

И.В. Казанская¹, Е.Л. Вишневский¹, Р.О. Игнатьев², Н.Б. Гусева²¹ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава² Центр «Патология мочеиспускания» ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

Роль М-холинолитиков в реабилитации детей с расстройствами мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре

РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ПРОБЛЕМОЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА, И ОДНОЙ ИЗ САМЫХ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЧИТАЕТСЯ ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ПРИ ЭТОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЯВЛЯЮТСЯ М-ХОЛИНОЛИТИКИ. В ЦЕНТРЕ «ПАТОЛОГИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ» БЫЛО ПРОВЕДЕНО ЛЕЧЕНИЕ 25 ДЕТЕЙ 6–14 ЛЕТ С РАЗЛИЧНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЁМ М-ХОЛИНОЛИТИКОМ ОКСИБУТИНИНОМ (ДРИПТАН). ПРЕПАРАТ НАЗНАЧАЛИ В НАЧАЛЬНОЙ ДОЗЕ ПО 5 МГ 2 РАЗА В СУТ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛА СОСТАВИЛА 8 НЕД. КОНТРОЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ (РИТМ МОЧЕИСПУСКАНИЙ, УРОФЛОУМЕТРИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОЙ МОЧИ) ПРОВОДИЛИ ЧЕРЕЗ 4–8 НЕД. В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ У 50% ДЕТЕЙ НАБЛЮДАЛОСЬ ПОЛНОЕ ИСЧЕЗНОВЕНИЕ СИМПТОМОВ ГАМП, В 70% СЛУЧАЕВ УВЕЛИЧИВАЛСЯ ОБЪЁМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, УМЕНЬШАЛАСЬ ЧАСТОТА НОЧНОГО И ДНЕВНОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ОКСИБУТИНИН НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВЕН ПРИ НЕБОЛЬШОЙ ЕМКОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОТ 80 ДО 100 МЛ). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (СУХОСТЬ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, ЗАТРУДНЕНИЕ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И ДРУГИЕ) ВОЗНИКАЛИ РЕДКО. ИХ УДАЁТСЯ ИЗБЕЖАТЬ ПРИ ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПОДБОРЕ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ, ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ, ОКСИБУТИНИН, ДЕТИ.

Контактная информация:

Казанская Ирина Валерьевна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник центра урологии
Московского НИИ педиатрии и детской
хирургии Минздрава РФ
Адрес: 123317, Москва,
Шмитовский пр-д, 29, корп. 5,
тел. (495) 256-24-37
Статья поступила 05.12. 2005г.,
принята к печати 16.03. 2006 г.

Различные расстройства мочеиспускания — одна из наиболее частых жалоб у детей всех возрастов. Иногда уже начиная с первого года жизни ребёнка родители указывают на очень частые, редкие мочеиспускания, или мочеиспускания в два приёма. В дальнейшем по мере роста у значительной части этих детей к 4–5 годам сохраняется нарушение ритма мочеиспусканий: у 10–15% присутствует ночной энурез, дневное недержание мочи, снижение позыва на мочеиспускание, императивные позывы, частые мочеиспускания с малым объёмом выделяемой мочи. При этом общеклиническое обследование не выявляет каких-либо изменений в мочевом осадке и формуле крови. Более того, известно, что как минимум у 1–2% взрослых перечисленные нарушения мочеиспускания сохраняются и с трудом поддаются лекарственной терапии.

В последние годы наиболее пристальное внимание среди всех нарушений мочеиспускания педиатры уделяют ночному энурезу. Многочисленные исследования по этиологии и патогенезу этого страдания позволили разработать схемы лечения, которые показали свою эффективность у 70–80% детей, особенно при моносимптомном первичном ночном энурезе. В то же время первичный моносимптомный ночной энурез у детей наблюдают относительно редко. В большин-

I.V. Kazanskaya¹, E.L. Vishnevsky¹, R.O. Ignatiev², N.B. Gusieva²¹ Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery² The J.N. Speransky Pediatric Hospital № 9, «Urination Pathology» Center

M-cholinolytics in rehabilitation of children with voiding dysfunction and urinary bladder hyperactivity

VOIDING DYSFUNCTION IS A COMMON PROBLEM IN PEDIATRICS. HYPERACTIVE URINARY BLADDER IS THE MOST FREQUENT CAUSE OF VOIDING DYSFUNCTION. M-CHOLINOLYTIC DRUGS ARE THE FIRST CHOICE TREATMENT FOR URINARY BLADDER HYPERACTIVITY. THE «URINATION PATHOLOGY» CENTER HAS INVESTIGATED THE EFFICACY OF AN M-CHOLINOLYTIC, OXYBUTYNIN. THE STUDY INCLUDED 25 CHILDREN (AGED 6–14) WITH DIFFERENT CAUSES OF VOIDING DYSFUNCTION AND BLADDER HYPERACTIVITY. OXYBUTYNIN WAS ADMINISTERED WITH A DOSAGE OF 5 MG TWICE A DAY, THE FOLLOW-UP PERIOD WAS 8 WEEKS. THE CONTROL EVALUATION OF URODYNAMICS (VOIDING RHYTHM, UROFLOWMETRY, RESIDUAL URINE VOLUME) WAS PERFORMED AT 4–8 WEEKS. SYMPTOMS OF BLADDER HYPERACTIVITY HAVE BEEN ELIMINATED IN 50% OF PATIENTS, THE BLADDER CAPACITY HAS INCREASED IN 70% OF CASES, THE FREQUENCY OF NIGHT AND DAY INCONTINENCE HAS DIMINISHED. THE REPORT DEMONSTRATES THAT OXYBUTYNIN HAS BEEN MOST EFFECTIVE IN PATIENTS WITH URINARY BLADDER VOLUME BETWEEN 80 AND 100 ML. THE SIDE EFFECTS, AS DRYNESS OF MUCOUS MEMBRANES AND VOIDING DIFFICULTIES, HAVE BEEN RARELY OBSERVED. THESE SIDE EFFECTS COULD BE AVOIDED BY INDIVIDUAL DOSE TITRATION.

KEY WORDS: VOIDING DYSFUNCTION, URINARY BLADDER HYPERACTIVITY, OXYBUTYNIN, CHILDREN.

стве случаев он сочетается с расстройствами мочеиспускания в течение дня в виде дневного неудержания мочи, частых мочеиспусканий малыми порциями, императивных позывов. Перечисленные клинические проявления расстройств мочеиспускания в настоящее время объединены понятием «гиперактивный мочевого пузыря» (ГАМП). Этиология и патогенез ГАМП до конца не ясны, исследования в этом направлении как у детей, так и у взрослых продолжаются.

Функциональная особенность нижних мочевых путей у больных с ГАМП заключается в нестабильности детрузора мочевого пузыря. Клинически ГАМП проявляется полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания. Полный синдром включает следующие симптомы: поллакиурию, императивные позывы, императивное недержание мочи и энурез. Следует отметить, что синдром императивного мочеиспускания наблюдают как у детей с ГАМП, так и при первичном ночном энурезе и пороках развития почек и мочевых путей.

Лечение ГАМП преимущественно направлено на угнетение гиперактивных сокращений детрузора в фазу накопления мочи, что соответственно позволяет увеличить резервуарную функцию мочевого пузыря. Для этих целей предлагают целый ряд лекарственных препаратов: оксибутирин, толтеродин, кальциевую соль гамма-оксимасляной кислоты, гопантевую кислоту, гамма-амино бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, пирацетам, α_1 -адреноблокаторы, которые обладают разнонаправленным действием. Протокола ведения детей с этой патологией пока не существует.

Среди перечисленных препаратов наибольшее распространение в урологической практике получил оксибутирин (Дриптан), который обладает как М-холинолитическим эффектом, так и непосредственным расслабляющим влиянием на детрузор мочевого пузыря. Данный препарат обладает сходной фармакокинетикой как у детей, так и взрослых [1].

М-холинолитики (атропин, препараты белладонны и др.) для лечения расстройств мочеиспускания применяют давно. Оксибутирин — М-холинолитик второго поколения — синтезировали в начале 60-х годов XX века. В настоящее время оксибутирин считают «золотым стандартом» лекарственной терапии ГАМП в любом возрасте. Было доказано, что Дриптан эффективен при ургентном недержании мочи и при ГАМП [2], в то же время применение препарата в виде монотерапии у детей с моносимптомным ночным энурезом не выявило положительных результатов лечения [4]. Важно, что Дриптан на сегодняшний момент является единственным антихолинергическим препаратом для лечения ГАМП, разрешённым к применению у детей с 5 лет.

Данная работа посвящена применению оксибутина в группе больных с ГАМП, диагноз у которых был подтверждён при клиническом и уродинамическом исследовании.

Обследовано и проведено лечение 25 больных (15 мальчиков и 10 девочек) в возрасте 6–14 лет с ГАМП. В исследование не включались больные с инфекцией мочевых путей, пиелонефритом, аномалиями развития мочевой системы, наличием большого объёма остаточной мочи.

Обследование больных включало клинический анализ мочеиспускания, регистрацию ритма мочеиспускания (дневник) в течение 2–3 дней в домашних условиях, рентгенографию крестцово-копчикового отдела позвоночника (для выявления костных маркёров миелодисплазии), лабораторные исследования мочи (общий и микробиологический анализы) и крови (общий анализ), ультразвуковое исследование почек и мочевых путей до и после мочеиспускания,

ультразвуковое определение объёма остаточной мочи, ретроградную цистометрию, урофлоуметрию.

Оценку мочеиспускания проводили по ранее разработанной таблице Е.Л. Вишневого [3]. Результатам регистрации ритма мочеиспусканий принадлежит наиболее важная роль в неинвазивной оценке функций мочевого пузыря. С их помощью объективно определяют два важных для верификации ГАМП клинических признака — количество мочеиспусканий в сутки и эффективный объём мочевого пузыря.

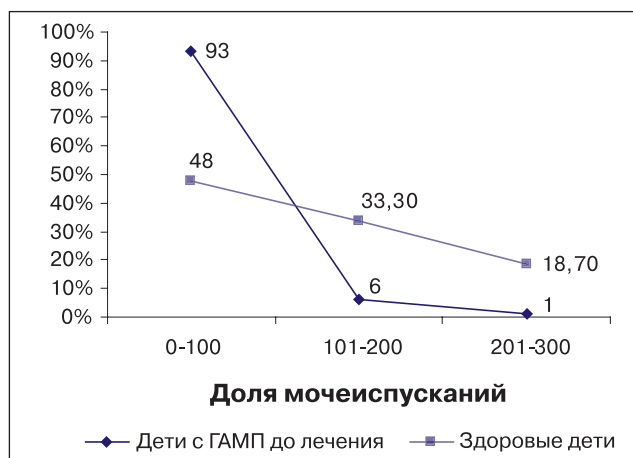
Всем детям назначали оксибутирин перорально по 5 мг 2 раза в день. Контрольное обследование проводили через 4 и 8 нед от начала лечения.

При анализе результатов лечения определяли «объёмный профиль» мочеиспускания — удельный вес эффективных объёмов мочевого пузыря в процентах относительно фиксированных его диапазонов: 0–100, 101–200 и 201–300 мл. Результаты до и после лечения контролировали построением графиков. Статистическую обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Проведённое клиническое и специальное урологическое обследование выявило наличие у всех детей императивных позывов, недержания мочи днём, а у 21 присутствовал ночной энурез с частотой 1–3 эпизода непроизвольного мочеиспускания в течение ночи. Частота мочеиспусканий у наблюдавшихся детей значительно превышала нормативные показатели и составляла $14 \pm 2,9$ раз в сутки ($14,8 \pm 2,9$). Кроме того, выявлено нарушение резервуарной функции мочевого пузыря: при нормальном диурезе эффективный объём мочевого пузыря был снижен до $54,1 \pm 3,8$ мл.

Дефект первой фазы микционного цикла (фазы накопления) сказывался на состоянии общей структуры мочеиспускания. Вследствие уменьшения способности мочевого пузыря к накоплению мочи, его «объёмный профиль» при ГАМП был смещён (по отношению к норме) влево и вверх (рис. 1). Мочеиспускание эффективным объёмом до 100 мл у детей с ГАМП наблюдали в 2 раза чаще, чем у здоровых детей.

Рис. «Объёмный профиль» мочеиспускания у группы здоровых детей и детей с ГАМП до лечения



Исследование уродинамики нижних мочевых путей с помощью урофлоуметрии и ретроградной цистометрии подтвердили гиперактивное состояние детрузора, его непроизвольные сокращения с амплитудой более 5 см вод. ст. и «стремительное мочеиспускание» у 73% детей.

Таким образом, клиническая картина ГАМП у детей характеризовалась расстройствами мочеиспускания в виде поллакиурии, уменьшения резервуарной функции мочевого пузыря, императивного недержания мочи, ночного

го энуреза. При уродинамических исследованиях выявили неконтролируемую активность детрузора в фазу накопления.

Анализ результатов лечения оксибутинином показал значительное улучшение как функционального состояния детрузора, так и положительную динамику расстройств мочеиспускания.

Количество мочеиспусканий уменьшилось на 61,5% (с 14,8 до 5,7 раз в сут), что было связано с улучшением резервуарной функции мочевого пузыря на 91,2%. Кроме того, блокада М-холинорецепторов мочевого пузыря оксибутинином сопровождалась значительными изменениями структуры «объёмного профиля» мочеиспускания. В диапазонах объёмов 0–100, 101–200 и 201–300 мл удельный вес мочеиспусканий изменился в положительную сторону (соответственно в 1,5, 6 и 4 раза). По результатам ретроградной цистометрии отмечено статистически значимое уменьшение гиперактивного состояния детрузора.

Через 4 нед лечения в 70% случаев увеличивался объём мочевого пузыря, уменьшалась частота энуреза и дневного недержания мочи. Полное выздоровление наблюдали у 50% детей. У остальных детей лечение оксибутинином было продолжено до 8 нед. Было отмечено, что длительность терапии не повлияла на результаты лечения.

При лечении расстройств мочеиспускания любыми М-холинолитиками всегда встаёт вопрос о возможных побочных эффектах и их предупреждении. В нашем исследовании первоначально побочные эффекты возникли у 9 (38%) детей и проявлялись раздражительностью, гиперемией кожных покровов, сухостью слизистых оболочек,

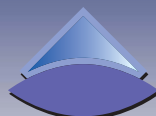
затруднённым мочеиспусканием, запорами, усилением клинических проявлений ГАМП. С целью купирования указанных реакций в 5 случаях дозу оксибутинина уменьшили в 2 раза (до 5 мг/сут), что устранило нежелательные симптомы у двух детей, а у остальных уменьшило их выраженность.

Эффективность оксибутинина по данным различных авторов варьирует. У детей препарат применяли как при ночном энурезе, так и при ГАМП. По данным Kosar et al. [5], наблюдавших 36 детей с ночным энурезом и ГАМП, подтверждённым цистометрически, положительный эффект при применении оксибутинина отмечался в 88% случаев. При контролируемом исследовании у 30 детей с ГАМП [6] улучшение в клинической картине (увеличение объёма мочевого пузыря) наблюдали у 77% больных. Обсуждается выбор оптимальных доз оксибутинина для лечения детей с расстройствами мочеиспускания, при этом предлагают начинать титрование дозы через 1 мес после начала лечения, а в случаях малой эффективности увеличивать дозу до 20 мг/сут. При этом положительных результатов лечения удаётся достичь у 100% детей.

В нашей работе получены принципиально сравнимые с данными литературы результаты лечения ГАМП у детей. Мы полагаем, что повышение эффективности лечения детей с данной патологией связано с пониманием механизмов формирования дисфункциональных расстройств детрузора мочевого пузыря, индивидуальным отбором пациентов для терапии М-холинолитиками. В случаях, когда в формировании ГАМП основную роль играет повышенная чувствительность детрузора к медиатору па-

ДРИПТАН

ОКСИБУТИНИН



Регулятор ритма мочеиспускания
у взрослых и детей старше 5 лет



SOLVAY
PHARMA

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.solvay-pharma.ru

расимпатической системы — ацетилхолину, её уменьшение достигается применением М-холинолитиков, в частности оксибутинина. Положительных результатов чаще достигают при небольших объёмах мочевого пузыря в сочетании с дневным неудержанием мочи. Важно отметить, что для достижения хорошего терапевтического эффекта и приемлемого уровня побочных эффектов у больных с ГАМП требуется индивидуальный подбор дозы препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров С.Б., Лоран О.Б., Куренков А.А. Оценка и лечение недержания мочи: адаптированные рекомендации европейской ассоциации урологов. Методические рекомендации. — М., 2004.
2. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский Л.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М., 2001. — 95 с.
3. Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Игнатьев Р.О., Гусева Н.Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. — 2005. — № 4–5. — С. 32–35.
4. Neveus T., Zachgen G., Stenberg A., Norgaard J.P. Anticholinergic treatment for nocturnal enuresis: current understanding and future expectations // Dialogues in pediatric urology. — 2005. — V. 26, № 6. — P. 9–11.
5. Kosar A., Azikan N., Dincel C. Effectiveness of oxibutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna // Scan. urol. nefrol. — 1999. — V. 33. — P. 115–118.
6. Thompson I.M., Zauvetz R. Oxybutinin in bladder spasm, neurogenic bladder, and enuresis // Urology. — 1976. — V. 8, № 5. — P. 452–454.

Основные даты истории отечественной педиатрии*



Г.Н. Сперанский

- 1900 г.**
Создание Научного общества детских врачей в Киеве (И.В. Троицкий)
- 1900 г.**
Организация кафедры детских болезней в Женском медицинском институте (Д.А. Соколов)
- 1901 г.**
Открытие в Петербурге городского приюта для недоношенных детей
- 1901 г.**
Открытие учреждений «Капля молока» в Петербурге (В.О. Губерт) и в Одессе (А.О. Гершензон)
- 1904 г.**
Организация Союза борьбы с детской смертностью
- 1904 г.**
Открытие самой крупной больницы в России — городской детской больницы на Выборгской стороне в Санкт-Петербурге
- 1904 г.**
Организация кафедры детских болезней в Новороссийском университете (В.Ф. Якубович)

- 1906 г.**
«Особенности детского возраста» Н.П. Гундобина
- 1907 г.**
«Воспитание и лечение ребёнка до 7-летнего возраста» Н.П. Гундобина
- 1907 г.**
«Питание и вскармливание детей с современной точки зрения» М.Я. Брейтмана
- 1908 г.**
Открытие первой консультации для грудных детей в Москве (Г.Н. Сперанский)
- 1909 г.**
Организация Московского общества борьбы с детской смертностью
- 1910 г.**
«Курс детских болезней» В.П. Жуковского
- 1909 г.**
Создание совершенного изолятора по проекту Д.А. Соколова и военного инженера Э.Ф. Мельцера (бокс Соколова-Мельцера)
- 1909 г.**
Организация Казанского общества борьбы с детской смертностью (В.К. Меньшиков)
- 1910 г.**
«Лекции по физиологии питания первого детства» В.Е. Чернова
- 1910 г.**
Открытие лечебницы для детей грудного возраста в Москве (Г.Н. Сперанский)
- 1911 г.**
Открытие в Москве детского санатория для детей больных туберкулёзом лёгких на средства Российского отделения Лиги по борьбе с туберкулёзом
- 1911–1914 гг.**
Издание в Петербурге журнала «Педиатрия» — под редакцией Д.А. Соколова
- 1912 г.**
«Гигиена детского возраста» И.В. Троицкого

- 1912 г.**
«Семейное воспитание ребёнка и его значение» П.Ф. Лесгафта
- 1912 г.**
«О кормлении здорового и больного ребёнка» А.Н. Шкарина
- 1912 г.**
Организация Научного Общества детских врачей в Харькове (И.В. Троицкий)
- 1912 г.**
Закон о страховании рабочих, по которому к страхованию от болезни было отнесено и материнство
- 1912 г.**
Первый Всероссийский съезд детских врачей в Санкт-Петербурге
- 1912 г.**
Организация кафедры детских болезней в Саратовском университете (И.Н. Быстренин)
- 1912 г.**
Осуществление впервые связи между детской консультацией и родильным домом (Петербург, З.О. Мичник)
- 1913 г.**
Организация Всероссийского попечительства по охране материнства и младенчества
- 1914 г.**
Организация кафедры детских болезней в Психоневрологическом институте в Петербурге (Э.Э. Гартъе)
- 1915 г.**
Введение санитарно-просветительного патронажа грудных детей в России (Петербург, З.О. Мичник)
- 1916 г.**
«Конституциональные аномалии у детей и их клиническое значение» А.Н. Шкарина

- 1916–1918 гг.**
Издание в Петербурге журнала «Охрана материнства и младенчества»

* Составитель Г.Л. Микиртичан.