

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Коллектив авторов, 2006

*О.Б. Кольбе, Н.В. Лабутина, Н.И. Кузнецова, А.Б. Мусеев,
С.А. Петросова, С.А. Багяева, А.Н. Сазонов*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОКСИБУТИНИН У ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Кафедра пропедевтики детских болезней (зав. проф. В.А. Филин) ГОУ ВПО
Российского государственного медицинского университета МЗ и СР РФ,
Измайловская детская городская клиническая больница (главный врач А.П. Жарков), Москва

До настоящего времени проблема расстройств мочеиспускания у детей сохраняет свою высокую актуальность, несмотря на стремительное развитие диагностических и лечебных подходов. Одной из частых причин подобных нарушений являются нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (НДМП).

Клинические проявления НДМП в виде недержания мочи, поллакиурии, ноктурии отрицательно влияют на качество жизни, приводя к социальной дезадаптации пациентов [1, 2].

В детской уронефрологии в настоящее время считается доказанным, что дисфункциональное состояние нижних мочевых путей является основным фактором инфицирования и возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) [3, 4]. Все это диктует необходимость ранней и достоверной диагностики уродинамических нарушений при различной уронефрологической патологии.

Наиболее часто встречаемая в практике клиническая картина НДМП гиперрефлекторного типа определяется симптомами, составляющими синдром императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи) в сочетании с ночным энурезом (НЭ). Однако вариабельность и степень выраженности их настолько велика, что создается ложное впечатление о существовании независимых вариантов расстройств мочеиспускания и форм дисфункций мочевого пузыря (МП).

Международное Общество по удержанию мочи классифицировало гиперактивность МП (ГМП) как понятие, уродинамически определяемое произвольными сокращениями детрузора во время фазы наполнения (амплитуда более 5 см вод. ст.) [5]. Хотя патогенез ГМП до конца не ясен, ведущими причинами его развития являются вегетативная дисфункция и нарушения чувствительности рецепторного аппарата. При этом имеет место и нарушение био-

энергетики детрузора, в частности существенное значение приобретает фактор гипоксии.

Лечение больных ГМП направлено, прежде всего, на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью МП. Основным методом лечения — медикаментозный. Антихолинергические средства (М-холиноблокаторы) являются стандартными препаратами такой терапии.

В настоящее время наиболее широко применяют оксибутинин, толтеродин и троспия хлорид [6—11]. Основным механизмом их действия — прерывание эфферентной нервной импульсации к МП на уровне постганглионарных парасимпатических рецепторов. Многочисленными многоцентровыми исследованиями показана их сопоставимая клиническая эффективность. Из этой группы препаратов оксибутинин — единственный разрешенный в детской практике с 5 лет, поэтому он считается «золотым стандартом» в детской нейроурологии для лечения синдрома императивного мочеиспускания (у нас в стране оксибутинин известен как Дриптан). Препарат имеет выраженное блокирующее действие на М-холинорецепторы, обладает умеренным спазмолитическим эффектом на гладкую мускулатуру нижних мочевых путей и легко переносится больными при индивидуальном подборе дозировки.

С целью повышения эффективности лечения ГМП нам представляется целесообразным проводить урофлоуметрию (УФ) с оксибутинином перед началом терапии. Критерием эффективности в данном случае служат увеличение эффективной емкости МП, нормализация объемной скорости мочеиспускания (коэффициент КХ), при стремительном мочеиспускании — снижение максимальной и/или средней скорости мочеиспускания.

Рядом авторов убедительно доказано существование у некоторых больных атропин-резистентности, снижающей эффективность терапии, а также из-

вестны случаи парадоксального эффекта в ответ на атропинизацию у детей с гиперактивным детрузором. Поэтому применение УФ с оксибутинином позволяет проводить целенаправленный отбор пациентов, отвечающих на лечение М-холиноблокаторами. С другой стороны, отпадает необходимость в проведении инвазивного исследования — фармакоцистометрии с атропином, применявшейся ранее с этой целью.

При отсутствии положительного ответа на оксибутинин по данным УФ и в случае выраженной внутрипузырной гипертензии (при цистометрии регистрируется удельное внутрипузырное давление (УВД) более 20—30 см вод. ст.) не следует окончательно отказываться от лечения оксибутинином при ГМП. Для повышения чувствительности М-холинорецепторов необходимо провести 10—14-дневный курс метаболической и антигипоксической терапии перед назначением оксибутина. Наш многолетний опыт показывает, что при такой тактике ведения при повторной УФ с оксибутинином уродинамические показатели улучшаются и дальнейшее лечение оксибутинином оказывается эффективным.

Патогенетическая обоснованность применения М-холинолитиков, в частности оксибутина, при ГМП ни у кого не вызывает сомнений. Однако, имея возможность проводить неинвазивные исследования для оценки функционального состояния нижних мочевых путей, в т. ч. УФ, практически всем пациентам нефрологического отделения (отделение имеет собственный уродинамический кабинет с 1995 г.), а при выявлении изменений или наличии клиники НДМП — углубленное уродинамическое обследование, мы столкнулись с, казалось бы, парадоксальным явлением. Существует группа детей с гипорефлекторной дисфункцией МП, не отвечающих на традиционно применяемую в таких случаях терапию антихолинэстеразными средствами (в т. ч. прозерин). Как правило, при УФ у них отмечается обструктивный тип мочеиспускания, нормализующийся или улучшающийся после приема оксибутина. Аналогичная уродинамическая картина наблюдалась нами и у некоторых детей с детрузорно-сфинктерной диссинергией, а на цистограммах иногда выявлялась дизэктазия шейки МП. Для объективизации оценки результатов УФ с оксибутинином у таких больных мы провели профилометрию уретры с атропином. У всех детей отмечалось снижение изначально повышенного уретрального сопротивления после введения атропина. Поэтому положительный эффект (уменьшение или исчезновение обструкции при мочеиспускании) у некоторых детей с гипорефлексией МП или детрузорно-сфинктерной диссинергией объяснен нами улучшением раскрытия шейки МП и восстановлением уретральной проходимости, возможно, за счет прямого спазмолитического эффекта оксибутина.

Следует также иметь в виду, что все известные классификации нейрогенного МП имеют больше теоретическое значение и не всегда отражают действительную клиническую картину, помогая лишь опре-

делить вероятную зависимость и направленность денервационных расстройств нижнего отдела мочевого тракта. Однако на форму нарушения МП существенное влияние оказывают и ряд других факторов — состояние тазового и органного кровообращения, биоэнергетики гладкомышечных структур МП, присоединение вторичных осложнений (инфекция, ПМР, камни и др.). Поэтому использование неинвазивной методики — УФ с оксибутинином — позволяет расширить круг пациентов (не только при ГМП), нуждающихся в лечении М-холинолитиками. Дальнейшие перспективы в лечении НДМП у детей, несомненно, связаны с комбинированной терапией М-холинолитиками и α_1 -адреноблокаторами [12, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата оксибутинин и выработка оптимальных схем его применения у детей с различными вариантами НДМП.

Под нашим наблюдением на базе нефрологического отделения ИДГКБ находились 64 ребенка в возрасте от 5 до 15 лет (18 мальчиков и 46 девочек). Средний возраст детей составил 9,6 лет.

Всем детям проводили общепринятое нефрологическое обследование, в т. ч. рентгенологическое. Урологическое обследование включало клиническую оценку функции МП по таблице оценки синдрома императивного мочеиспускания, регистрацию ритма мочеиспускания и определение остаточной мочи ультразвуковым методом.

Таблица оценки синдрома императивного мочеиспускания у детей, предложенная Е.Л. Вишневым, включала степень выраженности в баллах императивного позыва на мочеиспускание, императивного недержания мочи, НЭ, поллакиурии, ноктурии, уменьшение среднего эффективного объема МП, наличие и выраженность лейкоцитурии [14]. Общая сумма баллов таблицы варьирует от 0 до 45. В этом диапазоне выделяют 3 степени тяжести синдрома императивного мочеиспускания — легкую (1—10 баллов), среднюю (11—20 баллов) и тяжелую (более 21 балла).

Исследование функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта проводили на отечественной диагностической уродинамической системе СУРД-01 «Рельеф-М» (УФ, ретроградная цистометрия, профилометрия уретры). Все уродинамические исследования выполняли при отсутствии активности воспалительного процесса в мочевыделительной системе.

У 42 (65,6%) детей течение НДМП осложнялось инфекцией мочевых путей (ИМП). Средняя продолжительность пиелонефрита (ПН) составила 3,9 лет. При этом только у 2 детей клиника НДМП дебютировала одновременно с возникновением ПН и сохранялась после достижения санации мочевых путей более 6—12 месяцев. У остальных детей проявления НДМП отмечались с раннего возраста. У 9 (14%) детей диагностирован ПМР II—III степени. Различные аномалии строения почек отмечались у 45 (70%), обменные нарушения (оксалурия, уратурия) — у 23 (36%) детей. Кроме того, каждый 3-й ребенок имел сочетанные нарушения функции тазовых органов. Помимо НДМП, у 18 (28%) детей были запоры (из

них у 3 — осложнившиеся энкопрезом), у 2 (3%) — энкопрез отмечался при регулярном опорожнении кишечника.

После комплексного уродинамического обследования были верифицированы следующие варианты НДМП: гиперрефлекторный — у 50, гипорефлекторный — у 8, детрузорно-сфинктерная диссинергия — у 6 детей.

Клиническая картина у пациентов с НДМП по гиперрефлекторному типу и с детрузорно-сфинктерной диссинергией отличалась разнообразием, но симптомы были общими, поэтому дети были объединены в одну группу (1-я группа — 56 больных). Отмечались следующие симптомы: поллакиурия у 18 (32,1%), императивные позывы у 10 (17,69%), энурез у 41 (73%), императивное недержание мочи у 34 (61%). Комбинированные расстройства мочеиспускания, когда имелись клинические проявления как ночью, так и днем, отмечены нами у 25 (45%) больных.

При анализе клинической картины с использованием таблицы оценки функции МП у детей первой группы средний балл составил 16,8. При этом умеренные нарушения уродинамики были у 13, средней степени — у 30, а тяжелые — у 13 больных.

2-ю группу составили 8 детей с гипорефлекторной дисфункцией МП. Из них только 3 жаловались на учащенное, затрудненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения МП, у одного был НЭ. 5 из 8 пациентов не предъявляли жалоб. Уродинамическое обследование проводилось для уточнения функционального состояния нижних мочевых путей в связи с наличием ПМР (у одного), рецидивирующей ИМП (у 3), аномалии строения верхних мочевых путей и почек (у 4). При уродинамическом обследовании у детей с гипорефлекторной НДМП отмечалось увеличение эффективной емкости МП, наличие остаточной мочи, обструктивный тип мочеиспускания при УФ, повышение сфинктерного сопротивления при профилометрии уретры. Органическая природа инфравезикальной обструкции у всех детей была исключена. В этой группе преобладали мальчики в возрасте 12—15 лет. По нашему мнению, возможна причинно-следственная связь между возникновением простатита и нарушением эректильной функции у мужчин с наличием функциональной обструкции нижних мочевых путей в детском возрасте. Поэтому, даже при отсутствии клинических проявлений НДМП, мы проводим курсы индивидуально подобранной терапии для восстановления уродинамики.

Всем детям с целью прогнозирования эффективности терапии Дриптаном проводили фармакоурофлоумерию. За 40 мин до исследования давали Дриптан (5 мг), после чего регистрировали мочеиспускания. Детям с гипорефлекторной НДМП проводили две пробы (в разные дни) — УФ с Дриптаном и с прозеринном, так же как и в случае обструктивного мочеиспускания при детрузорно-сфинктерной диссинергии. В исследование вошли дети с положитель-

ДРИПТАН

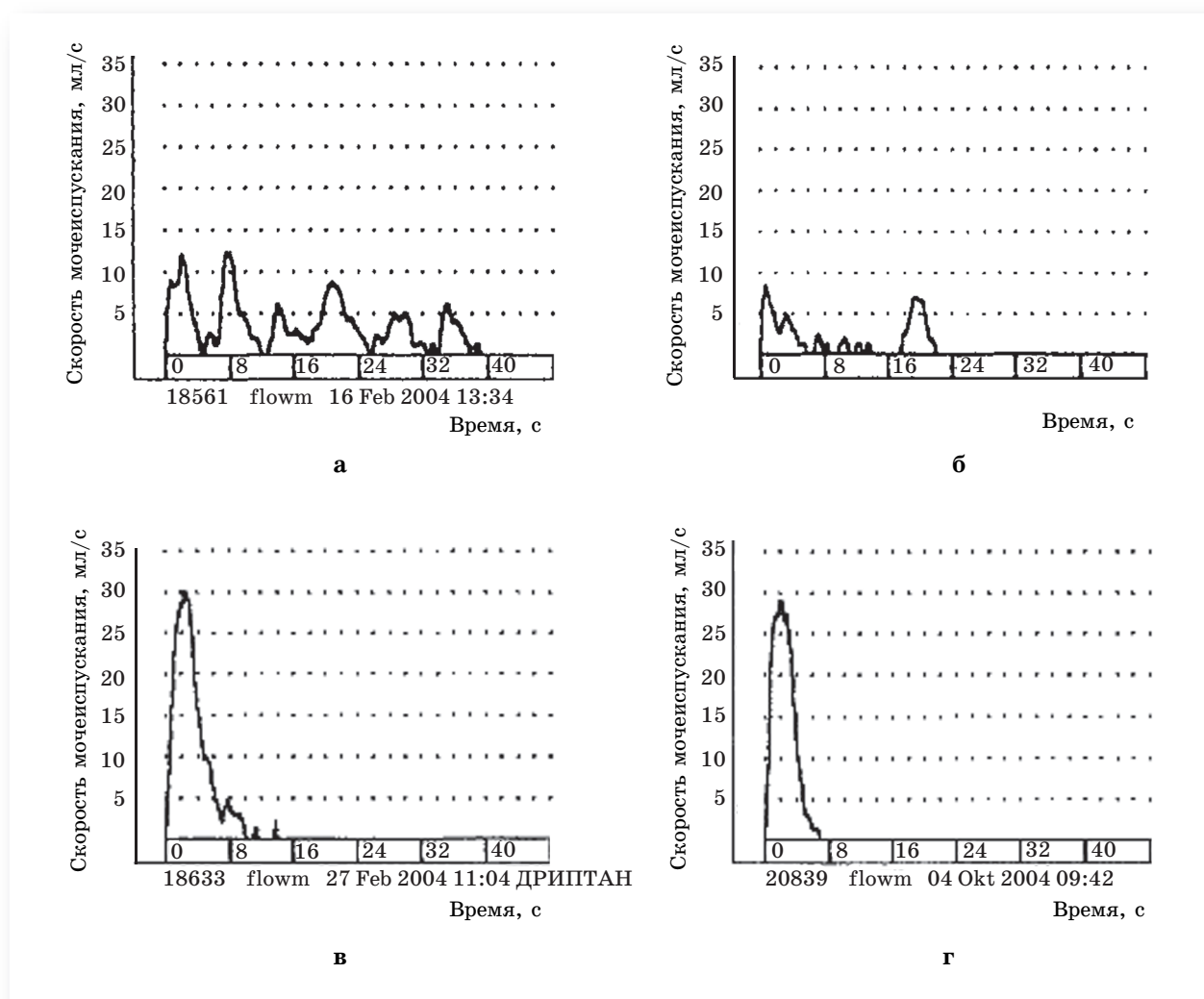


Рис. 1. УФ-кривые больной О.Г., 12 лет, с гипорефлекторным МП, хроническим вторичным ПН, ПМР II степени слева: до лечения (а), проба с прозеринном (б), проба с Дриптаном (в) и после лечения Дриптаном (г).

ным ответом на Дриптан (уменьшение или исчезновение обструктивного компонента) (рис. 1).

Основной курс лечения включал пикамилон, витамины группы В, лимонтар и препарат Дриптан (оксибутинин) в дозе 2,5—5 мг 2—3 раза в день. Результаты оценивали через 10 дней лечения, а затем через 6 и 12 месяцев.

После лечения у всех пациентов 1-й группы отмечена положительная динамика в клинической картине: уменьшение выраженности симптоматики в среднем на 12,2 балла ($p < 0,01$), стойко сохраняющееся на протяжении длительного времени (рис. 2).

В основном изменения коснулись пунктов оценки позыва, частоты мочеиспускания и императивно-го недержания мочи (см. таблицу).

Так, после лечения поллакиурия прекратилась у 15 (83%), а через 6—12 месяцев — у 16 (89%) детей, у оставшихся 2 — стала менее выраженной. Нормальный позыв к микции установился к 10-му дню лечения у 8 из 10 детей (80%), а через 6 месяцев императивные позывы к мочеиспусканию (не каждый день) сохранялись только у одного пациента.

Дневное (императивное) недержание мочи исчезло на 10-й день лечения оксибутинином у 26 (76%), а при катамнестическом наблюдении не отмечалось уже у 30 (87%) пациентов. Наиболее резистентным к терапии был НЭ. На фоне лечения ночное недержание мочи прекратилось у 22 (54%), у 17 (41%) — часто-

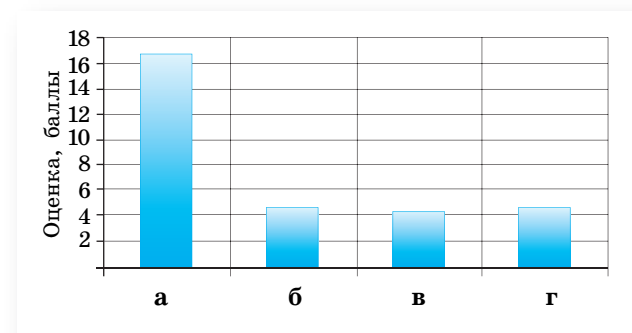


Рис. 2. Динамика клинической картины (по таблице оценки функции МП) при лечении Дриптаном. Здесь и на рис. 3 и 4: а — до лечения, б — через 10 дней лечения, в — через 6 мес, г — через 12 мес.

Таблица

Число пациентов с клиническими проявлениями синдрома императивного мочеиспускания до, на фоне и после проведенной терапии оксибутинином

Клинические симптомы	До лечения	На 10-й день лечения	Через 6—12 месяцев
Поллакиурия	18	3	2
Императивные позывы к мочеиспусканию	10	2	1
Императивное недержание мочи	34	8	4
Ночной энурез	41	19	27

та проявлений уменьшилась в 2—3 раза и только у 2 (5%) детей энурез сохранялся каждую ночь. При дальнейшем наблюдении через 6—12 месяцев полностью прекратился НЭ только у каждого 3-го ребенка. У остальных детей «сухой» период после лечения Дриптаном отмечался от 3 недель до 2 месяцев с последующим возобновлением энуреза. Однако, несмотря на сохранение или возобновление НЭ через 6—12 месяцев у 70% детей, его частота значительно снизилась — в 5—10 раз. По нашему мнению, такая динамика НЭ при лечении Дриптаном диктует необходимость повторных курсов лечения через 2—3 месяца.

При уродинамическом обследовании положительная динамика отмечена у всех больных. Достоверно ($p < 0,01$) выросла средняя эффективная емкость МП (на 45% к 10-му дню лечения и на 71% через 12 месяцев) и снизилось число микций за сутки (на 33%) (рис. 3, 4).

До начала терапии у 30 детей отмечалась внутрипузырная гипертензия с колебаниями удельного внутрипузырного давления (УВД) от 14 до 104 см водн. ст. (в норме до 10 см водн. ст.). В среднем УВД составляло 41 см водн. ст. После лечения Дриптаном (через 6—12 месяцев) у 10 детей тонус МП нормализовался, у остальных среднее УВД снизилось в 2 раза (до 19,7 см водн. ст.) (рис. 5).

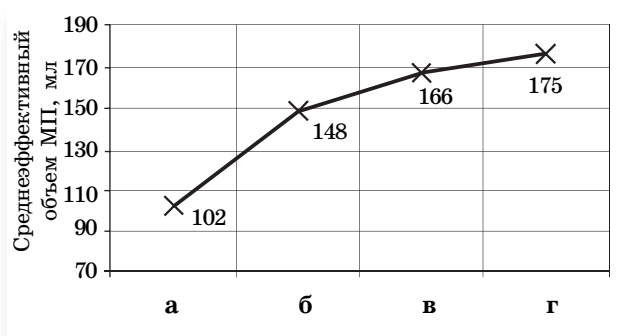


Рис. 3. Динамика среднеэффективной емкости МП при лечении Дриптаном.

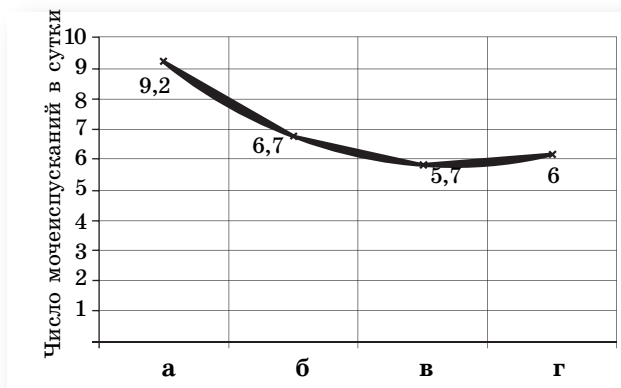


Рис. 4. Динамика числа мочеиспусканий в сутки при лечении Дриптаном.

У 8 детей с гипорефлекторной НДМП и обструктивным мочеиспусканием после лечения исчезли жалобы на затруднение микции, чувство неполного опорожнения МП, нормализовались эффективные объемы мочеиспускания, УФ-кривая, уретральное сопротивление, исчезла остаточная моча.

Положительный эффект от лечения Дриптаном объяснен нами улучшением раскрытия шейки МП и восстановлением уретральной проходимости.

Кроме того, у всех детей прекратились рецидивы ИМП или значительно уменьшилась их частота, у 7 из 9 (78%) был купирован ПМР, у 2 детей снизилась интенсивность ПМР.

Несмотря на известные побочные эффекты оксибутинина (сухость во рту, запоры, тахикардия и др.) ни в одном случае не пришлось прерывать лечение, так как значимых нарушений не отмечалось. По-видимому, это объясняется низкими дозами оксибутинина (2,5 мг) 2—3 раза в день, с которых мы начинали лечение, сопоставимыми по эффективности с дозой 5 мг 2—3 раза в день. При достижении клинического эффекта к 10-му дню лечения или при наличии запоров у ребенка, дети оставались на этой дозе (2,5 мг), у остальных разовая доза была повышена до 5 мг. Курс лечения составлял 4 недели.

У детей с сочетанными нарушениями функции тазовых органов удалось добиться восстановления или значительного улучшения функции толстой кишки.

Таким образом, препарат оксибутинин, обладая М-холинолитическим и спазмолитическим действием, является эффективным средством для лечения синдрома императивного мочеиспускания и недержания мочи у детей. Для достижения лучшего эффекта целесообразно сочетать применение оксибутинина с метаболической терапией.

С целью прогнозирования эффекта от лечения и контроля за лечением в динамике, желательно проведение фармакоурофлоуметрии с оксибутинином.

Целесообразно проводить повторные курсы лечения с интервалами в 2—3 месяца для достижения стойкого эффекта в отношении НЭ. При правильном отборе пациентов (при улучшении уродинамики по

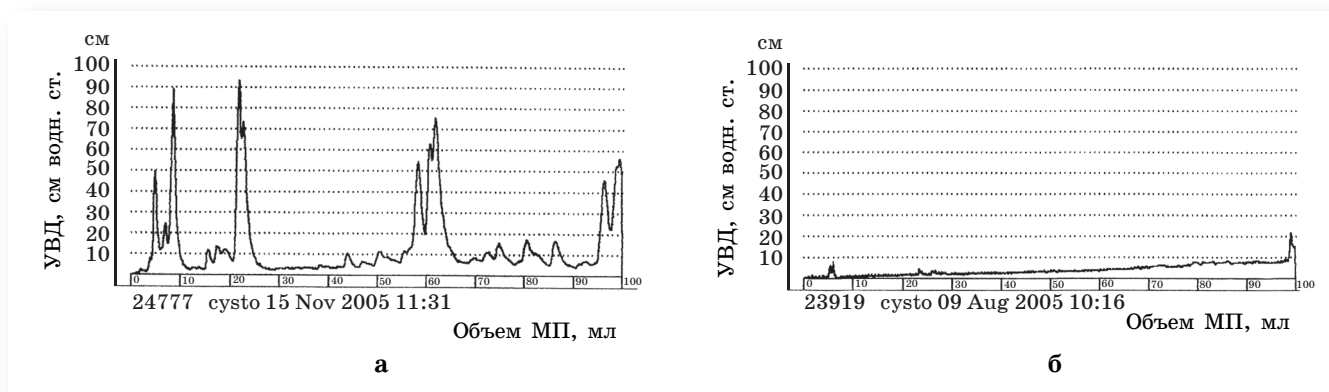


Рис. 5. Результаты ретроградной цистометрии до (а) и после (б) лечения Дриптаном больной А.Д., 11 лет с гиперактивным МП, НЭ, дневным недержанием мочи, хроническим ПН.

данным УФ-пробы с оксибутинином) Дриптан может с успехом использоваться при лечении больных с гипорефлекторным МП и обструктивным мочеиспусканием и при детрузорно-сфинктерной диссинергии.

Для предотвращения возможных или для снижения выраженности возникших побочных эффектов оксибутинин можно начинать применять в дозе 2,5 мг.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 4/2006, приложение № 8.

© Коллектив авторов, 2005

Т.С. Хоботкова, Ю. И. Ровга, С.Ф. Зинчук, Н.Н. Миняйлова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОФАЖА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Муниципальное учреждение здравоохранения детская клиническая больница № 7, ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава, г. Кемерово, РФ

Большой интерес исследователей к проблемам ожирения (О) обусловлен, с одной стороны, высокой частотой встречаемости его в популяции (по оценкам ВОЗ, более 1 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела), а, с другой стороны, колоссальным уровнем медико-социальных проблем, порожденных этим заболеванием. В последние годы отмечаются тенденции, как постоянного и неуклонного роста частоты О в глобальной популяции (в среднем происходит увеличение на 10% каждые 10 лет), так и территориальной и этнической экспансии данного заболевания. Многочисленные исследования показали высокую степень ассоциации О с развитием сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, заболеваниями репродуктивной, иммунной и опорно-двигательной систем организма.

У детей О в настоящее время занимает первое место по частоте встречаемости среди болезней обмена веществ и является тяжелым, почти всегда про-

грессирующим заболеванием с неблагоприятным прогнозом [1]. Рядом исследований показано, что у 60% взрослых больных О дебютировало в детском возрасте [2, 3].

Несмотря на то что за последние годы исследованию различных форм О и метаболического синдрома (МС) посвящено большое количество научных публикаций, многие аспекты лечения и профилактики данной патологии, особенно у детей, остаются малоизученными и дискуссионными. Накопленные факты свидетельствуют, что трансформация висцеральной жировой ткани является одним из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и манифестации основных проявлений МС [4].

Базисными составляющими программ лечения О являются гипокалорийная диета и дозированные физические нагрузки. При кажущейся простоте данной технологии лечения существует масса методи-

**О.Б. Кольбе, Н.В. Лабугина, Н.И. Кузнецова, А.Б. Моисеев,
С.А. Детросова, С.А. Бадяева, А.Н. Сазонов**

Литература

1. Пугачев А.Г., Ромих В.В., Алферов С.Н. // Леч. врач. — 2004. — № 9.— С. 32 — 35.
2. Bauer S., Koff S.A., Jayanthi V.R. // Campbell's Urology. / Eds. Walsh P.S. et al.— 8th ed. — Philadelphia; Penna, 2002. — P. 2231 — 2283
3. Vega P.J.M., Pascual L.A. // BJU. Int. — 2001. — Vol. 87, № 6. — P. 581 — 584.
4. Castro J., Soares E., Casimiro A., Nogueira G. // Acta Med. Port. — 1998. — Vol. 11, № 7. — P. 635 — 642.
5. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. // Neurology and Urodynamics. — 2002. — Vol. 21. — P. 167 — 178.
6. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 8. — С. 134 — 142.
7. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. — М., 2003. — 160 с.
8. Appell R.A., Diokho A., Antoci J. et al. // Neurorol. Urodyn. — 2000. — Vol. 19. — P. 526.
9. Васильева Ж.Б., Данилов В.В., Данилова Т.И. // Урология (Владивосток). — 2004. — № 6.— С. 17 — 21.
10. Scott A., MacDiarmid // Current Urology Reports. — 2003. — Vol. 4. — P. 446 — 451.
11. Пушкарь Д.Ю., Щавелева О.Б. // Урология. — 2003. — № 4. — С. 46 — 49.
12. Athanascopoulos A., Gyfopoulos K., Giannitsas et al. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 2253 — 2256.
13. Caine M.P., Wu S.D., Austin P.F. et al. // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 1514 — 1517.
14. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М., 2001. — С. 48 — 56.