

Отсутствие синергического эффекта от применения десмопрессина на фоне условно-рефлекторной терапии ночного энуреза с помощью сигнальных устройств

Susie Gibb, Terry Nolan, Mike South, Lea Noad, Giles Bates, Suzanna Vidmar

Departments of General Medicine and Outpatient Services, Royal Children's Hospital Melbourne, University of Melbourne School of Population Health, and Department of Paediatrics and Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

Цель исследования: проверяя гипотезу о том, что десмопрессин на фоне терапии с помощью сигнальных устройств облегчает выработку условного рефлекса у больных с ночным энурезом, авторы поставили задачу определить, влияет ли добавление десмопрессина к сигнальной терапии на увеличение длительности ремиссий у пациентов, не восприимчивых к этому препарату.

Методы исследования: на начальном этапе исследования больным с ночным энурезом ($n = 358$, возраст – от 6 до 16 лет) был проведен 4-недельный «вводный» курс лечения десмопрессином (20–40 мкг интраназального аэрозоля). При этом у 207 пациентов не было отмечено выраженного эффекта от приема препарата (снижение частоты энуреза менее 50%): 101 ребенок по случайной выборке стал получать десмопрессин в виде назального аэрозоля, а остальные 106 детей – плацебо. Всем 207 больным в течение 8 нед проводилась также и терапия с помощью сигнальных устройств. Основные результаты лечения оценивались как ремиссия (28 «сухих» ночей подряд) и рецидив (более 2 «мокрых» ночей подряд после достигнутой ремиссии).

Результаты: процент ремиссии был близок в обеих группах больных (51,5% – у принимавших десмопрессин, 48,1% – плацебо; 95% доверительный интервал различия (ДИР), соответственно, 10 и 17%; $p = 0,63$). Частота рецидивов отличалась незначительно (13,5% – у принимавших десмопрессин, 5,9% – плацебо; 95% ДИР, соответственно, 3,7 и 19%; $p = 0,19$). Хотя показатели ремиссии и были похожи, у детей, принимавших десмопрессин, отмечалось значительно большее число «сухих» ночей в период терапии, чем в группе плацебо.

Выводы: десмопрессин при назначении совместно с сигнальной терапией не оказывает синергического эффекта на достижение ремиссии. Поэтому авторы пришли к выводу о том, что у частично или полностью невосприимчивых к препарату больных, десмопрессин не способствовал выработке условного рефлекса на фоне терапии с помощью сигнальных устройств.

Evidence against a synergistic effect of desmopressin with conditioning in the treatment of nocturnal enuresis

Susie Gibb, Terry Nolan, Mike South, Lea Noad, Giles Bates, Suzanna Vidmar

Departments of General Medicine and Outpatient Services, Royal Children's Hospital Melbourne, University of Melbourne School of Population Health, and Department of Paediatrics and Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

Objective: to test the hypothesis that desmopressin facilitates acquisition of continence, we aimed to establish whether, in children with nocturnal enuresis who are desmopressin nonresponders, adjunct desmopressin increases the rate of sustained continence after treatment with a conditioning alarm.

Study design: patients with nocturnal enuresis ($n = 358$; age range, 6–16 years) completed a 4-week «run-in» course of intranasal desmopressin (20–40 mg). Of these, 207 defined as nonresponders (< 50% reduction in wet nights) were randomly assigned to receive either desmopressin ($n = 101$) or placebo ($n = 106$) nasal spray, together with conditioning alarm therapy for 8 weeks. Principal outcome measures were remission (28 continuous dry nights) and relapse (> 2 wet nights in 2 weeks after having achieved remission).

Results: remission rates were similar in both groups (51,5% desmopressin, 48,1% placebo; 95% CI on difference, – 10%, 17%; $p = 0,63$), and relapse rates were not significantly different (13,5% vs 5,9%; 95% CI on difference, – 3,7%, 19%; $p = 0,19$). Although remission rates were similar, children treated with desmopressin had significantly more dry nights during treatment than those in the placebo group.

Conclusions: desmopressin did not act synergistically with alarm treatment to achieve remission. Therefore, we infer that in partial or nonresponders, desmopressin does not enhance learning.

Ночной энурез – достаточно распространенное заболевание [1]. В его патогенезе, изолированно или совместно, играют роль несколько факторов: ночная полиурия, нестабильность мочевого пузыря, неспособность реагировать на полный мочевой пузырь и, наиболее часто, семейная предрасположенность [2–4]. Несмотря на высокий процент спонтанных ремиссий, социальные и психологические последствия заболевания могут быть значительными, поэтому ночной энурез требует лечения [5]. Дети, у которых полностью исчезли симптомы заболевания, имеют гораздо более выраженное чувство уверенности в себе, чем те, у которых сохраняется ночное недержание мочи [5].

Обычно на начальном этапе лечения энуреза в качестве метода выбора мы применяем условно-рефлекторную тренировочную терапию с помощью сигнальных устройств (метод «подушки и звонка»). Это испытанное и безопасное лечение, однако действительно объективные результаты исследований свидетельствуют лишь о 60–70%-ной эффективности данного метода [6]. Рецидивы энуреза при сигнальной терапии встречаются примерно в 30% случаях. Согласно систематическим обзорам публикуемых исследований об уровне рецидивов и обострений, частота ремиссий заболевания (28 «сухих» ночей подряд) составляет 45% [7]. Успешное лечение требует значительных усилий со стороны ребенка и всей семьи в течение недель и месяцев.

Интраназальное применение десмопрессина (DDAVP, синтетический вазопрессин)* весьма эффективно для некоторых больных энурезом, его результаты обычно наблюдаются уже через несколько дней. Тем не менее процент рецидивов при отмене препарата достаточно высок (около 91%) [8, 9]. Предполагается, что действие препарата обусловлено снижением объема ночной выработки мочи, в котором могут также принимать участие и центральные механизмы. Как правило, десмопрессин применяется при отсутствии эффекта от сигнальной терапии в виде кратковременных паллиативных курсов. Длительное лечение десмопрессином является альтернативным и безопасным [9]. При длительной терапии частота ремиссий несколько выше, чем при отсутствии лечения (соответственно 19 и 15% в год) [8].

В настоящее время имеются противоречивые данные относительно возможных преимуществ комбинированного лечения энуреза с помощью сигнальной терапии и десмопрессина. M.G.Bradbury и S.R.Meadow пишут о 60%-ном удлинении периода нормального ночного мочеиспускания (4 нед подряд) и об отсутствии увеличения уровня рецидивов после совместного применения сигнальной терапии и 40 мкг десмопрессина [10]. Комбинированная терапия особенно была успешной у детей с тяжелой формой энуреза и с семейными или поведенческими проблемами. На основании этого высказывалась гипотеза, согласно которой лечение десмопрессином оказалось полезным для усиления мотивации больного продолжать терапию. Данное ис-

следование не было по-настоящему рандомизированным и не включало применение плацебо при сравнении групп. A.Leebeek–Groenwegen et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 93 больных не обнаружили отдаленных различий в эффективности терапии между группами больных, получавшими в течение 6 нед десмопрессин (интраназально) и сигнальную терапию и получавшими плацебо на фоне использования сигнальных устройств [11]. Более значительное снижение количества «мокрых» ночей отмечалось в первые 3 нед в первой группе, но к 6 мес достигнутый эффект был сходным, соответственно у 36 и 37% больных сохранялся положительный эффект от терапии. Ни в одном из этих исследований из обследуемых групп не исключались пациенты, у которых отмечался положительный эффект только лишь от монотерапии десмопрессином.

Наша гипотеза заключалась в том, что десмопрессин может увеличивать длительность периода контролируемого мочеиспускания в ночное время у детей, которым проводится терапия с помощью сигнальных устройств, и у которых ремиссия заболевания не была достигнута в ходе предшествующего курса лечения этим препаратом. Определяя возможное улучшение состояния детей, у которых ранее отсутствовала реакция на прием десмопрессина, мы надеялись обнаружить признаки эффективности совместного применения обоих методов лечения. Дети, которые в полной мере получили эффект от терапии десмопрессином, навряд ли улучшат свое состояние в результате сигнальной терапии, поскольку при отсутствии недержания нет возможности выработки условного рефлекса. Если предполагаемые центральные механизмы действия десмопрессина действительно играют важную роль, они могут способствовать выработке условного рефлекса.

Пациенты и методы

Из детских поликлиник были отобраны больные с ночным энурезом, которым на время вводного периода исследования был назначен десмопрессин. Затем двойному слепому рандомизированному, плацебо-контролируемому исследованию подверглась группа больных, у которых отсутствовал эффект от предыдущего приема десмопрессина. Этим детям проводилась терапия с помощью сигнальных устройств с присоединением к ней десмопрессина. Исследование было санкционировано Комитетом по этике при научных исследованиях на людях при детском Королевском госпитале (Royal Children's Hospital Ethics in Human Research Committee). Письменное информированное согласие было получено и от родителей или опекунов детей.

В исследование были включены дети от 6 до 16 лет с эпизодами ночного недержания не менее 2 раз в неделю на протяжении предыдущего месяца. Исключались из исследования пациенты с нейрогенным мочевым пузырем, пороками развития мочеполовой системы, муковисцидозом, аллергическим ринитом, инфекциями мочевыделительной системы в предыдущие 2 нед, а также больные, принимав-

Для корреспонденции:

Professor Terry Nolan, School of Population Health,
The University of Melbourne, Victoria 3010, Australia
E-mail: t.nolan@unimelb.edu.au.
Copyright©2004 Elsevier Inc. All rights reserved.
J Pediatr 2004, 144: 351–7.

*В России зарегистрирована таблетированная форма десмопрессина – Минирин, Ферринг Фармасетикалз Б.В. Регистрационный номер П №012314/01-2000 (прим. редакции).

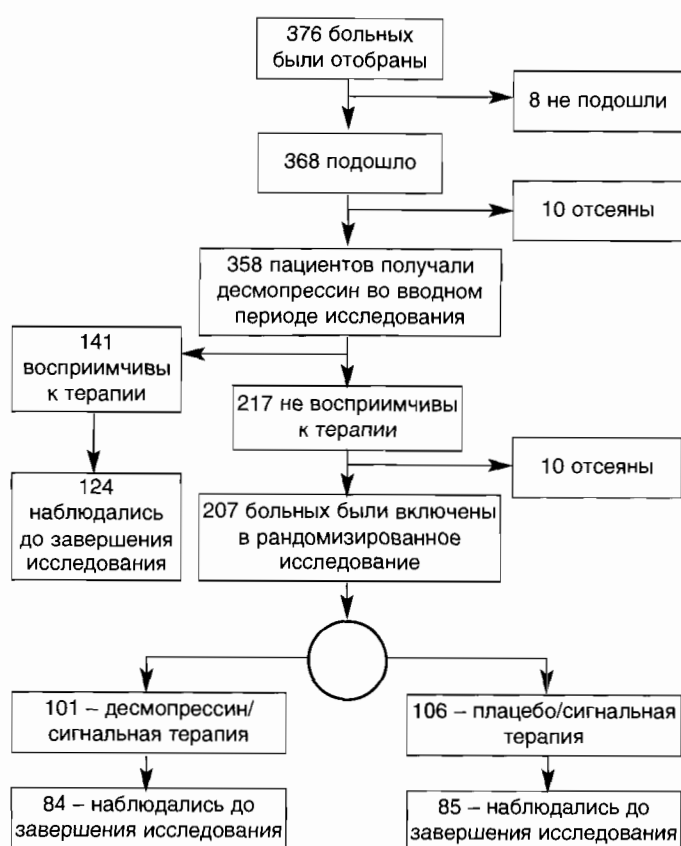


Рис. 1. Число обследованных больных и порядок исследования.

шие одновременно имипрамин или диуретики. Предшествующее использование сигнальной терапии или десмопрессина не являлось препятствием для включения пациента в исследование, как и эпизоды дневного недержания мочи (об этом лишь делались соответствующие записи).

Исследование проводилось с ноября 1998 г. по январь 2001 г. Из 712 больных, соответствовавших необходимым критериям исследования, были отобраны 368 детей. При первом визите к врачу собирались основные данные об истории заболевания, о семейном анамнезе, о предыдущем лечении и настоящем состоянии пациента. Данные из дневников о количестве эпизодов ночного недержания за последние 4 нед до начала терапии собирались позже, непосредственно перед включением пациента в группу.

Во вводимом периоде исследования все больные в течение 4 недель получали монотерапию десмопрессин в интраназальной форме (Minirin, Ferring AB; Швеция). Медсестра или врач показывали больному, как правильно применять препарат и знакомили с инструкцией по его использованию. Начальная доза равнялась 20 мкг, при отсутствии эффекта в течение 2 нед она увеличивалась до 40 мкг. Наличие положительного результата от терапии фиксировалось только тогда, когда при той или иной дозе препарата в течение недели происходило снижение количества эпизодов ночного недержания на 50% и более.

Дети, у которых отмечался положительный эффект от десмопрессина, затем продолжили его прием в течение 3 мес в дозе, при которой этот эффект был достигнут (рис. 1). После этого лечение было прервано, и следующие

2 мес эти больные находились под наблюдением. Дети, у которых не было получено положительного эффекта от терапии десмопрессин, были разделены методом случайной выборки на две группы. В течение 8 нед всем им проводилась терапия с помощью сигнальных устройств (Ramsay-Coote, Sandringham или Farish-Bissell, Ballarat, Австралия) совместно с применением назального аэрозоля десмопрессина (первая группа) или плацебо (вторая группа). В качестве плацебо использовался препарат фирмы Ferring Pharmaceuticals (Ferring AB), визуально флакон выглядел точно так же, как и аэрозоль десмопрессина. Все флаконы были помечены как «лекарство для исследования» и раздавались фармацевтом по случайной выборке. Медсестра объясняла, как правильно пользоваться сигнальными устройствами, родители могли узнать об этом также и из просмотра видеокассеты. В течение всего периода исследования велся дневник, в котором отмечались все эпизоды ночного недержания, а также любые побочные эффекты терапии, включая дискомфорт в носу и головные боли. Медсестра регулярно (1–2 раза в неделю) контактировала с семьей по телефону. Дети повторно осматривались после 8 нед лечения, а затем находились под наблюдением в течение 2 мес. По окончании лечения все флаконы с аэрозолями были собраны и взвешены медсестрой для оценки соответствия проведенной терапии условиям исследования. При этом все еще оставалось неизвестным, какой препарат (десмопрессин или плацебо) использовал тот или иной больной.

Основные результаты лечения оценивались как ремиссия (28 «сухих» ночей подряд) и рецидив (не менее 2 «мокрых» ночей подряд в течение любого двухнедельного периода после достигнутой ремиссии).

При сопоставлении уровней ремиссий и обострений применялся χ^2 -тест. Если у пациентов, отобранных для исследования, обнаруживались неполные данные о ходе и результатах терапии, они оставались в эксперименте, но были произвольно отнесены к той группе больных, у которой не было достигнуто ремиссии. Изменение средних показателей количества «сухих» ночей от начала до конца лечения сравнивалось в двух группах с помощью *t*-теста. Для исследуемых групп была выведена кривая выживаемости Каплана–Мейера, показывающая время, прошедшее до достижения ремиссии с момента случайной выборки групп (затраченное время). Все результаты обрабатывались с использованием STATA (v. 7, Stata Corp, College Station, Tex).

Результаты исследования

Между пациентами, отобранными для участия в исследовании, и детьми, исключенными из эксперимента после вводного этапа, не было выявлено существенных различий по основным параметрам (данные не представлены). У 217 (61%) из 358 больных, получавших препарат во вводимом периоде, не было отмечено эффекта от лечения (рис. 1). Средний возраст этих больных составил 9,4 г (стандартное отклонение, СО – 2,08), а у пациентов, получивших эффект от десмопрессина, он был равен 8,4 г (СО – 1,87). Из общего числа больных мальчиков было 128 (64%). После вводного этапа исследования среднее количество эпизодов энуреза в течение 28 дней у пациентов, получивших эффект от тера-

пии, составляло 20,2 (СО – 6,46), а у больных, невосприимчивых к десмопрессину, – 23,7 (СО – 5,58). Уровень распространенности вторичного ночного энуреза, семейной предрасположенности и воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, а также количество предшествующих курсов сигнальной терапии в этих группах больных были схожими. При наличии эпизодов дневного недержания мочи значительно увеличивался риск невосприимчивости к терапии десмопрессином, у 20 (71%) из 28 таких больных было выявлено отсутствие эффекта от лечения.

Из 358 обследованных больных 141 (39%) оказался восприимчив к терапии десмопрессином. У 124 из них был продолжен 3-месячный курс лечения этим препаратом. 59 пациентов (16% из 358, 48% из 124) достигли в результате терапии полной ремиссии. У 23 из 358 больных возникли рецидивы на фоне лечения (у 2), по окончании терапии (у 13), либо в течение 2-х мес после отмены препарата (у 4). У 36 пациентов не отмечалось рецидива заболевания в течение последующего 2-месячного периода наблюдения. Таким образом, у 36 (10%) из 358 больных была отмечена длительная ремиссия заболевания: на протяжении 4-х мес в период терапии десмопрессином и затем в течение 2-х мес после приостановки использования препарата.

Основные данные о 207 пациентах, участвовавших в исследовании, представлены в табл. 1. Эти показатели характеризуют схожесть групп по степени тяжести энуреза, возрасту и полу больных, семейной предрасположенности, предшествующей терапии.

Количество больных, исключенных из исследования или последующего наблюдения, и причины, по которым они исключались, были схожи: 9 детей из 101 были исключены в группе, получавшей десмопрессин, и 17 пациентов из 106 – в плацебо-группе. В итоге, полные данные об исследовании (о результатах лечения и последующего 2-месячного наблюдения) удалось получить у 84 пациентов, принимавших десмопрессин, и у 85 больных, получавших плацебо.

Показатели ремиссии (28 «сухих» ночей подряд на фоне терапии) у больных (51,5%), получавших десмопрессин, и в плацебо-группе (48,1%) были похожими (95% ДИР, соответственно 10 и 17%; $p = 0,63$; табл. 2). Анализ по методу Каплана–Мейера показал, что время, прошедшее до достижения ремиссии, также было сходным в обеих группах и не имело статистически значимой разницы (log-ранговый критерий, $p = 0,23$) (рис. 2).

Таблица 1. Основные показатели участвующих в рандомизированном исследовании больных

	Десмопрессин	Плацебо
<i>n</i>	101	106
Мужчины	64 (63%)	78 (73%)
Средний возраст в годах (СО)	8,5 (1,78)	8,3 (1,93)
Среднее количество «мокрых» ночей за первые 28 дней		
после начала лечения (СО)	23,9 (5,05)	23,7 (5,83)
Среднее количество «мокрых» ночей в вводном периоде (СО)	20,9 (5,99)	20,7 (6,35)
Семейная предрасположенность	45 (45%)	45 (42%)
Вторичный энурез	14 (14%)	9 (8,5%)
Дневной энурез	11 (11%)	8 (7,5%)
Предшествующее лечение		
Сигнальная терапия	37 (37%)	32 (31%)
Медикаментозная терапия	31 (31%)	28 (26%)

Таблица 2. Результаты рандомизированного исследования

<i>n</i>	Десмопрессин 101	Плацебо 106	<i>p</i>
Среднее количество «мокрых» ночей при зачислении в группу (СО)	6,0 (1,27) (95% ДИР) (5,71, 6,21)	5,9 (1,46) (5,62, 6,18)	–
Среднее количество «мокрых» ночей по окончании вводного периода (СО)	3,7 (4,57) (95% ДИР) (2,75, 4,55)	4,8 (5,91) (3,67, 5,95)	0,22
Среднее количество «мокрых» ночей после 8-недельного курса терапии (СО)	1,8 (1,13) (95% ДИР) (1,55, 1,99)	2,4 (1,53) (2,07, 2,66)	< 0,001
Изменение среднего количества «мокрых» ночей (СО)	4,3 (2,52) (95% ДИР) (3,81, 4,81)	3,7 (2,70) (3,18, 4,22)	0,007
Ремиссии	52 (51,5%) (95% ДИР) (41%, 62%)	51 (48,1%) (38%, 58%)	0,63
Рецидивы по окончании 2-месячного наблюдения	7 (13,5%) (95% ДИР) (5,6%, 26%) (1,2%, 16%)	3 (5,9%) (1,2%, 16%)	0,19
Отсеянные во время лечения или последующего наблюдения	9	17	0,12
Продление сигнальной терапии	17	26	0,07

Во время наблюдения за больными еще до начала их отбора в группы, а также после 4-недельного курса терапии во вводном периоде в обеих группах поначалу отмечались похожие значения количества эпизодов ночного энуреза за неделю (табл. 2). После совместного применения в течение 8 нед сигнальной терапии и аэрозолей число «мокрых» ночей за неделю в группе, принимавшей десмопрессин, стало значительно меньше (среднее значение – 1,8), чем у детей, получавших плацебо (среднее значение – 2,4; $p < 0,001$; рис. 3).

Показатели рецидивов в этих группах значительно не отличались: 7 (13,5%) – в активной группе и 3 (5,9%) – в группе плацебо ($p = 0,19$; 95% ДИР – 3,7%, 18,9%),

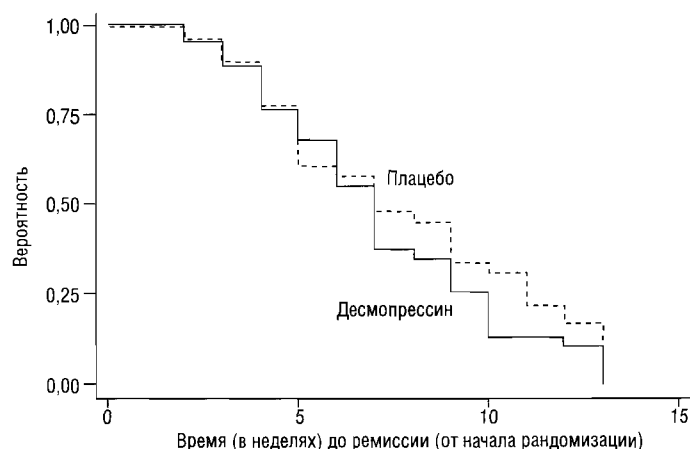


Рис. 2. Оценка времени достижения ремиссии в исследуемых группах по методу Каплана–Мейера.

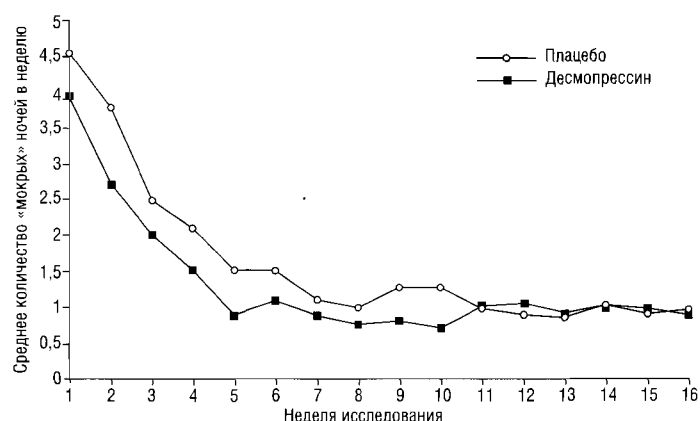


Рис. 3. Среднее количество «мокрых» ночей в неделю.

(табл. 2). Среднее время возникновения рецидива после ремиссии составило 6 нед в обеих группах.

Пациентам, принимавшим десмопрессин (16,8%), реже, чем больным, получавшим плацебо (24,5%), назначалось продление курса сигнальной терапии, но эта разница не была значимой ($p = 0,7$).

В исследуемых группах находилось 19 детей с сопутствующим дневным энурезом. Показатели частоты ремиссии у этих больных не изменили общей картины ремиссии, достигнутой в каждой из групп. В группе, принимавшей десмопрессин, было 11 таких детей, и у 6 из них отмечалась ремиссия заболевания. В плацебо-группе ремиссия была выявлена у 3 из 8 детей с дневным энурезом. Если данные о ремиссии среди детей с дневным энурезом исключить из общих результатов, то уровень ремиссии у принимавших десмопрессин составил бы 51,1%, (46 из 90), а в плацебо-группе – 49% (48 из 98).

Побочные эффекты от приема препарата отмечались редко. Во время вводного периода было выявлено 7 случаев головной боли, 7 – насморка, у 6 больных были носовые кровотечения и по одному эпизоду головокружения и сыпи на лице. Исключен из исследования был лишь один больной с носовым кровотечением и с раздражением слизистой оболочки носа, остальные дети смогли участвовать в исследовании до конца без каких-либо последующих побочных эффектов от терапии. В рандомизированной группе больных было выявлено 2 пациента с побочными симптомами. У одного (получавшего плацебо) возникло носовое кровотечение, а у другого (принимавшего десмопрессин) – головная боль. Ни в том, ни в другом случае не было необходимости прекращать лечение.

Что касается технической стороны лечения, то полностью израсходовали аэрозоль десмопрессина либо плацебо 139 (67%) пациентов из 207. Семьдесят пять больных использовали в среднем 7,4 г плацебо (СО – 2,27), а 64 пациента – в среднем 7,3 г раствора десмопрессина (СО – 2,70; $p = 0,76$).

Обсуждение

В ходе этого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования вероятность достижения ремиссии при комбинированном лечении с помощью десмопрессина

и сигнальных устройств не была выше, чем при совместном использовании плацебо и сигнальной терапии. Положительный эффект был достигнут примерно в 50% случаев в обеих группах. Не было обнаружено никаких свидетельств того, что при комбинированной терапии ремиссия заболевания наступает быстрее. Присоединение десмопрессина не оказало влияния на частоту рецидивов в первые 2 мес после лечения. На фоне приема препарата значительно возросло количество «сухих» ночей. Такое снижение эпизодов ночного недержания и, следовательно, потенциальная возможность выработки условного рефлекса с помощью сигнальных устройств не оказали неблагоприятного воздействия на уровень ремиссий.

Потенциальные психологические и практические результаты медикаментозной терапии, выражающиеся в сокращении числа эпизодов ночного недержания, могут быть восприняты родителями и ребенком как успешная стратегия лечения. Это потенциально может поддержать родителей и детей, на которых проблемы, связанные с частым ночным недержанием, всегда ложатся тяжелым грузом, а также дает возможность ограничить использование сигнальных устройств. Однако, поскольку не было обнаружено свидетельств возникновения продолжительной ремиссии при использовании десмопрессина на фоне сигнальной терапии, вызывает сомнение возможность использования этого препарата в качестве стандартной добавки к лечению ночного энуреза с помощью сигнальных устройств.

Наша работа отличается от предшествующих исследований совместного применения десмопрессина и сигнальных устройств тем, что мы не включали в эксперимент больных, восприимчивых к этому препарату. Это сделано для более точного определения возможного синергического эффекта при использовании этих двух видов терапии, когда комбинация методов лечения оказывает больший эффект, чем их раздельное применение. Однако, несмотря на это отличие, наши результаты согласуются с данными рандомизированного исследования A.Leebeek–Groenwegen et al. [11]. Схожими были группы больных, но наша формулировка понятия ремиссии была более строгой. Наши результаты расходятся с данными исследования M.G.Bradbury и S.R.Meadow [10]. Группы больных были также сопоставимы, за исключением более высокого среднего числа «мокрых» ночей до начала терапии. Показатели и характеристики исхода заболевания были схожи.

В результате успешного слепого исследования пациенты обеих групп использовали сходное количество аэрозоля. Мы обнаружили самую низкую общую восприимчивость к сигнальной терапии по сравнению с другими, когда-либо ранее проведенными исследованиями, в которых не отбирались невосприимчивые к десмопрессину больные. Возможно, это является отражением тяжести состояния больных в группах, а также следствием исключения из исследования детей, получивших положительный эффект от терапии десмопрессином, и сохранением в эксперименте пациентов с более выраженной резистентностью к лечению этим препаратом. Процент устойчивой ремиссии у детей, восприимчивых к десмопрессину, был сходен с данными шведских исследователей (SWEET) [9].

R.J.Butler и P.Holland предположили, что ночной энурез является сочетанием нескольких различных состояний, каждое из которых имеет свои причины [12]. Они считают, что применение сигнальной терапии более целесообразно и эффективно, если имеются проблемы с пробуждением во время сна. Десмопрессин же более подходит больным с ночной полиурией, а у детей, невосприимчивых к этому препарату, имеется повышенная вероятность наличия нестабильности мочевого пузыря [12]. Некоторые клиницисты считают целесообразным по-разному подходить к лечению дневного и ночного энуреза.

Отбирая невосприимчивых к десмопрессину пациентов, мы обнаружили, что у этих больных гораздо чаще встречались признаки снижения емкости мочевого пузыря и нестабильности детрузора [13–15]. В исследовании C.K.Yeung et al. у всех пациентов (41 ребенок) с тяжелым ночным энурезом и невосприимчивых к десмопрессину были выявлены патологические изменения в цистометрограммах во время сна [14]. H.Watanabe и Y.Azuma обнаружили признаки нестабильности детрузора у каждого третьего больного с моносимптомным ночным энурезом, даже при отсутствии дневного энуреза [17]. Считается, что добиться улучшения состояния у этой группы больных с помощью десмопрессина вряд ли возможно. Теоретически, определенный эффект может быть достигнут путем поддержания как можно более низкого объема мочи, снижая вероятность повышения функциональной емкости мочевого пузыря и предотвращая его быстрое переполнение, которое, как было показано, повышает нестабильность детрузора. Другая возможность в том, что снижая уровень ночного диуреза, функциональная емкость объема мочевого пузыря достигается ближе к утру, когда легче просыпаться. Эти механизмы могут лежать в основе уменьшения эпизодов ночного энуреза, наблюдаемого при комбинированной терапии.

Воздействуя на V_2 -рецепторы почечных канальцев, десмопрессин увеличивает реабсорбцию жидкости и, таким образом, снижает уровень ночного диуреза. Доказано, что у детей с ночным энурезом имеется нарушение суточного ритма секреции вазопрессина, которое приводит к повышенному образованию мочи в ночное время, количество которой превышает физиологическую емкость мочевого пузыря [18]. Поэтому лечение может рассматриваться как «заместительная» терапия. В последнее время возник интерес к возможным центральным механизмам действия десмопрессина. Кроме того, что вазопрессин играет ключевую роль в осморегуляции, он также является и нейромедиатором, осуществляющим свое центральное воздействие через V_1 -рецепторы [19]. Вазопрессинергические волокна обнаружены преимущественно в лимбических и гипоталамических структурах. Центральное высвобождение вазопрессина, возможно, играет роль в процессах памяти, концентрации, регуляции сна и пробуждения [20, 21]. Десмопрессин, как было обнаружено, обладает свойствами агониста V_1 -рецепторов [19].

Центральные механизмы воздействия десмопрессина могут способствовать его позитивному влиянию на энурез. Eggert (S.Jonat et al.) описывает случай излечения ребенка от несахарного (почечного) диабета (связанного с мутаци-

ей гена V_2 -рецептора) с помощью десмопрессина [22]. Следует принять во внимание еще один возможный механизм действия десмопрессина, не связанный с воздействием на почки. Он может помочь в пробуждении, тем самым дав возможность ребенку помочиться уже проснувшись, или подавлять сокращение детрузора во время сна. В определенной степени, это подтверждает и исследование G.Lackgren et al., в котором более чем 70% больных, получивших положительный эффект от терапии десмопрессинном, просыпались, захотев помочиться, что говорит о возможном воздействии препарата на пробуждение [23].

Есть также экспериментальные доказательства влияния десмопрессина на улучшение обучения детей. Muller et al. говорят об улучшении кратковременной памяти у детей, получавших 20 мкг десмопрессина интраназально [20]. Исследование B.E.Beckwith et al. показывает, что DDAVP оказывает положительное воздействие на память и обучение у взрослых [21]. Эти центральные эффекты вызывают большой интерес, но до настоящего времени остаются весьма сомнительными, особенно с того момента, как было выяснено, что десмопрессин не проникает через гематоэнцефалический барьер [24].

Мы не обнаружили преимуществ, связанных с удлинением ремиссии, от комбинированного применения десмопрессина и сигнальных устройств. Несмотря на то что в наши группы входили больные, частично или полностью невосприимчивые к десмопрессину, если бы положительный эффект достигался в результате центральных механизмов воздействия препарата, то мы в праве были бы ожидать и увеличение продолжительности ремиссий, и снижение уровня рецидивов. Возможно, десмопрессин и способствовал в некоторой степени выработке условного рефлекса, но сокращение эпизодов ночного энуреза в процессе терапии снизило возможность такого обучения, поэтому в целом оно не оказало влияния на конечный результат.

Мы пришли к выводу, что добавление десмопрессина не помогает выработке условного рефлекса при терапии с помощью сигнальных устройств у частично или полностью невосприимчивых к этому препарату детей с ночным энурезом. Хотя и было отмечено увеличение количества «сухих» ночей на фоне комбинированной терапии, мы не можем рекомендовать совместное применение десмопрессина и сигнальных устройств для внедрения в практику лечения ночного энуреза.

Выражаем благодарность другим педиатрам, оказавшим нам помощь при наборе пациентов для исследования: докторам A.Smith, G.Gillam, M.Marks, S.Anderson, M.Harari, R.Sloane, B.Cathels, N.Cranswick, D.Efron, A.McKenzie; главному фармацевту, распределявшему аэрозоли, г-ну R.Shannon; профессору J.Carlinfor, оказавшему содействие в статистическом анализе; координатору поликлинического приема г-же G.Pascoefor; менеджеру поликлинического обслуживания г-же C.Nola.

Исследование частично поддержано грантом Ferring Pharmaceuticals детскому научно-исследовательскому институту Мэрдока.

Результаты исследования впервые были представлены в мае 2003 г. на ежегодном научном собрании академических педиатрических обществ (Сиэтл, Вашингтон, США).

Последние изменения внесены 29 октября 2003 г.

Литература

1. Bower W.F., Moore K.H., Shepherd R.B., Adams R.D. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol* 1996; 78: 602–6.
2. Watanabe H. Sleep patterns in children with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 173(1): 37–42.
3. Wolfish N.M., Pivik R.T., Busby K.A. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 1997; 86: 381–4.
4. Schaumburg H.L., Rittig S., Djurhuus J.C. No relationship between family history of enuresis and response to desmopressin. *J Urol* 2001; 166: 2435–7.
5. 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* 1996; 183(1): 79–82.
6. Forsyth W.I., Butler R.J. Fifty years of enuresis alarms. *Arch Dis Child* 1989; 64: 879–88.
7. Kristenson G., Jensen I.N. Meta-analyses of results of alarm treatment for nocturnal enuresis reporting practice, criteria and frequency of bed wetting. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 232–8.
8. Riccabona M., Oswald J., Galuninger P. Long term use and tapered dose reduction of intranasal desmopressin in the treatment of 155 enuretic children. *Br J Urol* 1998; 81(1): 26–8.
9. Tullus K., Bergstrom R., Fosdal I., et al. Efficacy and safety during long-term treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1274–8.
10. Bradbury M.G., Meadow S.R. Combined treatment with enuresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1014–8.
11. Leebeek-Groenwegen A., Blom J., Sukhai R., Van der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2001; 166: 2456–8.
12. Butler R.J., Holland P. The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 270–7.
13. Neveus T., Lackgren G., Tuvemo T., et al. Enuresis: background and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 206(1): 1–44.
14. Yeung C.K., Chiu H.N., Sit F.K. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162: 1049–55.
15. Hamano S., Yamanishi T., Igarashi T., et al. Functional bladder capacity as a predictor of response to desmopressin and retention control training in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Eur J Urol* 2000; 37: 718–22.
16. Neveus T., Tuvemo T., Lackgren G., Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis: pathogenic implications. *J Urol* 2001; 165: 2022–5.
17. Watanabe H., Azuma Y. A proposal for a classification system of nocturnal enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry. *Sleep* 1989; 12: 257–64.
18. Devitt H., Holland P., Butler R.J., et al. Plasma vasopressin and response to treatment in primary nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 448–51.
19. Saito M., Tahara A., Sugimoto T. 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) as an agonist on V1-b vasopressin receptor. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 1711–7.
20. Muller D., Florkowski H., Chavez-Kattau K., et al. The effect of desmopressin on short-term memory in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2001; 166: 2432–4.
21. Beckwith B.E., Petros T., Bergloff P.J., Staebler R.J. Vasopressin analog (DDAVP) facilitates recall of narrative prose. *Behav Neurosci* 1987; 101: 429–32.
22. Jonat S., Santer R., Schneppenheim R., et al. Effect of DDAVP on nocturnal enuresis in a patient with nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1999; 81: 57–9.
23. Lackgren G., Lilja B., Neveus T., Stenberg A. Desmopressin in the treatment of severe nocturnal enuresis: a 7-year follow-up study. *Br J Urol* 1998; 81: 17–23.
24. Soelberg S.P., Vilhardt H., Gjerris F., Warberg J. Impermeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier to DDAVP in patients with acquired communicating hydrocephalus. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 435–9.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Десмопрессин для лечения ночного недержания мочи у детей с дефектами закрытия нервной трубки

Авторы оценили эффект от лечения десмопрессином у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, вторичным по отношению к порокам развития нервной трубки и ночным недержанием мочи. В исследование было включено 25 детей в возрасте от 7 до 16 лет – 10 мальчиков и 15 девочек с указанной выше патологией и без вентрикулоперитонеального шунта. У всех пациентов было низкое давление в мочевом пузыре, дневной контроль мочеиспусканий между эпизодами катетеризации и ночным недержанием мочи всю неделю. Дети получали лечение оральным десмопрессином, начальная доза которого составляла 0,2 мг/сут в течение 3 нед, с повышением дозы до 0,3–0,4 мг/сут в течение последующих 3 нед у детей, не ответивших на терапию. Средняя доза препарата составила 0,2 мг/сут. При эффективности минимальной дозы (эпизоды энуреза уменьшились более чем у 50%), пациенты продолжали лечение в течение 6 мес по указанной схеме, а в дальнейшем доза десмопрессина снижалась на 0,05 мг каждые 2 нед. При рецидивировании, продолжительность курса терапии составила 1 год. За исключением 1 пациента, прекратившего лечение через 4 нед, все пациенты ответили на терапию. Побочных эффектов не отмечено. Таким образом, лечение ночного энуреза десмопрессином у пациентов с пороками развития нервной трубки является эффективным и безопасным. Тем не менее, продолжительность необходимого лечения пока что не была определена.

Источник: Del Gado R., Aceto G., Del Gaizo D. et al. *J Urol*. 2004; 171(4): 1656–8.