



Ночной энурез в невропедиатрии: современные подходы к лечению

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, к.м.н. Л.А. ПАК

В обзоре рассматриваются различные методы нефармакологического и лекарственного лечения ночного энуреза в педиатрической практике. С позиций доказательной медицины показано, что среди немедикаментозных методов терапии недержания мочи у детей наибольшую эффективность продемонстрировала стратегия использования мочевого «алармов», а основным средством фармакотерапии первичного ночного энуреза у детей является десмопрессин (Минирин).

симпозиум «Диагностика и лечение детей с расстройствами мочеиспускания», проведенный в Москве 18–20 октября 2011 г. в рамках X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Выступавшие на симпозиуме отечественные и зарубежные урологи и неврологи всесторонне осветили различные аспекты диагностики и лечения первичного ночного энуреза и представили рекомендации Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) по этим вопросам [5].

Ранее для лечения первичного ночного энуреза, который все чаще называют моносимптоматическим (или моносимптомным) ночным энурезом, использовались десятки лекарственных препаратов различных фармакологических групп, но в настоящее время среди неврологов и урологов отмечается согласованность по поводу выбора, объема и направленности фармакологического воздействия при описываемом нарушении мочеиспускания [6–9].

Недержание мочи – одна из существенных проблем невропедиатрии. Ночной энурез встречается у детей со значительной частотой, являясь источником стресса для пациентов и их родителей [1–3]. Распространенность ночного энуреза в общей и детской популяциях уменьшается по мере увеличения возраста индивидов, но даже среди лиц в возрасте старше 18 лет это расстройство мочеиспускания встречается с частотой 0,5–1% [1, 3]. С.А. Д’Ансона и соавт. (2012) рассматривают энурез в детском возрасте в качестве фактора риска формирования дисфункции мочевого пузыря по достижении совершеннолетия [4]. Еще недавно в попытках классифицировать энурез различные авторы использовали многочисленные термины: невротический энурез, неврозоподобный энурез, органический и неорганический энурез, первичный и вторичный энурез, дневной и ночной энурез и т.д. [3]. Такое обилие терминов является результатом различий в подходе к нарушениям мочеиспускания со стороны урологов, неврологов и психиатров. Проблеме ночного энуреза и других нарушений (расстройств) мочеиспускания был посвящен трехдневный Международный



Методы нефармакологического лечения ночного энуреза

Уротерапия – комплекс неинвазивных методов безлекарственно-го лечения, основанный на рекомендациях и обучении пациентов, страдающих дисфункцией опорожнения мочевого пузыря. Уротерапия нацелена на нормализацию функций мочевого пузыря в ходе активного сотрудничества со стороны пациента (обучение и приобретение практических навыков) [10]. Эти несложные рекомендации (в частности, сон в объеме, соответствующем возрасту пациента; регулярное опорожнение мочевого пузыря; правильная/удобная поза при мочеиспускании; преобладание пропорции питья в дневное время; ограничение потребления жидкости и нормализация солевой нагрузки в вечернее время; микция перед сном и т.д.), в ряде случаев позволяющие добиться адекватного контроля над мочеиспусканием, представлены в работе L.M. Robson и A.K. Leung (2002) [10].

В одном из многочисленных систематических обзоров, составленных С.М. Glazener и J.H. Evans (2004), описаны методы «простой поведенческой» и «физической» терапии ночного энуреза у детей, что имеет прямое отношение к уротерапии [11]. Авторы приходят к заключению, что описываемые подходы (когнитивная терапия и т.д.) могут быть эффективными у некоторых детей и использоваться в качестве альтернативного лечения (не имеют побочных эффектов) [12].

Использование мочевых «алармов» (будильников) – метод нефармакологического лечения энуреза, нашедший сравнительно широкую распространенность во многих странах мира. Этой терапевтической стратегии посвящен другой систематический обзор С.М. Glazener и J.H. Evans (2005) [12]. Авторы приходят к выводу, что мочевые «алармы» являются высокоэффективным методом лечения ночного энуреза у детей [12]. К сожалению, в Российской Федерации мочевые «алармы» практически не применяются.

Об использовании лазеротерапии (лазерная акупунктура) в лечении первичного ночного энуреза сообщают С. Radmaug и соавт. (2001) [13]. Лечение заключалось в размещении лазерного датчика на каждой из семи предварительно выбранных точек (по 30 сек.) с повтором процедуры 10–15 раз. По прошествии 6 месяцев полная ответная реакция на описываемое лазеролечение наблюдалась у 65% пациентов [13].

Ультразвуковая терапия с размещением ультразвукового датчика в области пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентов (6–14 лет) с первичным ночным энурезом (10 курсов лечения) описана А. Koşar и соавт. (2000) [14]. Результаты лечения, оцениваемые через 1 неделю, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после окончания курса процедур, выявили статистически значимое снижение числа эпизодов ночного недержания мочи за неделю [14].

Методы диетотерапии (нейродиетологии) при ночном энурезе не ограничиваются диетой Красногорского. J. Egger и соавт. (1992) сообщают об опыте эффективного применения диеты с низким содержанием кальция при лечении ночного энуреза, ассоциированного с гиперкальциурией, а G. Valenti и соавт. (2002) – об использовании олигоантисенных диет при сочетании энуреза с мигренью и/или синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [15, 16]. В диетическом лечении ночного энуреза рекомендуется также использовать пищевые добавки с содержанием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (500–1000 мг/сут), осуществлять дотацию цинка (10–15 мг/сут) и магния (100 мг/сут) [17].

Методы фармакологического лечения ночного энуреза

Среди методов медикаментозной терапии первичного ночного энуреза лидирующее положение занимает применение десмопрессина, доступного с 2000-х гг. в Российской Федерации под торговым названием Минирин в двух ле-

Использование мочевых «алармов» (будильников) – метод нефармакологического лечения энуреза, нашедший сравнительно широкую распространенность во многих странах мира, высокоэффективен при лечении ночного энуреза у детей. К сожалению, в Российской Федерации мочевые «алармы» практически не применяются.

карственных формах и различных дозировках (таблетки по 0,1 мг и 0,2 мг, таблетки подъязычные по 60 мкг, 120 мкг и 240 мкг). На предпочтительность десмопрессина перед так называемой «модификацией поведения» в качестве иницилирующей терапии первичного ночного энуреза указывают P. Fera и соавт. (2011) [18]. По данным «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)» (2012), препарат оксибутирин, иногда используемый в терапии энуреза, относится к средствам целевой категории 12.1.1 «Учащение мочеиспусканий и недержание мочи», а не к категории 12.1.2 «Энурез», как десмопрессин (Минирин) [19]. Тем не менее P. Montaldo и соавт. (2012) сообщают о возможности применения при первичном моносимптоматическом ночном энурезе комбинации десмопрессина с оксибутирином в случаях резистентности болезни к фармакотерапии только десмопрессинном [20].

Троспия хлорид, как и оксибутирин, является спазмолитическим средством для лечения учащенных мочеиспусканий (рубрика 12.1.1), а не средством для лечения первичного ночного энуреза. Кроме того, троспия хлорид имеет возрастные ограничения к применению (возраст до 14 лет) [19]. Карбамазепин – традиционный антиэпилептический препарат, используемый при фокальных



приступах с вторичной генерализацией, а также при первично генерализованных тонико-клонических припадках. Помимо непосредственного противосудорожного и антиэпилептического действия для карбамазепина характерны антидепрессивный и нормотимический эффекты. Препарат обладает химическим сродством с имипрамино. В этой связи при необходимости препарат может применяться в лечении ночного энуреза. В частности, в статье N.S. Al-Waili (2000), основанной на данных собственного двойного слепого исследования, описаны результаты наблюдения детей с первичным ночным энурезом (возраст 7–15 лет), получавших карбамазепин [21]. Из 26 пациентов в 20 случаях отмечалось наступление «сухих» ночей с частотой 7–30 за месяц, а у 6 детей – 0–5 за месяц (среднее число «сухих» ночей составило $18,8 \pm 8,82$, при этом различия с группой плацебо были статистически достоверны – $p < 0,001$) [21]. Результаты применения ряда трициклических антидепрессантов (ТЦА), включая имипрамин, амитриптилин, виллоксазин, нортриптилин, кломипрамин и дезипрамин, в терапии ночного энуреза у детей представлены в систематическом обзоре, опубликованном С.М. Glazener и соавт. (2003) [22]. Лечение энуреза перечисленными ТЦА сопровождалось умеренным сни-

жением числа «мокрых» ночей (в среднем на 1 ночь в неделю). Еще меньшей эффективностью обладал препарат миансерин [22]. Авторы подчеркивают, что, хотя имипрамин и некоторые другие ТЦА приводят при первичном ночном энурезе к частичному положительному эффекту, у большинства детей имеет место возвращение симптоматики после завершения активного лечения [22]. S. Gepertz и T. Nevés (2004) считают, что среди ТЦА именно имипрамин наиболее подходит для лечения резистентного энуреза у детей, при этом авторы отмечают частые побочные эффекты, ассоциированные с применением препарата (тошнота и др.) [23]. Обратим внимание, что в «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» (2012) препараты виллоксазин, нортриптилин и дезипрамин не представлены [19].

Определенный интерес представляют публикации T. Nevés (2006), а также E. Lundmark и T. Nevés (2009), посвященные применению препарата ребоксетин при энурезе, резистентном к проводимой терапии [24, 25]. Ребоксетин является норадренергическим антидепрессантом и ингибитором обратного захвата норэпинефрина, не обладающим выраженным кардиотоксическим действием. По мнению скандинавских исследователей, использование ребоксетина (изолированное или в сочетании с десмопрессином) может быть показано детям в описываемой клинической ситуации в качестве альтернативы препарату имипрамин [24, 25].

На возможность применения индометацина при энурезе ранее указывали N.S. Al-Waili (1989, 2002), B. Varan и соавт. (1996), F. Sener и соавт. (1998), подчеркивая при этом феномен повышенной экскреции нитритов при первичном ночном энурезе [26–29]. В.А. Коган (2012) описывает положительный эффект применения индометацина не только на уровень экскреции нитритов с мочой, но и на показатели осмоляльности мочи и сыворотки крови, а также

на электролитный баланс в организме [30].

Среди 28 различных препаратов, применяемых для лечения ночного энуреза у детей (помимо десмопрессина и ТЦА), С.М. Glazener и соавт. (2003, 2005), а также T. Huang и соавт. (2011) выделяют терапевтическую эффективность индометацина и диклофенака, отмечая, что она уступает таковой десмопрессина [31–33].

Препараты ноотропного действия широко используются отечественными неврологами, в том числе при состояниях, относящихся к нейроурологии (включая ночной энурез и другие нарушения мочеиспускания). Л.М. Кузенкова и соавт. (2007) в качестве одного из основных ноотропов в лечении энуреза у детей рассматривают гопантенат кальция [34]. На возможность применения этого и многих других препаратов с ноотропной направленностью действия нами указывалось ранее [35]. В доступной международной литературе о применении ноотропных препаратов при ночном энурезе не сообщается, что ни в коей мере не указывает на целесообразность отказа от использования этой группы фармакологических средств, а лишь отражает сложившийся подход к терапевтической стратегии. По-видимому, стремление использовать ноотропы в комплексном лечении первичного ночного энуреза является одной из характерных черт, свойственных отечественной нейропедиатрии.

Помимо ноотропов, в качестве вспомогательного лечения в неврологии нередко применяются транквилизаторы (нитразепам и др.) – для нормализации сна, анксиолитики (гидроксизин и др.) – для снижения уровня невротизации, а также стимуляторы ЦНС (мезокарб) [3]. Последние назначаются крайне редко и предназначены только для случаев, когда у пациентов отмечается патологически глубокий сон (профундосомния). Использование столь представительной группы фармакологических средств частично объясняется тем, что в практике неврологии встречаются клини-

Среди методов медикаментозной терапии первичного ночного энуреза лидирующее положение занимает применение десмопрессина, доступного с 2000-х гг. в Российской Федерации под торговым названием Минирин в двух лекарственных формах и различных дозировках (таблетки по 0,1 мг и 0,2 мг, таблетки подъязычные по 60 мкг, 120 мкг и 240 мкг).



Препарат Минирин таблетки подъязычные (60 мг, 120 мг, 240 мг) доступен в Российской Федерации с 2011 г. К основным преимуществам Минирин в таблетках подъязычных относится, в первую очередь, высокая биодоступность препарата, позволяющая добиться терапевтического эффекта при использовании этой оральной формы десмопрессина в меньших дозах (по сравнению со стандартными таблетками).

представленных в публикации N. O'Flynn (2011), десмопрессин (Минирин) фигурирует в качестве основного средства фармакотерапии первичного ночного энуреза у детей [8].

Лекарственные формы десмопрессина: наглядная эволюция

Первой лекарственной формой препарата десмопрессин являлись назальные капли, используемые на протяжении ряда лет. Впоследствии их заменил десмопрессин в форме таблеток для орального приема (0,1 мг и 0,2 мг), оказавшийся гораздо более удобным в применении.

Десмопрессин в форме назального спрея по сути является продолжением практики использования препарата в каплях для носа. К сожалению, биологическая доступность назальных форм десмопрессина далека от идеальной [41]. Она снижается при наличии у пациента ринита (острого или хронического). Кроме того, известны случаи атрофического ринита, вызванного назначением препарата десмопрессин в лекарственных формах для приема через нос [3]. По современным представлениям, использование назальных форм десмопрессина идеологически устарело и представляется не вполне безопасным. В частности, в США с 2007 г. десмопрессин в форме назального спрея получил запрет на использование в лечении ночного энуреза, что было сопряжено с высоким числом нежелательных явлений, ассоциированных с применением описываемой лекарственной формы (включая судороги и два летальных исхода) [42]. Федеральное агентство по надзору за лекарствами и пищевыми добавками (США) (Food and Drug Administration – FDA) подчеркивает, что «дети, принимающие интраназальные формы десмопрессина для лечения энуреза, особенно подвержены выраженной гипонатриемии и судорогам». Ситуацию с запретом на применение лекарственных форм десмопрессина для введения в нос при лечении ночного энуреза

ческие ситуации, когда энурез является проявлением той или иной болезни нервной системы (при эпилепсии, рассеянном склерозе, некоторых видах соматоневрологической патологии – синдромах мальабсорбции, пищевой непереносимости и др.) [3]. Применение препарата атомoksetин при СДВГ, ассоциированном с энурезом, не может рассматриваться в качестве метода прицельной терапии ночного энуреза.

Доказательная медицина о лечении ночного энуреза

Выше мы уже приводили данные, представленные в нескольких обобщенных систематических обзорах, посвященных различным методам лечения (медикаментозного и немедикаментозного) ночного энуреза у детей [9, 11, 12, 22, 31, 32, 33].

Если подытожить основную информацию, которой располагает доказательная медицина по этому вопросу, то окажется, что из немедикаментозных методов терапии энуреза наиболее эффективной стратегией следует признать использование мочевых «алармов» [12, 33, 36, 37].

Лазерная акупунктура, использование которой пропагандируют С. Radmaur и соавт. (2001), соответствует рубрике «эффективность предполагается» [36, 37].

Эффективность применения ультразвуковой терапии, описанной А. Коşar и соавт. (2000), не считается установленной («эффективность не установлена») [14, 36,

37]. Аналогичным образом дело обстоит с тренировкой способности к самостоятельному пробуждению и опорожнению мочевого пузыря по ночам, а также с опорожнением мочевого пузыря в определенное время («эффективность не установлена») [36, 37]. С.М. Glazener и соавт. (2004) в систематическом обзоре, посвященном оценке комплексной поведенческой терапии и обучения детей с ночным энурезом, заключают, что эффективность описываемой терапевтической стратегии сомнительна при отсутствии одновременного применения мочевых «алармов» [38].

Среди методов фармацевтического лечения ночного энуреза подтвержденной эффективностью обладает лишь один препарат – десмопрессин (Минирин) [9, 36, 37, 39, 40]. Для применения индометацина в форме ректальных суппозиторий в настоящее время «эффективность предполагается» [36, 37]. Применительно к использованию ТЦА в систематических обзорах применяется рубрика «преимущества и недостатки сопоставимы» [36, 37]. Эффективность при ночном энурезе карбамазепина, представленная N.S. Al-Waili (2000), с позиций доказательной медицины считается неустановленной [36, 37].

В этой связи в клинических рекомендациях английского Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE),

недидактика



Таблица. Соотношение доз десмопрессина, обладающих идентичным терапевтическим эффектом, в зависимости от лекарственной формы препарата Минирин для орального приема

Минирин таблетки	Минирин таблетки подъязычные
Доза ↓	Доза ↓
0,1 мг	60 мкг (0,06 мг)
0,2 мг	120 мкг (0,12 мг)
0,4 мг	240 мкг (0,24 мг)

реза у детей недавно прокомментировали Т. Gomes и соавт. (2012) [43]. О ситуациях, ассоциированных с тяжелой гипонатриемией и судорожными припадками при использовании интраназального спрея десмопрессина, ранее неоднократно сообщали D.C. Aраkama и A. Bleetman (1999), S. Sarma и соавт. (2005), а также Н.В. Kelleher и S.O. Henderson (2006) [44–46]. Использование десмопрессина в таблетках для орального приема оказалось более эффективным и безопасным, чем в форме назального спрея. В частности, безопасность применения десмопрессина на протяжении 30 лет (к настоящему времени – 35 лет) показана в работе J. Vande Walle и соавт. (2007) [47]. Аналогичного мнения придерживаются Н.В. Lottmann и I. Alova (2007) [48]. В свою очередь, W.L. Robson и соавт. (2007) отмечают безопасность оральных форм десмопрессина в лечении энуреза у детей (по сравнению с назальными формами) [49]. Последним достижением в фармакологическом лечении моносимптоматического ночного энуреза можно считать появление десмопрессина в форме подъязычных (растворимых) таблеток. Минирин в таблетках подъязычных не только удобен в применении (мгновенное растворение в полости рта, отсутствие необходимости в запивании водой и т.д.), но и обладает стабильной фармакокинетикой и отсутствием зависимости от приема пищи. К основным преимуществам Минирин в таблетках подъязычных относится, в первую очередь, высокая биодоступность препарата,

позволяющая добиться терапевтического эффекта при использовании этой оральной формы десмопрессина в меньших дозах (по сравнению со стандартными таблетками). Помимо исключительно хорошей переносимости описываемой лекарственной формы десмопрессина, Н.В. Lottmann и соавт. (2007) указывали на то, что более 60% пациентов с первичным моносимптоматическим ночным энурезом отдавали предпочтение подъязычным таблеткам Минирин по сравнению с обычными таблетками (полученные результаты статистически достоверны – $p = 0,009$) [50]. A. de Guchtenaere и соавт. (2011) отмечают преимущества и лучшую биологическую доступность оральной лиофилизированной формы десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные), что обусловлено низким взаимодействием препарата с принимаемой пищей [51]. Препараты Минирин в таблетках и Минирин таблетки подъязычные (для рассасывания) отличаются более высокой безопасностью применения; при их использовании риск случайной передозировки десмопрессина сводится к минимуму или практически отсутствует. K.V. Juul и соавт. (2011) обнаружили, что пациентам требуется меньшая доза Минирин в форме подъязычных таблеток для достижения терапевтического антидиуретического ответа [52]. Препарат Минирин таблетки подъязычные (60 мг, 120 мг, 240 мг) доступен в Российской Фе-

дерации с 2011 г. Соотношение доз десмопрессина, обладающих идентичным терапевтическим эффектом при использовании препарата Минирин в стандартных таблетках и таблетках подъязычных, представлено в таблице. Как видно из данных таблицы, применение препарата Минирин таблетки подъязычные позволяет достичь аналогичного терапевтического эффекта при использовании меньшей дозы десмопрессина, чем при использовании стандартной таблетированной формы препарата Минирин. Это объясняется лучшей биодоступностью Минирин в форме подъязычных таблеток в сравнении со стандартными таблетками – 0,25% против 0,16% соответственно. Дополнительным преимуществом препарата Минирин таблетки подъязычные является отсутствие в лекарственной форме лактозы и крахмала, вследствие чего ему следует отдавать предпочтение при лечении ночного энуреза у детей с лактазной недостаточностью и различными формами пищевой аллергии.

Заключение

Десмопрессин – фармакологический препарат, созданный с применением высоких технологий. Роль оральных форм десмопрессина (Минирин) при ночном энурезе признается зарубежными и отечественными специалистами по расстройствам мочеиспускания в детском возрасте [53–55]. Эффективная терапия энуреза – это не только решение медико-социальной проблемы, но и путь к повышению качества жизни пациентов. Десмопрессин (Минирин) является самым эффективным из доступных препаратов для лечения ночного энуреза. Минирин в подъязычных таблетках в настоящее время рекомендован Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency – ЕМА) в качестве препарата выбора для лечения первичного ночного энуреза у детей. ◉