, нарастанием числа таких больных и значимым снижением качества их жизни. Так, нарушения мочеиспускания и различные формы недержания мочи у детей 4–15 лет встречаются с частотой от 2,3 до 30%. Более того, известно, что указанные проблемы сохраняются у 1–2% больных в зрелом возрасте и с трудом поддаются лекарственной терапии [1–5].

В настоящее время наиболее распространенный метод лечения ГАМП у детей — медикаментозное лечение с использованием препаратов антихолинергического действия, представитель которых — оксибутинина гидрохлорид, по мнению многих авторов, заслуженно занимает главенствующее положение [6–9]. И хотя, на сегодняшний день, в арсенале врача имеются высокоселективные и медленно освобождающиеся формы антихолинергических препаратов [10–12] их применение у детей изучено недостаточно. Более того, оксибутинин является единственным препаратом из этой группы, разрешенный к применению у детей.

Стремление уменьшить количество и частоту побочных эффектов способствовало внедрению в практику других путей введения препарата. В частности, в многочисленных клинических исследованиях отмечены высокая эффективность и безопасность инстилляций оксибутинина на фоне значимого снижения частоты побочных эффектов по сравнению с таковой при пероральном приеме [13–15]. Это обусловлено не только снижением количества активного метаболита в крови, ответственного за возникновение большинства побочных эффектов (N-деситилоксибутинина), но и местным анестезирующим действием препарата [16–18]. Основными недостатками внутривезикулярного введения оксибутинина являются:

- ограничение действия препарата только слизистой оболочкой мочевого пузыря;
- необходимость для достижения эффекта вводить препарат 2–3 раза в день (что довольно травматично для детей);
- повышает риск развития инфекционных осложнений;
- невозможно для значительной части пациентов с ГАМП удерживать в мочевом пузыре вводимую жидкость даже непродолжительное время [19].

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

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

**New opportunities
for oxybutinin application
among children with urination
disorders**

THE ARTICLE GIVES THE FINDINGS OF M-CHOLINOLYTIC OXYBUTININ HYDROCHLORIDE (DRIPTANE) APPLICATION AMONG CHILDREN WITH URINATION DISORDERS AND ENURESIS CAUSED BY THE HYPERACTIVITY OF THE URINARY BLADDER. THE RESEARCHERS SHOW EFFICIENCY AND SAFETY OF THE INTRAVESICAL DRUG INJECTION ACCORDING TO THE ELABORATED METHODOLOGY, WHICH ALLOWED FOR THE IMPROVEMENT OF THE TREATMENT RESULTS AMONG CHILDREN WITH A COMBINED PATHOLOGY OF THE UPPER URINARY TRACTS AND MARKED SIDE EFFECTS IN THE EVENT OF THE CONVENTIONAL ORAL THERAPY.

KEY WORDS: URINATION DISORDERS, ENURESIS, CHILDREN, OXYBUTININ HYDROCHLORIDE, HYPERACTIVITY OF THE URINARY BLADDER.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности лечения нарушений мочеиспускания и недержания мочи у детей с помощью внутривезикулярного введения оксибутирина гидрохлорида и электрофорез на область мочевого пузыря.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 4 до 13 лет с проявлениями ГАМП, заключавшимися в полном или неполном синдроме императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи в сочетании с энурезом), а также пациенты с нарушениями уродинамики (незаторможенные сокращения в фазу наполнения), возникшими на фоне плохо поддающихся терапии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

У 22 детей обнаружена сопутствующая урологическая патология: пузырно-зависимая форма мегауретера — у 3 пациентов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс III и IV степени — у 4, и пузырно-мочеточниковый рефлюкс I–II степени — у 15 детей.

Результаты терапии оценивали по данным дневников мочеиспускания, заполняемых пациентами. Клиническая оценка акта мочеиспускания проводилась с помощью специальных таблиц, разработанных Е.Л. Вишневым, и по данным комплексного уродинамического обследования (урофлоуметрия и ретроградная цистометрия) [20]. Клиническую эффективность лечения определяли на основании уменьшения числа мочеиспусканий, количества императивных позывов, эпизодов неудержания или «подпускания» мочи днем или ночью, динамике мочевого синдрома. Все исследования выполняли по окончании основных этапов лечения (через 1 и 3 мес, а также на 6-й месяц). Результаты терапии оценивали согласно следующим критериям Международного общества по проблемам недержания мочи:

- **выздоровление** — уменьшение клинических проявлений (исчезновение императивного недержания мочи, императивных позывов, энуреза, нормализация пузырного рефлекса) более чем на 90%;
- **улучшение** — уменьшение клинических проявлений дисфункции мочевого пузыря более чем на 50%;
- **без эффекта** — уменьшение клинических проявлений дисфункции мочевого пузыря менее чем на 50%.

Все дети были разделены на 2 группы: 30 пациентов (1-я группа) получили курс электрофореза (10–12 сеансов) с внутривезикулярным введением раствора оксибутирина (Дриптан, Солвей Фарма, Франция) по ранее разработанной методике (Патент № 2250784 от 27 апреля 2005 г.), и 30 — оксибутирин перорально в возрастной дозировке 10 мг/сут в течение 3 мес (2-я группа).

Из 60 обследованных 12 использовали до проведения курса терапии оксибутирин перорально (более 8 мес назад). У 4 из них прием препарата оказал недостаточно выражен-

ный положительный эффект, а у 8 отмечались побочные эффекты, затруднившие длительное применение препарата. У 16 детей выявлены функциональные нарушения моторной функции дистальных отделов толстой кишки, проявлявшиеся запором и энкопрозисом, что также явилось критерием включения в 1-ю группу (внутривезикулярная терапия оксибутирином).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения, определяли с помощью *t*-теста Стьюдента для двух независимых выборок. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2 . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения 1-й группы показал, что число мочеиспусканий, исходно превышавшее норму ($9,4 \pm 2,0$ раз в сутки), после курса терапии снизилось до $7,1 \pm 0,3$, через 3 мес — до $6,5 \pm 1,1$ (на 31% от исходного) и сохранялось без изменений до 6 мес ($6,2 \pm 2,2$).

Средний эффективный объем мочевого пузыря, по данным ритма спонтанных мочеиспусканий, был меньше нормы ($102,6 \pm 10,4$ мл); после 10 сеансов зарегистрировано его достоверное увеличение до $151,2 \pm 18,2$ мл. Через 3 мес он возрос еще на 10%, через 6 мес составил $150,3 \pm 22,2$ мл. Императивные позывы к концу курса лечения беспокоили только 6 (20%) пациентов по сравнению с 20 (67%) — до лечения. При этом их интенсивность значительно снизилась, что способствовало улучшению удержания мочи. У 36% детей этот симптом купировался полностью, а полисимптомный энурез протекал в более благоприятной форме. После курса терапии зарегистрировано снижение суммарного балла расстройств мочеиспускания по таблице Вишневого с $21,3 \pm 3,1$ до $12,5 \pm 2,4$ (на 41%). Данные о динамике основных показателей клинической картины представлены в табл. 1.

Анализ данных ретроградной цистометрии (РЦМ) показал, что максимальная емкость мочевого пузыря возросла на 87 мл (63%) сразу после курса лечения и сохранялась на этом уровне в течение 3 мес, после чего отмечалось статистически незначимое снижение этого показателя. Увеличился также объем пузыря, при котором возникает ощущение 1-го позыва к мочеиспусканию, снизилось внутривезикулярное давление (в среднем на 44%), вырос показатель его эластичности с $8,7 \pm 1,9$ до $16,3 \pm 4,5$ ($p < 0,05$). Объем вводимой жидкости, при котором возникает 1-е незаторможенное сокращение повысился на 35%, а амплитуда снизилась в среднем на 8–15 см вод. ст. У 11 детей незаторможенные сокращения не регистрировались (табл. 2).

Таблица. 1. Динамика клинических симптомов у детей в результате лечения оксибутирином

Показатель	Группа сравнения	Исходно	Через 10 дней — 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Число мочеиспусканий в сутки	1-я 2-я	$9,4 \pm 2,0$ $8,7 \pm 3,1$	$7,1 \pm 0,3$ $6,9 \pm 2,5$	$6,5 \pm 1,1^*$ $5,7 \pm 1,8^*$	$6,2 \pm 2,2^*$ $6,5 \pm 1,6$
Эффективный объем мочевого пузыря, мл	1-я 2-я	$102,6 \pm 10,4$ $111,4 \pm 12,4$	$151,2 \pm 18,2^*$ $142,5 \pm 21,1$	$168,2 \pm 11,5^*$ $173,2 \pm 18,2^*$	$150,3 \pm 22,2$ $165,5 \pm 19,4$
Число эпизодов императивного недержания мочи в сутки	1-я 2-я	$3,5 \pm 2,9$ $3,8 \pm 2,2$	$2,3 \pm 1,6$ $3,1 \pm 0,7$	$1,5 \pm 1,2^*$ $1,8 \pm 1,5^*$	$1,3 \pm 1,6^*$ $2,3 \pm 1,1$
Число эпизодов энуреза в неделю	1-я 2-я	$5,1 \pm 2,2$ $4,2 \pm 3,2$	$2,3 \pm 1,7^*$ $3,4 \pm 2,1$	$1,9 \pm 0,7^*$ $1,5 \pm 0,8^*$	$1,6 \pm 1,2^*$ $2,6 \pm 2,1$

Примечание:

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Таблица. 2. Результаты ретроградной цистометрии у детей в результате лечения оксибутинином

Показатель	Группа сравнения	Исходно	Через 10 дней — 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Цистометрическая емкость, мл	1-я	137,4 ± 25,3	225,1 ± 33,2	246,7 ± 11,7*	230,6 ± 19,3
	2-я	124,5 ± 19,8	–	184,3 ± 21,7*	205,4 ± 26,8*
Объем первого позыва, мл	1-я	44,5 ± 18,3	52,8 ± 15,7	63,3 ± 14,2	55,8 ± 11
	2-я	36,7 ± 10,8	–	55,9 ± 8,2	60,5 ± 15,4
Эластичность детрузора, мл/см H ₂ O	1-я	8,7 ± 1,9	16,3 ± 4,5*	16,1 ± 3,3*	15,2 ± 2,3*
	2-я	9,5 ± 1,5	–	17,2 ± 3,7*	18,6 ± 4,1*

Примечание:

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

После курса лечения по разработанной методике отмечено снижение количества рецидивов и изменений в анализах мочи в виде лейкоцитурии и бактериурии в течение года на 72%. Это обусловлено, по всей видимости, не только коррекцией уродинамических нарушений, но и присутствием в составе вводимого раствора диметилсульфоксида, способствующего подавлению воспалительного процесса в мочевом пузыре.

Переносимость терапии была хорошей: ни у одного из 30 пациентов побочных явлений, связанных с воздействием на М-холинорецепторы других органов, не отмечено. Только у 1 ребенка на фоне катетеризаций произошло обострение цистита.

При контрольной цистоскопии ($n = 12$) после завершения курса лечения изменений со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря, обусловленных проводимыми манипуляциями, не выявлено. При обследовании через 6 мес трабе-

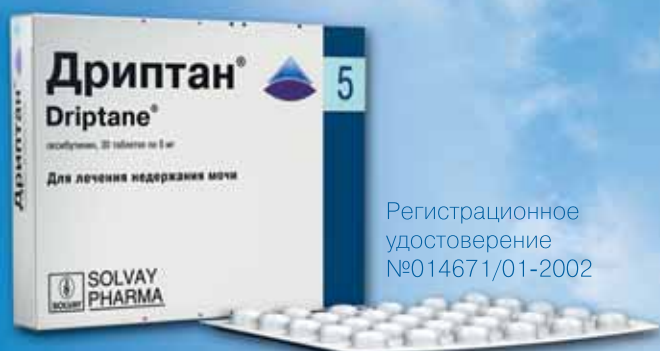
кулярность слизистой отсутствовала или была невыраженной практически у всех пациентов; количество буллезных изменений резко сократилось, что свидетельствовало о положительном местном воздействии на слизистую оболочку мочевого пузыря.

Таким образом, по окончании курса лечения у 8 (26,7%) больных отмечено полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, у 18 (60%) наблюдалось клиническое улучшение, у 4 (13,3 %) пациентов отмечалось уменьшение клинических проявлений менее чем на 50%.

Во 2-й группе до назначения препарата среднее количество мочеиспусканий в сутки составило $8,7 \pm 3,12$, среднеэффективный объем мочевого пузыря — $111,4 \pm 12,4$ мл, а количество эпизодов ургентного недержания мочи — $3,8 \pm 2,2$ раз в сутки, суммарный балл расстройств мочеиспускания — 19,7. Положительная динамика признаков ГАМП наблюдалась и в этой группе больных (см. табл. 1 и 2).

«Золотой стандарт»

лечения гиперактивного мочевого пузыря у взрослых и детей



Регистрационное
удостоверение
№014671/01-2002



Дриптан®



**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

Вместе с тем, переносимость пероральной формы оксибутинина была удовлетворительной. У 5 пациентов интенсивность побочных эффектов была мало выраженной и проявлялась в основном сухостью во рту, дискомфортом в эпигастральной области, снижением частоты стула до 1 раза в 2 дня, что не повлекло за собой отмену препарата. У 4 детей прием препарата был прекращен. Из них у 2 детей оксибутинин оказался неэффективным даже при увеличении дозы до максимальной, что, по всей видимости, объясняется индивидуальной атропинорезистентностью; у 1 ребенка вместо положительного результата при приеме препарата был получен отрицательный. Это проявилось увеличением числа мочеиспусканий, снижением эффективного объема мочевого пузыря и учащением эпизодов недержания мочи. В литературе описаны подобные парадоксальные реакции [21]. У 1 ребенка, несмотря на положительную динамику клинической картины, возникшие побочные эффекты и степень их выраженности (задержка стула до 5 дней и сухость кожных покровов) вынудили прервать лечение.

По окончании курса лечения 5 (16,6%) больных 2-й группы отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 19 (63,3%) указали на значимое улучшение состояния. У 6 (20,1%) пациентов уменьшение клинических проявлений было недостаточным — меньше, чем на 50% от исходного.

Таким образом, сравнение результатов лечения детей с ГАМП по методике, разработанной в нашей клинике с результатами традиционного перорального приема оксибутинина, свидетельствует о том, что положительный результат достигнут в обеих подгруппах. Эффективность проведенного лечения в целом была достаточно высокой и составила при внутривезикулярном применении оксибутинина в сочетании с электрофорезом 86,7%, а при пероральном приеме — 79,9%. Неоспоримым преимуществом предлагаемого нами метода лечения является более быстрая нормализация уродинамики, проявляющаяся увеличением объема мочевого пузыря на фоне снижения внутривезикулярной гипертензии, а также снижением числа и амплитуды незаторможенных со-

кращений. Эти изменения наступают уже к концу проводимого курса лечения и сохраняются на достигнутом уровне в течение 3 мес. При оценке результатов в более поздние сроки значительного ухудшения в клинической картине не отмечено. При пероральном приеме эффект лечения наступал в среднем в начале 2-й недели. Часть пациентов отметила изменения в состоянии только спустя 3 нед после начала приема препарата.

Интересно, что у детей, ранее принимавших оксибутинин перорально без эффекта, наблюдалась положительная динамика клинико-уродинамической картины, что опровергает предположения некоторых исследователей о неэффективности внутривезикулярной терапии после неудачного перорального применения данного препарата.

Немаловажны, особенно в педиатрической практике, частота и выраженность побочных эффектов. Преимуществом разработанного нами способа является практически полное отсутствие последних. Это позволяет применять метод у детей с нарушениями моторной функции толстой кишки (в исследуемой группе — 35%), а также у пациентов, у которых проявления побочных эффектов при пероральном приеме превалировали над клинической эффективностью.

Таким образом, оксибутинин (Дриптан) сохраняет свою актуальность в педиатрической практике, оставаясь единственным препаратом из группы М-холинолитиков, разрешенным к применению у детей. Разработанный в нашей клинике метод внутривезикулярного его введения с одновременным электрофорезом на область мочевого пузыря является новым и эффективным способом воздействия на М-холинорецепторы. Этот метод может применяться в урологических стационарах для лечения, в том числе, и тяжелых форм расстройств мочеиспускания, а также при наличии побочных реакций, не позволяющих продолжать пероральную терапию, как и в случае ее неэффективности. Метод может быть использован как самостоятельно, так и в качестве стартового лечения, позволяющего в дальнейшем применять оксибутинин перорально по сокращенной схеме или препараты других групп, тем самым снижая лекарственную нагрузку на организм ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский Е.Л., Пугачев А.Г. Недержание мочи у детей / Материалы пленума правления Российского общества урологов. — М., 2001. — С. 179–189.
2. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. — М.: Медицина, 1989. — С. 383.
3. Осипов И.Б., Смирнова Л.П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Серия «Современная медицина». — СПб: Питер, 2001. — С. 96.
4. Hjalmas K. Is dyscoordinated voiding in children a hereditary disorder? // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 1995. — № 173. — P. 31–35.
5. Madersbacher H. Neurogenic bladder dysfunction // *Curr. Opin. Urol.* — 1999. — V. 9, № 4. — P. 303–307.
6. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия. — М.: Печатный город, 2004. — С. 220.
7. Данилов В.В., Данилова Т.И. Атропиновая проба. Методика, оценка и прогноз применения М-холинолитиков у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря гиперрефлекторного типа. — Владивосток, 1999. — С. 19.
8. Сивков А.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря // *Consilium medicum.* — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 25.
9. Appell R.A. Overactive Bladder in Special Patient Populations // *Rev. Urol.* — 2003. — V. 5, № 8. — P. 37–41.
10. Abrams P., Freeman R., Anderstrom C. et al. 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.
11. Reinberg Y., Crocer J. Therapeutic efficacy of extended-release oxybutynin, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence // *J. Urol.* — 2003. — V. 169, № 1. — P. 317–319.
12. 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.
13. 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.
14. Lehtoranta K., Tainio H., Lukkari-Lax E. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity // *Scan. J. Urol. Nephrol.* — 2002. — № 36. — P. 18–24.
15. Lose G., Norgaard J.P. Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor // *BJU Int.* — 2001. — V. 87, № 9. — P. 767–773.
16. Greenfield S.P., Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder // *J. Urol.* — 1991. — № 146. — P. 532–534.
17. Kaplinsky R., Greenfield S., Wan J. et al. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder // *J. Urol.* — 1996. — № 156. — P. 753–756.
18. Lose G., Norgaard J. Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor // *BJU Int.* — 2001. — V. 87, № 9. — P. 767–773.
19. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи: Пособие для врачей. — СПб., 1999. — С. 48.
20. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М.: ТЕПРА, 2001. — С. 96.
21. Bolduc S., Upadhyay J., Payton J. et al. The use of tolterodine in children after oxybutynin failure // *BJU Int.* — 2003. — № 91. — P. 398–401.