Таким образом, с учетом положительного влияния на течение заболевания, гомеостаз микроэлементов, парциальные функции почки, дисметаболические нарушения и процессы ПОЛ, Цинкит может быть включен в комплексную противорецидивную терапию ПН у детей. Показания к назначению препарата Цинкит у больных хроническим ПН можно сформулировать следующим образом: 1) снижение Zn в сыворотке менее 12,8 мкмоль/л; 2) хроническое течение заболевания с частыми рецидивами; 3) нарушение концентрационной функции почек; 4) дисметаболические нарушения.

Доза препарата должна подбираться, исходя из суточной потребности в Zn в зависимости от возраста, а длительность терапии должна быть не менее 3 месяцев (3—6 мес).

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала http://www.pediatriajournal.ru № 5/2006, приложение № 11.

© *Коллектив авторов, 2006*

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИБУТИНИНА (ДРИПТАНА) У ДЕТЕЙ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Актуальность рассматриваемой проблемы лечения нарушений мочеиспускания и недержания мочи (НМ) у детей определяется частотой встречаемости этой патологии и постоянным ростом количества данных пациентов. В среднем каждый пятый ребенок в той или иной степени страдает расстройствами мочеиспускания [1, 2]. Специальных исследований по достоверному определению частоты, структуры и причин дисфункций мочевого пузыря (МП) у детей практически не проводилось, однако все сходятся во мнении, что данное заболевание весьма часто встречается в популяции.

Социальная значимость проблемы лечения определяется резким снижением качества жизни пациентов, проявляющимся социальной дезадаптацией ребенка, снижением уровня самооценки, конфликтами в семье, детском саду, школе, что отрицательно влияет на развитие ребенка и может вызывать психологические нарушения в последующей жизни [3, 4].

Нельзя забывать и о развитии вторичных изменений со стороны мочевыводящей системы (рецидивирующего хронического цистита, пиелонефрита, пузырно-мочеточникового рефлюкса, уретерогидронефроза, приводящих к нефросклерозу, артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности, ранней инвалидизации), сопровождающих нейрогенную дисфункцию МП (НДМП) в 60% случаев [5, 6].

Выбор тактики лечения больного зависит от типа и выраженности дисфункции МП, эффективности использованных ранее видов лечения и наличия сочетанной патологии или осложнений со стороны других органов и систем.

В настоящее время фармакотерапия является одним из самых распространенных и эффективных методов лечения нарушений мочеиспускания и НМ у детей [7—9]. Метод вызывает интерес, прежде всего, благодаря своей доступности, возможности длительного применения и регуляции воздействия. Мишени фармакотерапии условно могут быть разделены на центральные и периферические. К центральным относятся зоны контроля мочеиспускания в спинном и головном мозге, а к периферическим — в МП, уретре, периферические нервы и ганглии [9, 10]. В нижних мочевых путях большинство рецепторов являются холинергическими мускариновыми, α- и β-адренергическими и пуринергическими (табл. 1). Исходя из распределения рецепторов в мочевыводящих путях (МВП) и особенностей сократительного ответа при их стимуляции, опыт последних 20 лет определил круг применения нескольких групп препаратов, представленных в табл. 2. Как видно из табл. 2, это достаточно обширный список препаратов, что, с одной стороны, вызывает сложности при назначении необходимого средства, а с другой стороны, дает широту выбора при неэффективности традиционно применяемого препарата.

И все же, несмотря на такой большой арсенал лекарственных средств, основными для лечения расстройств мочеиспукания, возникающих на фоне снижения емкости МП, принято считать препараты М-холинолитического ряда [11, 12]. Данные препараты за многие годы применения зарекомендовали себя как достаточно эффективные в плане коррекции микционных нарушений. Препаратом, наиболее известным и широко применяемым в педиатрической прак-

Таблица 1

Распределение и физиологическое значение различных классов рецепторов в нижних мочевых путях (W.C. de Groat, 1996)

Локализация	Тип рецептора		
	холинергический	адренергический	другой
Тело МП	$+M_2$, M_3	$-\beta_2$	+АТФ (P_2), +вазоактивный интестинальный пептид
Шейка МП	$+M_2$	$+\alpha_1$	−вазоактивный интестинальный пептид
Уретра	M*	$+\alpha_2$, $+\alpha_1$, $-\beta_2$	+Пуринергические (P_2), −вазоактивный интестинальный пептид, −оксид азота

+, − соответственно возбуждающее и тормозящее влияние на гладкомышечные клетки, оказываемое при активации рецепторов; * подтип неизвестен.

тике, является оксибутинина гидрохлорид (Дриптан). Первоначально препарат был создан для лечения гипермоторных расстройств желудочно-кишечного тракта, но в последующем стал применяться в урологии для лечения синдрома императивного мочеиспускания и, по мнению многих авторов, заслуженно занял главенствующее место. Отличительной чертой оксибутинина является его многогранное воздействие на детрузор — кроме основного антихолинергического, препарат обладает еще прямым спазмолитическим и локальным анестезирующим эффектами. Особое положение этого препарата в детской практике обусловлено тем, что он единственный из антихолинергических средств для лечения гиперактивности МП разрешен к применению у детей (с 5 лет).

Целью нашей работы явилось изучение эффективности использования препарата оксибутинина (Дриптана) у детей, страдающих гиперактивным МП (ГАМП).

Под нашим наблюдением находились 60 детей (38 девочек и 22 мальчика) в возрасте от 5 до 13 лет с ГАМП, проявлявшимся поллакиурией, императивными позывами к мочеиспусканию, императивным НМ и ночным энурезом (НЭ). У 7 детей выявлены изменения в анализах мочи в виде лейкоцитурии.

Для создания единых условий больным перед началом лечения назначали обычный питьевой режим, отменяли фармакологические препараты других групп. Препарат оксибутинин (Дриптан) назначали в дозировке 5 мг 2 раза в сутки. Общая продолжительность терапии составила 3 месяца.

Результаты терапии оценивали по данным дневников мочеиспусканий, заполняемых пациентами, клиническую оценку акта мочеиспусканий проводили с помощью специальных таблиц, разработанных Вишневским Е.Л. (табл. 3), и данным комплексного уродинамического обследования (урофлоуметрии и ретроградной цистометрии) [13]. Клиническую эффективность определяли на основании уменьшения числа мочеиспусканий, количества императивных позывов, эпизодов неудержания или подпускания мочи днем или ночью, динамике мочевого синдрома. Все исследования проводили на основных этапах лечения (через 1, 3 месяца и на 6-м месяце после проводимой терапии). Результаты лечения оценивали согласно критериям ICS:

- выздоровление — уменьшение клинических проявлений (исчезновение императивного НМ, императивных позывов, НЭ, нормализация пузырного рефлекса более чем на 90%;
- улучшение — уменьшение клинических проявлений дисфункции МП более чем на 50%;
- без эффекта — уменьшение клинических проявлений дисфункции МП менее чем на 50%.

До назначения оксибутинина среднее количество мочеиспусканий в сутки у детей составило 8,7±3,12, средний эффективный объем МП был 111,4±9,4 мл, а среднее количество эпизодов ургентного НМ равнялось 3,5±3,2 раз в сутки. Количество используемых прокладок или смены трусов в течение дня в среднем составляло 2,3±2,2. Средний балл по таблице оценки синдрома императивного мочеиспускания составил 19,9.

Сводные данные наблюдений за эффективностью проведенного лечения больных этой группы приведены в табл. 4 и 5.

При обследовании через 1 месяц после начатой терапии отмечен положительный эффект лечения в отношении объективных параметров мочеиспускания: рост объема мочеиспусканий на 21% — с 114,4 мл до 142,5 мл, при анализе данных через 3 месяца этот показатель увеличился еще на 17% и достиг 173,2±8,2 мл, при обследовании через 6 месяцев объем МП составил 170,5±17,4 мл.

При этом также отмечались рост верхней границы максимальных зарегистрированных объемов с 179±15,6 мл до 204 мл и увеличение удельного веса мочеиспусканий большими объемами мочи, в то время как границы минимальных объемов изменились незначительно — с 48 мл до 56 мл.

Спустя 1 месяц после начала приема оксибутинина можно отметить положительную динамику и в клинической картине: зафиксировано исчезновение или уменьшение выраженности императивных позывов у 24 больных, полное исчезновение проявлений энуреза у 4 больных, и у 12 больных исчезло многократное НМ днем. Случаи императивного НМ в целом по группе снизились на 40%. Отмечено снижение балла по таблице оценки синдрома императивного мочеиспускания с 19,9±3,1 до 13,5±1,6, частота мочеиспусканий снизилась с 8,7±3,12 до 6,9±2,5 ($p<0,05$) раз в сутки.

Таблица 2

Лекарственные препараты для лечения ГАМП

Группы лекарственных средств	Препараты
Антимускариновые препараты	Атропин Пропантелин Эмипроний Троспий Толтеродин Дарифенацин Солифенацин
Лекарства, воздействующие на каналы мембран	Антагонисты кальция Активаторы калиевых каналов
Лекарства со смешанным типом действия	Оксибутинин Дицикломин Пропиверин Флавоксат Теродилин Тропацин
α-адреноблокаторы	Альфузозин Доксазозин Празозин Теразозин Тамсулозин
β-адреномиметики	Тербуталин Кленбутерол Сальбутамол
Антидепрессанты	Имипрамин
Ингибиторы синтеза простагландинов	Индометацин Флурбипрофен
Аналоги вазопрессина	Десмопрессин
Другие препараты	Баклофен Капсаицин Резинфератоксин Ботулинический токсин

Явления лейкоцитурии стали менее интенсивные, но при этом общее количество фиксируемых случаев не изменилось.

Через 12 недель лечения отмечалось снижение числа мочеиспусканий в среднем до 5,7±1,8, количества эпизодов НМ до 1,5±1,2, а средний эффективный объем МП увеличился до 173,2±8,2 мл (на 35%).

При анализе данных табл. 5 видно, что показатель V_{max} спустя 3 месяца после начала терапии изменился на 59 мл (32,5%), объем, при котором возникает ощущение первого позыва к мочеиспусканию возрос с 36,7 мл до 55,9 мл, что способствует повышению продолжительности интервала между мициями. Объем вводимой жидкости, при котором возникает первое незаторможенное сокращение, увеличился на 33%, а его амплитуда снизилась в среднем

ДРИПТАН

Таблица 3

Таблица оценки синдрома императивного мочеиспускания

Признаки	Состояние	Баллы		
Императивный позыв на мочеиспускание	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день 1—2 раза	2		
	Каждый день несколько раз	3		
Императивное НМ	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день 1—2 раза	2		
	Каждый день несколько раз	3		
Непроизвольное мочеиспускание во время ночного сна (энурез)	Нет	0		
	Не каждый месяц	1		
	Несколько раз в месяц	5		
	Несколько раз в неделю	10		
	Каждую ночь 1 раз	15		
	Каждую ночь несколько раз	20		
Ритм мочеиспускания	Число мочеиспусканий в сутки			
	5—8	0		
	9—10	1		
	11—12	2		
	13—14	3		
	15—16	4		
	17—18	5		
	19—20	6		
	20 и более	7		
	Средний эффективный объем МП, мл			
	Объем МП, мл	Возраст, годы		
		4—7	8—11	12—14
	до 50	4	5	6
	51—75	3	4	5
	76—100	2	3	4
	101—125	1	2	3
	126—150	0	1	2
	151—175	—	0	1
	176—200	—	—	0
Диурез с 18 ч до 6 ч (по отношению к дневному), %	до 40	0		
	41—50	1		
	51—60	2		
	61—70	3		
	более 71	4		
Лейкоцитурия	Нет	0		
	В анализе мочи по Нечипоренко	1		
	В общем анализе мочи	2		

на 4—16 см водн. ст. При этом, по данным ретроградной цистометрии, отмечалось снижение внутрипузырного давления и нормализация показателя тонуса МП с 9,5±1,5 до 16,1±3,7.

По данным УЗИ почек и МП, отмечена положительная динамика по следующим параметрам: уменьшение толщины стенки МП составило 3,2±1,1 мм (до лечения от 4 до 8 мм), улучшение состояния стенки МП (уменьшение ее слоистости). Объем остаточной мочи до и после лечения не превышал нормативных показателей.

Переносимость оксибутинина была хорошей: из 60 пациентов, получавших препарат перорально, только у 11 пациентов (18,3%) выявлены побочные эффекты [14], причем 6 больных прекратили прием препарата по этой причине.

Таблица 4

Динамика клинических симптомов у наблюдаемых больных до и после перорального приема оксибутинина

Клинические симптомы	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Число мочеиспусканий в сутки	8,7±3,12	6,9±2,5*	5,7±1,8*	6,5±2,1*
Средний эффективный объем МП, мл	111,4±9,4	142,5±26,1*	173,2±8,2*	170,5±17,4*
Число эпизодов императивного НМ в сутки	3,5±3,2	2,3±3,6	1,5±1,2*	1,3±1,6*
Число эпизодов энуреза в неделю	4,8±3,2	3,4±2,1	1,5±0,8*	1,1±1,3*
Количество прокладок, смена трусов в сутки	2,3±2,2	1,1±1,8	0,5±0,8*	0,6±0,5*

Здесь и в табл. 5: * $p<0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Таблица 5

Динамика результатов ретроградной цистометрии на фоне применения оксибутинина у наблюдаемых больных

Показатели	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Цистометрическая емкость V_{max}, мл	124,5±19,8	184,3±21,7*	205,4±16,8*
Тонус детрузора	9,5±1,5	16,1±3,7*	18,6±4,1*
Объем, при котором возникает первый позыв, V_{min}, мл	36,7±1,8	55,9±8,2*	60,5±7,9*

У 5 пациентов побочные эффекты были слабо выражены и представлены в основном сухостью во рту, дискомфортом в эпигастральной области, снижением частоты стула до 1 раза в 2 дня, что не вызвало необходимости в отмене препарата.

По окончании курса лечения (3 месяца) в группе детей, получавших оксибутинин перорально, из 54 больных, закончивших исследование 10 (18,5%) отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 38 (70,4%) указали на улучшение, а у 6 пациентов (11,1%) получен неудовлетворительный результат. Соответственно, эффективность проводимого лечения достигнута в 88% случаев. Интересным являлся тот факт, что эффект от проводимого лечения наступал в среднем с начала 2-й недели, а часть пациентов отметила изменения в состоянии только спустя 3 недели после приема препарата.

Таким образом, терапия гиперактивной дисфункции МП препаратом оксибутинин (Дриптан) продемонстрировала значительное улучшение как клинической картины заболевания (снижение частоты дневных и ночных мочеиспусканий и эпизодов НМ в течение суток), так и объективных параметров (эффективного объема мочеиспускания, цистометрической емкости МП). Полученные результаты, подтвердив высокую эффективность и безопасность лечения детей, согласуются с результатами ранее опубликованных работ по данному вопросу. Это позволяет признать правомерность мнения о том, что оксибутинин (Дриптан) является «золотым стандартом» в лечении больных с гиперактивностью детрузора, особенно в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала http://www.pediatriajournal.ru № 5/2006, приложение № 12.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Джавад–Заде М. Д., Державин В. М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря.— М., 1989.— 383 с.
2. Madersbacher H. // Curr. Opin. Urol.— 1999.— Vol. 9, № 4.— P. 303—307.
3. Осипов И.Б., Смирнова Л.П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. — СПб., 2001.— 96 с.
4. Tahmaz L., Kibar Y., Yildirim I., Ceylan S. // Urol. International. — 2000.— Vol. 65, № 3.— P. 135 — 139.
5. Ferrara P., D'Aleo C.M., Tarquini E., Salvatore S. // BJU International. — 2001. — Vol. 87, № 7.— P. 674 — 678.
6. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи. Пособие для врачей. — СПб., 1999. — 48 с.
7. Джерибальди О.А. // Научн.-практ. конф. «Детская урология и перспективы ее развития» — М., 1999. — С. 155.
8. Сивков А.В. // Consilium medicum.— 2002. — Т. 4., № 7.— С. 348 — 355.
9. Lose G., Norgaard J. // BJU International.— 2001.— Vol. 87, № 9.— P. 767 — 773.
10. Amark P., Bussman G., Eksborg S. // Eur. Urol.— 1998.— Vol. 34, № 2.— P. 148—153.
11. Данилов В.В., Данилова Т.И. Атропиновая проба. Методика, оценка и прогноз применения М-холинолитиков у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря гиперрефлекторного типа.— Владивосток, 1999.— 19 с.
12. Igawa, Y., Satoh T., Mizusawa H., Seki S. // BJU International.— 2003.— Vol. 91, № 7.— P. 637— 640.
13. Вишневский Е.Л., О.Б. Лоран, Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М., 2001.— 96 с.
14. Youdim K., Kogan B. // Urology. — 2002. — Vol. 59, № 3.— P. 428 — 432.