

© Коллектив авторов, 2010

*Е.А. Темерина, С.С. Паунова, А.А. Джумагазиев, Л.А. Жганова, О.С. Рунова,
Л.А. Щеплягина, И.В. Круглова, С.А. Кириллина*

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕСМОПРЕССИНА (СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Кафедра детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва; ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Астрахань; МУЗ «Детская городская поликлиника № 6» г. Иваново, ФГУ ФНКЦ ДГОИИ Росздрава, Москва

В статье обобщены и проанализированы данные многоцентрового исследования клинической эффективности препарата Пресайнекс (десмопрессин, спрей назальный дозированный) у детей с первичным ночным энурезом (НЭ). Показана высокая эффективность и безопасность препарата. Высокая точность дозировки и удобная форма выпуска делает Пресайнекс незаменимым у пациентов с НЭ, особенно с потребностью в высоких дозах (40 мкг/сут), и дает возможность применять различные схемы лечения НЭ с учетом особенностей каждого больного.

Ключевые слова: *дети, первичный ночной энурез, десмопрессин, Пресайнекс.*

Authors summarize and analyze data of multicentric clinical trial. This trial estimated clinical efficacy of endonasal desmopressin Presinex in children with primary enuresis nocturna (EN). Trial showed high efficacy and safety of this preparation. Thanks to high accuracy of dosage and convenient form of medication Presinex is irreplaceable in patients with NE, especially in cases of high requirement

Контактная информация:

Темерина Елена Алексеевна – к.м.н., доц. каф. детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 959-88-68, **E-mail:** elenatemerina@yandex.ru

Статья поступила 1.09.10, принята к печати 30.09.10.

in desmopressin (40 mg/kg/24 h) and permitted to use different protocols of EN treatment counting habits of every patient.

Key words: children, primary enuresis nocturna, desmopressin, Presinex.

21 апреля 1936 г. на объединенном заседании секции психиатрии и секции по изучению болезней у детей (Section of Psychiatry and Section for the Study of Disease in Children) Королевского медицинского общества Великобритании (Royal Society of Medicine) под председательством проф. Н.Д. Норман состоялось обсуждение результатов наблюдения в течение года за большими энурезом (Э) в 6 детских клиниках Лондона. Необходимость подобного мероприятия была обусловлена высокой распространенностью заболевания среди детей, преимущественно 8–12 лет, и неудовлетворительными результатами различных методов лечения [1].

С того момента минуло более 70 лет. Но Э до сих пор является одной из самых распространенных медицинских и психосоциальных проблем педиатрии. Крупнейшая электронная медицинская база данных PubMed насчитывает 3604 публикации, посвященных распространенности, причинам, патогенезу, генетической предрасположенности и разработке различных методов лечения Э.

Недержание мочи (НМ) во сне имеет место у 82% детей в возрасте 3 лет, у 25–30% – в возрасте 4 лет, у 15–25% – в возрасте 5 лет, у 10% – в возрасте 6 лет, у 7% – в возрасте 8 лет, у 4% – в возрасте 10 лет и у 1% – в возрасте 18 лет. В мире около 5–7 млн человек страдают Э [2].

Процесс мочеиспускания регулируется несколькими структурами: мочевым пузырем (МП), нервной системой и гипоталамусом, секретирующим антидуретический гормон. При этом по результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) доказано, что при мочеиспускании происходит возбуждение определенных зон коры головного мозга даже у новорожденных. К 1–2 годам ребенок начинает «ощущать» МП. К 3-м годам формируется способность контролировать дневное мочеиспускание. К 4-м годам большинство детей умеют удерживать мочу днем и ночью и оставаться сухими круглосуточно [3, 4]. Поэтому клиническое значение проблема НМ приобретает у детей в возрасте старше 5 лет и отличается негативным влиянием на качество жизни и психологическое состояние ребенка [5].

Выделяют ночной Э (НЭ), когда НМ имеет место только во время ночного сна, дневной Э – НМ случается во время бодрствования, и Э смешанного типа – НМ отмечается в ночные и дневные часы.

В зависимости от времени проявления различают первичный и вторичный Э. Диагноз «первичный энурез» ставится детям, которые никогда ранее успешно не контролировали мочеиспускание.

При отсутствии дневных симптомов, указывающих на расстройство функции МП, говорят о моносимптомном НЭ, или первичном моносимптомном НЭ (ПМНЭ). Диагноз «вторичный энурез», или «рецидивирующий энурез», ставят в случае, когда большие повторно начинают мочиться в постель после значительного периода ремиссии (от 3–6 мес до нескольких лет). При вторичном Э отмечается связь с урологическими, психическими заболеваниями, эндокринной патологией.

Несмотря на многолетние попытки установить основные причины ПМНЭ, этиология его в большинстве случаев остается невыясненной [6].

Считается, что важным фактором в развитии заболевания является генетическая предрасположенность. Доказано, что мальчики страдают НЭ чаще, чем девочки. Существует прямая зависимость между нарушениями мочеиспускания у родителей в детстве и их детей. Это обусловлено высокой пенетрантностью (более 90%) мутаций генов ENUR 1, 2, 3, расположенных в хромосомах 8, 12, 13 и 22, обнаруженных в большинстве обследованных семей [7–10].

Другим патогенетическим звеном ПМНЭ является снижение секреции вазопрессина в ночное время, приводящее к образованию большого объема неконцентрированной мочи, переполняющей МП [11, 12]. Кроме этого существуют данные о снижении функционального объема МП при его нормальном анатомическом объеме [13]. Отличительной особенностью детей, страдающих Э, является отсутствие пробуждения ребенка при переполнении МП и мочеиспускании.

Последние исследования 270 детей 7–12 лет с первичным НЭ в Центре сна и Клинике детской и подростковой нейропсихиатрии Неаполя установили особенности сна (затрудненное дыхание, апное, храп), различия в строении лица (долихофациальное) и положении головы у детей с ночным НМ и в контрольной группе [14].

Таким образом, проведенные рандомизированные и нерандомизированные исследования позволяют считать Э мультифакториальным и полиэтиологическим состоянием, что объясняет существование в настоящее время разнонаправленной комплексной терапии этого заболевания.

В настоящее время применяются комбинации режимных мероприятий, изменений диеты, психологических мер, аларм-терапии, медикаментозной терапии (антихолинергические препараты, трициклические антидепрессанты, аналоги вазопрессина) [15, 16].

Следует учесть, что каждый из указанных компонентов наряду с положительными качествами

имеет ряд недостатков. Так, аларм-терапия в большей степени раздражает родственников больного. Антихолинергические препараты показаны пациентам с признаками дисфункции мочеиспускания. Кроме этого побочные эффекты в виде сухости во рту, нарушения аккомодации, покраснения лица, запоров, неполного опорожнения МП, подавленности ограничивают их применение. Трициклические антидепрессанты (имипрамин) эффективны у 5–40% детей. Высокая частота рецидивов и серьезные побочные эффекты (вплоть до угрозы жизни) не позволяют широко использовать эти препараты в педиатрической практике.

Таким образом, в медикаментозном лечении НЭ препаратом выбора является десмопрессин, синтетический аналог природного гормона аргинин-вазопрессина и избирательный агонист V_2 -рецепторов.

Эволюция лекарственных форм десмопрессина от инъекций, капель в нос и таблеток до назального спрея была направлена на создание наиболее эффективной и безопасной композиции с максимальной комплаентностью. Такой формой можно считать Пресайнекс, спрей назальный дозированный («Мифарм С.п.А.», Италия), зарегистрированный на российском рынке с 2006 г. Согласно результатам зарубежных многоцентро-

вых исследований, препарат отличается высокой точностью дозировки, удобной формой выпуска, безопасным и эффективным способом применения. Важно отметить, что препарат не вызывает атрофию слизистой оболочки носа [17–19].

Отсутствие аналогичных исследований в России обусловило необходимость проведения многоцентрового постмаркетингового клинического исследования оценки эффективности препарата при лечении ПМНЭ, в котором приняли участие три центра: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Росздрава, МУЗ «Детская городская поликлиника № 6» г. Иваново.

Под наблюдением находились 12 детей (10 мальчиков и 2 девочки) в возрасте от 6 до 15 лет ($10,8 \pm 2,7$ года) с ПНМЭ.

Критериями включения в исследование были следующие: возраст старше 6 лет, количество «влажных» ночей не менее 6 в течение 2 недель, нормальные показатели крови и мочи, отсутствие нарушений анатомо-функционального состояния органов мочевой системы (ОМС), отсутствие пароксизмальной эпилептической активности.

В исследование не включались пациенты с органической или воспалительной патологией ОМС, страдающие другими видами НМ, например в дневное время, с изменениями очагового характера по данным ЭЭГ.

Исследования проводили при информированном согласии пациентов и их родителей.

До начала терапии все дети проходили предварительное обследование, которое включало общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты и др.), клинический анализ крови, УЗИ почек и МП, определение ритма и объема мочеиспусканий за 3 дня.

4 мальчика обследовались по расширенной программе, которая включала ЭЭГ, внутривенную урографию и цистографию. Аналогичные исследования (за исключением УЗИ, урографии и цистографии) проводились по завершению курса лечения.

Анализ анамнестических данных выявил отягощенную наследственность по Э по линии отца у половины обследованных детей (6 чел.). Из сопутствующей патологии преобладала вегетосудистая дистония (25%), также были выявлены гипероксалурия, хронический тонзиллит, хронический гастрит, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (по одному случаю).

Количество влажных ночей у большинства больных значительно превышало установленный критерий включения в исследование (6 за 2 недели) и составляло в среднем $10,08 \pm 2,6$ (6–14 ночей). При этом у детей с отягощенным анамнезом по Э в 75% случаев этот показатель был выше, чем в целом по группе и у остальных обследованных пациентов ($13,25 \pm 1,12$ ночей). У 8 детей (75%) в пробе по Зимницкому отмечалась склонность к никтурии со снижением относительной плотности мочи в ночных порциях. Соотношение дневного диуреза к ночному колебалось от 3:2,5 до 1:1. Удельный вес мочи в ночных порциях варьировал от 1010 до 1015 ($1012 \pm 2,0$).

Всем больным назначали Пресайнекс, спрей назальный дозированный («Мифарм С.п.А.», Италия). Препарат впрыскивался перед сном. Стартовая доза согласно протоколу составляла 20 мкг (2 впрыскивания). При необходимости доза могла быть увеличена на 10 мкг в неделю до максимальной (40 мкг). Продолжительность приема препарата составляла от 6 до 14 недель. При этом проводили контроль суточного потребления жидкости (не превышающего физиологической потребности) и строго соблюдали питьевой режим – последний прием жидкости разрешался за 2 ч до сна. Во время использования препарата дети не получали никакого другого лечения (медикаментозного или физиотерапевтического). Эпизоды НЭ отмечались родителями.

Эффективность препарата оценивали следующим образом:

- 0 баллов – нет эффекта;
- 1 балл – частичный эффект – уменьшение эпизодов НЭ на 25–30% по отношению к эпизодам НЭ, имевшимся ранее;
- 2 балла – существенное улучшение – уменьшение эпизодов НЭ более чем на 50%;

- 3 балла – полная ремиссия (100% эффект).

Все 12 пациентов закончили исследование. Нежелательных явлений на протяжении исследования не отмечалось. Все пациенты и их родители отмечали хорошую комплаентность препарата.

Полная ремиссия (3 балла) достигнута у 7 пациентов (58,3%). Существенное улучшение (2 балла) отмечалось у 4 детей (33,4%), частичный эффект (1 балл) – у одного ребенка (8,3%) (рис. 1).

Средняя продолжительность курса лечения составляла $10,75 \pm 2,6$ нед (Me=11,3 нед). 7 больным потребовалось 12–14 недель для достижения положительного эффекта от препарата. Большинство детей (75%, n=8) получали минимальную дозу десмопрессина (20 мкг/сут). Одному пациенту потребовалось увеличить дозу препарата до 30 мкг, 3 – до 40 мкг (максимальная доза).

Следует отметить, что всем детям с отягощенной наследственностью требовался длительный курс лечения (12–14 недель). В 50% случаев доза препарата была увеличена (у 2 больных – до максимальной, у одного – до средней). 3 больных (50%) не достигли полной ремиссии. Эпизоды ночного НМ сохранялись у них после завершения курса лечения.

Также выявлена зависимость между отягощенной наследственностью и сроками появления

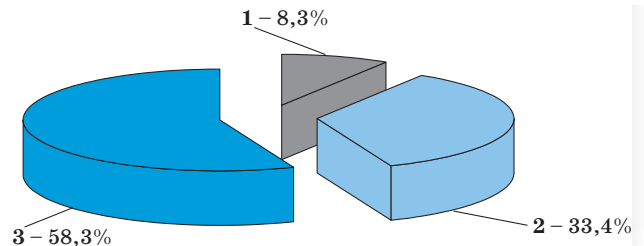


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от результатов лечения Пресайнексом.

1 – 1 балл, 2 – 2 балла, 3 – 3 балла.

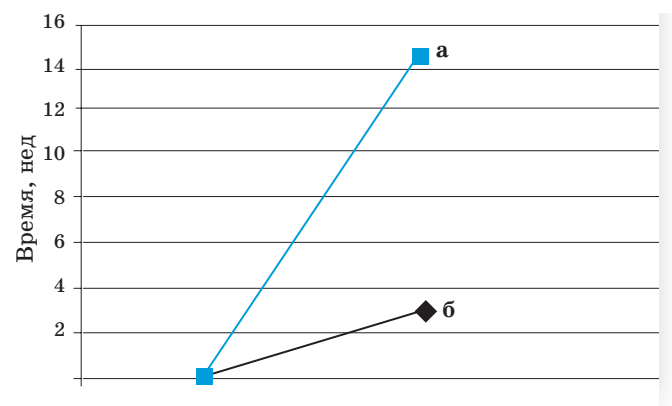


Рис. 2. Сроки достижения эффекта от лечения в зависимости от наследственности.

а – дети с отягощенным анамнезом, б – дети с неотягощенным анамнезом.

первых положительных результатов лечения. У всех больных с наличием Э в семейном анамнезе эффект от препарата (первая сухая неделя) наступал значительно позже (с 7–12-й недели) в отличие от детей с неотягощенным анамнезом (с 1-го дня – 3-й недели) (рис. 2). По-видимому, этим больным следует изначально рекомендовать более высокую дозу препарата, что позволит ускорить наступление эффекта, улучшить психологический статус пациента и тем самым усилить мотивацию приема препарата, соблюдения питьевого режима и желание продолжать лечение.

Учитывая возможность точного дозирования препарата, Пресайнекс можно применять по схеме «step down», уменьшая дозу в зависимости от эффекта через определенные промежутки времени, достигая минимально эффективной. Если снижение дозы на каком-то этапе привело к возобновлению Э, через 48 «неудачных» часов (т.е. через 2 ночи подряд) доза повышается до предшествующей эффективной, выясняются причины (возможные нарушения питьевого режима), пересматривается диагноз [20].

Таким образом, проведенное многоцентровое постмаркетинговое клиническое исследование

оценки эффективности Пресайнекса, спрея назального дозированного («Мифарм С.п.А.», Италия) при лечении ПМНЭ у детей показало его высокую эффективность и безопасность. Высокая точность дозировки и удобная форма выпуска делает Пресайнекс незаменимым у пациентов с потребностью в высоких дозах (40 мкг/сут) и дает возможность применять различные схемы лечения НЭ с учетом особенностей каждого больного.

Отягощенный анамнез по Э может служить одним из факторов, определяющих продолжительность и эффективность лечения ночного НМ у детей, что приводит к необходимости пересмотра стандартных схем лечения ПМНЭ и увеличению стартовой дозы синтетических аналогов вазопрессина с последующей ее коррекцией.

В заключение следует отметить, что Пресайнекс, спрей назальный дозированный может назначаться не только детским нефрологом и другими детскими специалистами (эндокринологом, неврологом и др.), но и педиатром, что значительно расширяет возможности решения одной из самых распространенных медицинских и психосоциальных проблем педиатрии – первичного НЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Section of Psychiatry and Section for the Study of Disease in Children Proc. R. Soc. Med. 1936; 29 (11): 1515–1524.
2. Robson L. Enuresis (overview). Medicine, 2007 <http://emedicine.medscape.com/article/1014762>.
3. Nijman RJM, Butler R, Van Gool J et al. Conservative management of urinary incontinence in childhood. In: Incontinence. Eds. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Paris: Health Publication, 2002: 513–551.
4. Homma Y, Batista J, Bauer S et al. Urodynamics. In: Incontinence. Eds. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Paris: Health Publication, 2004: 317–372.
5. Zaffanello M, Giacomello L, Brugnara M, Fanos V. Therapeutic options in childhood nocturnal enuresis. Minerva Urol. Nefrol. 2007; 59 (2): 199–205.
6. Thiedke C. Nocturnal Enuresis. Am. Fam. Physician. 2003; 67 (7): 1499–1506.
7. Eiberg H. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 1995; 173: 15–16.
8. Eiberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. Eur. Urol. 1998; 33 (Suppl. 3): 34–36.
9. von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E et al. Molecular genetics of nocturnal enuresis: linkage to a locus on chromosome 22. Scand. J. Urol. Nephrol. 1999; 202 (Suppl.): 76–80.
10. von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E et al. The genetics of enuresis: a review. J. Urol. 2001; 166 (6): 2438–2443.
11. Devitt H, Holland P, Butler R et al. Plasma vasopressin and response to treatment in primary nocturnal enuresis. Arch. Dis. Child. 1999; 80: 448–451.
12. Pomeranz A, Abu-Kheat G, Korzets Z, Wolach B. Night-time polyuria and urine hypoosmolality in enuretics identified by nocturnal sequential urine sampling: do they represent a subset of relative ADH-deficient subjects? Scand. J. Urol Nephrol. 2000; 34 (3): 199–202.
13. Aubert D, Berard E, Blanc JP et al. Isolated primary nocturnal enuresis: international evidence based management. Consensus recommendations by French expert group [Article in French] Prog. Urol. 2010; 20 (5): 343–349.
14. Carotenuto M, Esposito M, Pascotto A. Facial patterns and primary nocturnal enuresis in children. Sleep Breath. 2010 Jul 6. [Epub ahead of print].
15. Caldwell P, Edgar D, Hodson E, Craig J. Bedwetting and toileting problems in children. MJA 2005; 182 (4):190–195.
16. Makari J, Rushton H. Nocturnal enuresis. What are the effects of interventions for relief symptoms. Am. Family Physicians. 2006; 73: 73–76.
17. Glazener CM, Evans J. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3) CD 002112.
18. Tullus K, Bergstrom R, Fosdal I et al. Efficacy and safety during longterm treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin. Swedish Enuresis Trial Group. Acta Paediatr. 1999; 88 (11): 1274–1278.
19. Chiozza ML, del Gado R, di Toro R et al. Italian multicentre open trial on DDAVP spray in nocturnal enuresis. Scand. J. Urol. Nephrol. 1999; 33 (1): 42–48.
20. Riccabona M, Oswald J, Korner I. Therapie der Enuresis. Padiatrische Praxis, 2000; 58: 243–252.