Сравнительная эффективность двух форм минирина у детей с первичным ночным энурезом

В.В. Длин, Е.Г. Агапов, С.Л. Морозов

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Comparative efficacy of two Minirin formulations in children with primary nocturnal enuresis

V.V. Dlin, E.G. Agapov, S.L. Morozov

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Рассмотрены вопросы классификации и лечения первичного ночного энуреза. Представлены сравнительные результаты исследования эффективности пероральной формы минирина и минирина, таблетки подъязычные» для лечения первичного ночного энуреза у 45 детей в возрасте от 6 до 16 лет. У всех пациентов на фоне терапии препаратом минирин, таблетки подъязычные» достигнуто полное прекращение энуреза или снижение его частоты более чем на 50%. В отличие от этого на фоне терапии препаратом минирин аналогичные результаты получены у $^{2}/_{3}$ детей. Побочных эффектов, характерных для десмопрессина, ни у одного из пациентов, получавших минирин, и минирин таблетки подъязычные, не зарегистрировано.

Ключевые слова: дети, энурез, причины, диагностика, лечение, минирин, минирин, таблетки подъязычные.

The paper considers the classification and treatment of primary nocturnal enuresis. It presents the comparative results of a trial of the efficacy of Minirin and sublingual Minirin tablets for the treatment of primary nocturnal enuresis in 45 children aged 6—16 years. In all the patients receiving sublingual Minirin tablets, enuresis was completely eliminated or its rate was reduced by more than 50%. Unlike this, Minirin therapy showed the similar results in two thirds of children. No side effects typical of Desmopressin were registered in any of the patients receiving Minirin and sublingual Minirin tablets.

Key words: children, enuresis, causes, diagnosis, treatment, Minirin, sublingual Minirin tablets.

Актуальность проблемы нарушений мочеиспускания и энуреза обусловлена высокой распространенностью этого заболевания в детском возрасте и социально-гигиеническими аспектами. Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (1995) энурез неорганической природы отнесен к категории психических и поведенческих расстройств и определяется как стойкое непроизвольное мочеиспускание днем и/или ночью, не соответствующее психологическому возрасту ребенка [1].

По определению Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III — DSM-III-R), о ночном энурезе можно говорить в том случае, если ребенок 5–6 лет мочится в постель как минимум дважды в месяц, а старше 7-летнего возраста — как минимум 1 раз в месяц [2].

Распространенность энуреза у детей в возрасте от 4 до 15 лет, по данным разных авторов, колеблется от 2,3 до 30%. В возрасте 5 лет ночной энурез наблюдается у 15–20%, в раннем школьном возрасте — у 7–12% детей. У 18-летних и взрослых частота ночного энуреза составляет 1–1,5%. Около 15–17% детей выздоравливают к подростковому периоду, что свидетельствует о высокой частоте спонтанных ремиссий. В то же время постоянный энурез сохраняется у пациентов старшего возраста в 50% случаев (у пациентов младшего возраста в 80% случаев), что указывает на склонность заболевания к рецидивированию. У мальчиков ночной энурез наблюдается в 1,5–2 раза чаще, чем у девочек [3—7].

Нижняя возрастная граница, позволяющая поставить этот диагноз, не определена. Однако принято считать, что данная проблема приобретает клиническое значение примерно с 5 лет [3, 8—10].

В зависимости от времени появления выделяют первичный и вторичный энурез.

При первичном энурезе пациент первых лет жизни не имеет длительных (3–6 мес) периодов, когда бы он просыпался сухим, т.е. энурез наблюдается с рождения. При этом отсутствуют симптомы органического или психоэмоционального характера. В большинстве случаев первичный энурез наблюдается только ночью [2, 3, 11].

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 5:125–130

Адрес для корреспонденции: Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Агапов Евгений Геннадиевич — к.м.н., ст.н.с. того же отделения
Морозов Сергей Леонидович — асп. того же отделения

О вторичном энурезе говорят, если после периода успешного контроля мочеиспускания продолжительностью минимум 6–12 мес ребенок снова мочится в постель. Эпизоды энуреза могут наблюдаться независимо от сна. При вторичном энурезе отмечается связь с различными урологическими, неврологическими, психическими или эндокринными заболеваниями [7, 12, 13].

Кроме того, выделяют моносимптомный ночной энурез, который определяется как недержание мочи исключительно в ночное время (при отсутствии его днем) с нарушением частоты и характера мочеиспусканий [3, 7, 14]. Пациенты с моносимптомным энурезом в свою очередь дифференцируются в зависимости от следующих групп признаков: с ночной полиурией или без таковой; по присутствию или отсутствию реакции на терапию десмопрессином; по наличию или отсутствию нарушений пробуждения [7].

В популяции более широко распространен первичный энурез. Среди детей младшего возраста он наблюдается в 80–90% случаев [3, 10]. Однако с возрастом увеличивается доля вторичного энуреза, которая к 12 годам жизни составляет 50% [6, 9]. При ночном энурезе непроизвольное мочеиспускание происходит только ночью (85% случаев), дневной встречается значительно реже (5%). Примерно у 10% детей имеется смешанный тип энуреза (ночной и дневной) [7, 15]. Установлено, что если оба родителя страдали энурезом, вероятность энуреза у ребёнка достигает 77%; если страдал один из родителей, — 43%, но даже при отсутствии наследственной отягощенности вероятность энуреза составляет 15% [3, 5–7, 10].

Энурез расценивается как неосложненный, если у больного не обнаруживается отклонений при объективном исследовании и в анализах мочи. Если у пациента с энурезом выявляются инфекция мочевой системы, неврологические расстройства (минимальная мозговая дисфункция, миелодисплазия) или анатомо-функциональные изменения со стороны мочевыводящих путей, энурез считается осложненным [3, 7, 10, 15]. Существует точка зрения, которую мы разделяем, что перечисленные заболевания и состояния не осложняют энурез, а в ряде случаев являются патофизиологической основой его возникновения [7].

Согласно современным представлениям, энурез может быть обусловлен следующими причинами [3, 5–7, 10, 15]:

- задержкой созревания нервной системы;
- урологической патологией и инфекцией мочевыводящих путей;
- нарушениями реакции активации во время сна;
- нарушением ритма секреции антидиуретического гормона;
- неблагоприятной наследственностью;
- действием психологических факторов и стресса.

В качестве одного из основных механизмов патогенеза первичного ночного энуреза в последние годы рассматриваются нарушения ритма секреции антидиуретического гормона нейрогипофиза. Доказано, что у человека в норме преобладает дневной ритм выделения мочи, демонстрирующий обратную связь с ее осмолярностью. В ночные часы секреция эндогенного вазопрессина увеличивается и соответственно повышается осмолярность мочи. Нарушение циркадного ритма секреции вазопрессина (рис. 1) и увеличение его выброса в ночные часы приводят к полиурии с образованием большого количества неконцентрированной мочи (рис. 2), что в свою очередь ведет к переполнению мочевого пузыря и непроизвольному мочеиспусканию, причем число подобных случаев среди пациентов с ночным энурезом достигает 25–100% [5, 16–18]. Поскольку показатели секреции вазопрессина у детей меняются с возрастом и достигают значений, близких к таковым у взрослых, примерно к 12 годам, можно предположить, что нарушения циркадного ритма секреции вазопрессина у детей с ночным энурезом являются отражением скорее задержки темпов созревания ЦНС, нежели патофизиологического процесса [18, 19].

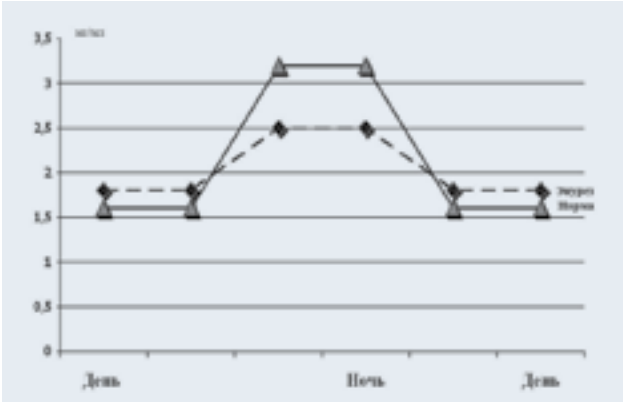

Рис. 1. **Циркадный ритм секреции антидиуретического гормона.**

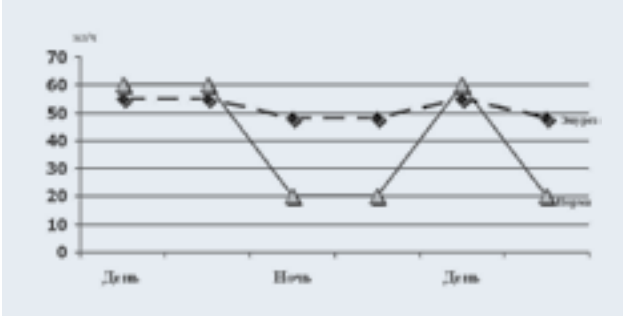

Рис. 2. **Циркадный ритм диуреза.**

Основными симптомами ночного дефицита антидиуретического гормона являются:

- никтурия у ребенка;
- вечерняя полидипсия;
- снижение осмотического концентрирования мочи ночью;

- наличие энуреза у родственников в детстве.

Для лечения энуреза применяются различные препараты. Последнее время наиболее эффективным средством для лечения первичного ночного энуреза считается десмопрессин (минирин, производства компании «Ферринг АБ», Швеция) — синтетический аналог природного гормона — аргинин-вазопрессина (антидиуретический гормон) [3, 17, 20—23]. Вазопрессин синтезируется в гипоталамусе, а затем аккумулируется в задней доле гипофиза. Его действие реализуется с помощью специфических V_1- и V_2-рецепторов, первые из которых располагаются в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, сосудов кишечника, а также матки, а вторые локализуются в почках — в толстой части восходящей петли Генле и в собирательных канальцах. При стимуляции V_1-рецепторов отмечается эффект вазоконстрикции, усиление перистальтики кишечника и сокращение матки. Десмопрессин (минирин), избирательно воздействуя на V_2-рецепторы почки, снижает интенсивность образования мочи в ночное время [3, 7, 10–12, 24]. Десмопрессин в отличие от вазопрессина дает повышенный антидиуретический эффект, при этом не влияя на сосудистый тонус и артериальное давление и на образование в организме пациента собственного вазопрессина [3, 5, 7, 10, 11].

Целью исследования было оценить сравнительную эффективность лечения детей с первичным ночным энурезом препаратами минирин и минирин, таблетки подъязычные.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Препарат минирин, таблетки подъязычные является новой формой десмопрессина с более высокой биодоступностью. Поэтому для достижения эффекта, аналогичного эффекту препарата минирин, необходима меньшая дозировка. Препарат минирин, таблетки подъязычные выпускается в быстрорастворимых таблетках и в дозировке, меньшей, чем препарат минирин:

Минирин	Минирин, таблетки подъязычные
100 мкг	60 мкг
200 мкг	120 мкг
400 мкг	240 мкг

Препарат минирин («Ферринг АБ», Швеция) был назначен 25 детям (19 мальчиков, 6 девочек) в возрасте от 6 до 16 лет, страдающим первичным ночным энурезом. Минирин назначался в соответствии с рекомендациями производителя сроком на 12 нед в начальной дозе 0,2 мг 1 раз в день (на ночь, натощак). В случае недостаточного эффекта доза повышалась до максимальной — 0,4 мг (с увеличением дозы на 0,1 мг 1 раз в 5–6 дней).

Лечение препаратом минирин, таблетки подъязычные («Ферринг АБ», Швеция) было проведено 20 детям (15 мальчиков, 5 девочек) в возрасте от 6 до 16 лет с первичным ночным энурезом. Минирин таблетки подъязычные назначался в соответствии с рекомендациями производителя сроком на 12 нед в начальной дозе 0,12 мг 1 раз в день (на ночь, натощак). В случае недостаточного эффекта доза увеличивалась до 0,24 мг.

Строго фиксировались побочные действия обоих препаратов, к которым относятся:

- головная боль;
- абдоминальные спазмы;
- диспепсические симптомы;
- затруднения при мочеиспускании;
- повышенная потливость.

Наиболее серьезным нежелательным действием при лечении препаратами десмопрессина может быть задержка воды, вплоть до отравления водой с психической и неврологической симптоматикой. Это возможно только при очень большой передозировке. Для снижения опасности водной интоксикации и гипонатриемии больным ограничивался прием жидкости после обеда до 300–400 мл. Исключался приём других лекарственных и фитопрепаратов.

До начала терапии дети проходили следующее обследование:

1) общий анализ мочи;

2) клинический анализ крови;

3) биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевина, билирубин, трансаминазы, глюкоза, электролиты — натрий, калий, кальций);

4) проба Зимницкого;

5) биохимический анализ мочи (титрационная кислотность, экскреция аммиака, оксалатов, уратов, креатинина, натрия, калия, кальция, фосфора), определялась скорость клубочковой фильтрации;

6) исследование осмолярности мочи в дневной и ночной порции (с 08.00 до 20.00 ч и с 20.00 до 08.00 ч);

7) ритм спонтанных мочеиспусканий, цистотонометрия;

8) электроэнцефалография;

9) ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря;

10) консультация невропатолога;

11) консультации ЛОР-врача, аллерголога, гастроэнтеролога — по показаниям.

Эпизоды ночного энуреза фиксировались в специальном «Дневнике — календаре».

Контрольное обследование проводилось через 14, 45 и 90 дней после начала лечения и включало оценку количества «мокрых» ночей и лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение осмолярности мочи.

Результаты лечения оценивались как процент снижения «мокрых» ночей за неделю по сравнению

с их количеством за неделю до начала лечения по следующим критериям:

- полная ремиссия — отсутствие ночного энуреза;
- существенное улучшение — уменьшение числа эпизодов ночного энуреза более чем на 50%;
- частичный эффект — уменьшение числа эпизодов ночного энуреза на 25 — 50%;
- нет эффекта — уменьшение числа эпизодов ночного энуреза менее чем на 25%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное клинико-лабораторное исследование позволило исключить у всех детей обеих групп воспалительные заболевания и пороки развития органов мочеполовой системы, эпилепсию. Сравнительная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно, изучаемые группы достоверно не различались по основным симптомам первичного ночного энуреза: у большинства наблюдалась наследственная предрасположенность, у всех детей отмечалась вечерняя полидипсия, которая сочеталась со снижением осмолярности мочи в ночное время и ночной полиурией.

При сравнении результатов эффективности лечения препаратами минирин и минирин, таблетки подъязычные были получены следующие данные. Эффективность 3-месячного курса препарата минирин составила 88%: полная ремиссия первичного ночного энуреза — у 10 (40%) детей, существенное улучшение — у 7 (28%), частичный эффект — у 5 (20%). Отсутствие эффекта — у 3 (12%) пациентов. В группе детей, получавших минирин, таблетки подъязычные, 3-месячный курс лечения оказался более эффективным — у 18 из 20 детей наблюдалась полная ремиссия, а у 2 — существенное улучшение. Следует отметить, что у всех детей, получавших минирин, таблетки подъязычные, и у большинства пациентов, получавших минирин, была купирована вечерняя полидипсия, ночная полиурия, осмолярность мочи в ночное время превысила дневную (табл. 2).

Увеличение дозировки минирина до максимальной потребовалось 9 (36%) детям старше 11 лет, тогда как в группе детей, получавших минирин, таблетки подъязычные, увеличение дозировки до 0,24 мг было осуществлено в 3 (15%) случаях у мальчиков старше 14 лет.

В нашем исследовании побочных эффектов, характерных для препаратов десмопрессина, у детей обеих групп не было зарегистрировано. Кожные аллергические проявления отмечались у 1 ребенка, страдавшего атопическим дерматитом и получавшего минирин, однако выраженного обострения заболевания, потребовавшего отмены препарата, не наблюдалось. Еще у 2 пациентов данной группы с хроническим гастродуоденитом отмечались периодические боли в животе; связь с приемом препарата минирин недостоверна, так как подобная симптоматика наблюдалась и до его назначения. Переносимость минирина у 22 (88%) пациентов была хорошей, а в 3 (12%) случаях расценена как удовлетворительная, ввиду представленных выше возможных неблагоприятных эффектов. В отличие от этого каких-либо побочных эффектов в группе детей, получавших минирин, таблетки подъязычные», не было зарегистрировано.

ВЫВОДЫ

1. При моносимптомном энурезе препаратом выбора является препарат минирин, таблетки подъязычные, который при более низких эффективных дозах обеспечивает наилучшие клинические результаты.

Таблица 1. **Клиническая характеристика групп детей до начала терапии препаратами минирин и минирин, таблетки подъязычны»**

Симптом	Группа минирин (n=25)	Группа минирин, таблетки подъязычные (n=20)
Снижение осмолярности мочи в ночное время	23	20
Наследственная отягощенность по энурезу	23	18
Ночная полиурия (никтурия)	20	20
Вечерняя полидипсия	25	20

Таблица 2. **Клиническая характеристика групп детей после 3-месячного курса терапии препаратами минирин и минирин, таблетки подъязычные**

Симптом	Группа минирин (n=25)	Группа минирин таблетки подъязычные (n=20)
Низкая осмолярность мочи в ночное время	1 (4%)	0
Вечерняя полидипсия	1 (4%)	0
Ночная полиурия (никтурия)	2 (8%)	0

2. Непосредственный положительный эффект от терапии (полная ремиссия и существенное улучшение) препаратом минирин, таблетки подъязычные достигнут у всех детей (при использовании препарата минирин — у $^2/_3$ детей) и при этом в 2 раза реже возникала необходимость повышения исходных доз.

3. Обе фармакологические формы минирина безопасны и в использованных дозах не вызывают развития побочных эффектов, характерных для десмопрессина. Поэтому, учитывая высокую эффективность препаратов у детей с первичным ночным энурезом, целесообразно их использование в тех случаях, когда есть необходимость быстро купировать симптомы энуреза (например, если ребенок едет в лагерь, в отпуск с родителями или остается ночевать в гостях). Для лечения первичного ночного энуреза у детей, независимо от возраста, целесообразно использовать препарат минирин, таблетки подъязычные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). М 1995; 1.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington DC: AP 1980.
3. *Friman P.C., Warzak W.J.* Nocturnal enuresis: a prevalent, persistent, yet curable parasomnia. Paediatrician 1990; 17: 38—45.
4. *Delvin J.B.* Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. Irish Med J 1991; 84: 118—120.
5. Папаян А.В. Энурез у детей. Ст-Петербург 1996; 77.
6. *Jarvelin M.R.* Developmental history and neurological findings in enuretic children. Dev Med Child Neurol 1989; 31: 728—736.
7. *Казанская И.В., Отпущенкова Т.В.* Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение. Вопр соврем педиат 2003; 2: 6: 58—66.
8. *Hirasing R.A., Bolk-Bennink L.F.* Рус мед журн 1995; 3: 1254—1261.
9. *Rushton H.G.* Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation and currently available treatment option. J Pediat 1989; 114: 691—696.
10. *Forsythe W.L., Redmond A.* Enuresis and spontaneous cure rate: a study of 1129 enuretics. Arch Dis Child 1974; 49: 259—263.
11. Лечение первичного ночного энуреза у детей с позиций доказательной медицины. Методическое пособие для врачей педиатрических специальностей. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М 2002; 27.
12. *Gorodzinsky F.P.* Symptom or disease. Dial Pediat Urol 1992; 15: 3—5.
13. *Ковач Л., Леготска В., Кернова Т. и др.* Первичный ночной энурез: новый взгляд на старую проблему. Вопр соврем педиат 2002; 1: 2: 56—60.
14. *Norgaard J.P., Djurhuus J.C., Watanabe H. et al.* Experience and current status of research into the patophysiology of nocturnal enuresis. J Urol 1997; 79: 825—835.
15. Педиатрия. Руководство для врачей и студентов. Под ред. П. Дворкина. Пер. с англ. М 1996; 67—69.
16. *Watanabe H., Imada N., Kawauchi A. et al.* Physiological background of enuresis type I. A preliminary report. Scand J Urol Nephrol 1996; 31: Suppl 183: 7—10.
17. *Ritting S., Knudsen U.B., Norgaard J.P. et al.* Abnormal diurinal rhythm of plasma vasopressin and urinury output in patients with enuresis. Am J Physiol 1989; 256: 664—671.
18. *Наточин Ю.В., Кузнецова А.А.* Ночной энурез как проявление аутокоидоза. Тер арх 1997; 12: 67—72.
19. *Koff S.A.* Why is Desmopressin sometimes ineffective at curing bedwetting? Scand J Urol Nephrol 1995; 173: 103—108.
20. *Knudsen U.B., Rittig S., Norgaard J.P. et al.* Long-term treatment of nocturnal enuresis with desmopressin: a follow-up study. Urol Res 1991; 19: 237—240.
21. *Norgaard J.P., Rittig S., Djurhuus J.C.* Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. J Paediat 1989; 114: 705—710.
22. *Norgaard J.P., Pedersen E.B., Djurhuus J.C.* Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. J Urol 1985; 134: 1029—1031.
23. *Rew D.A., Rundle J.S.H.* Assessment of the safety of regular DDAVP therapy in primary nocturnal enuresis. Br J Urol 1989; 63: 352—353.
24. *Hollmann E., von Gontard A., Eiberg H. et al.* Molecular genetic, clinical and psychiatric correlations in nocturnal enuresis. Proceedings of the 1-st Congress of the International Children's Continence Society. Paris 1997; 28—29.

Поступила 20.08.12