

УДК 615.035.1+615.036.8/616.62-007.61

Д.В. Шевчук

Значення адреноблокаторів у лікуванні нервово-м'язової дисфункції сечового міхура у дітей

Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня, с. Станішівка, Україна
Житомирський державний університет імені Івана Франка, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Paediatric surgery.Ukraine.2019.3(64):17-21; doi 10.15574/PS.2019.64.17

For citation: Shevchuk DV. (2019). The importance of adrenergic blockers to treat children with neuromuscular dysfunction of the bladder. Paediatric Surgery. Ukraine. 3(64): 17-21. doi 10.15574/PS.2019.64.17

Селективні альфа-адреноблокатори досить широко застосовуються в урологічній практиці для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів. Безпечність та ефективність застосування селективних альфа-адреноблокаторів у дітей із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура (НМДСМ) відмітили ряд закордонних авторів. Однак в Україні досвід застосування альфа-адреноблокаторів для лікування дисфункцій сечового міхура у дітей мізерний.

Мета: вивчити безпечність та ефективність застосування селективного альфа1-адреноблокатора у лікуванні НМДСМ у дітей різного віку.

Матеріали і методи. Досліджено безпечність та ефективність застосування селективного альфа-адреноблокатора доксазозину у дозі 0,25–1,0 мг/добу у 90 дітей з НМДСМ, які знаходились на лікуванні в умовах хірургічного відділення №2 Житомирської ОДКЛ. Вік хворих становив від 1 місяця до 17 років (у середньому 4,8 року). Хлопчиків було 74 (82,2%), дівчаток – 16 (17,8%).

Результати. Тривалість застосування препарату становила від шести місяців до трьох років. Контрольному огляду підлягало 40 (44,4%) дітей. У 36 (90%) пацієнтів з НМДСМ відмічались зміни у суб'єктивних відчуттях. Відмічена динаміка в уродинамічних та ультразвукових показниках, що вказувало на покращання накопичувально-евакуаторної функції сечового міхура. На контрольній цистоскопії виявлено зменшення рівня трабекулярності та кількості псевдодивертикулів.

Висновки. Застосування селективних альфа-адреноблокаторів (доксазозину) є безпечним та достатньо ефективним у комплексному лікуванні НМДСМ у дітей. Однак без хірургічної корекції причини НМДСМ монотерапії фармпрепаратами буде недостатньо.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, лікування, сечовий міхур, нервово-м'язова дисфункція сечового міхура, адреноблокатори.

The importance of adrenergic blockers to treat children with neuromuscular dysfunction of the bladder

D.V. Shevchuk

Zhytomyr Oblast Children's Clinical Hospital, Stanishevka, Ukraine

Zhytomyr Ivan Franko State University, Ukraine

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Selective alpha-blockers are widely used in urological practice for the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. Safety and efficacy of selective α -blockers in children with neuromuscular dysfunction of bladder noted a number of foreign authors. However, experience with α -blockers for the treatment of dysfunctions of the urinary bladder in children in Ukraine poor.

The aim of the study. To study the safety and efficacy of selective α 1-blocker in the treatment of neuromuscular dysfunction of the bladder in children of all ages.

Оригінальні дослідження. Урологія та гінекологія

Materials and methods. The safety and efficacy of selective α -blocker doxazosin at a dose of 0.25-1.0 mg/day in the treatment of neuromuscular dysfunction of the bladder in 90 children who were treated in a surgical department No.2 Zhytomyr Oblast Children's Clinical Hospital were learnt. The age of patients ranged from 1 month to 17 years (mean 4.8 years). The boys were 74 (82.2%), 16 girls (17.8%).

Results. The duration of the drug ranged from 6 months to 3 years. Equipment inspection subject 40 (44.4%) children. In 36 (90%) patients with neuromuscular dysfunction of the bladder were recorded changes in subjective feelings. The noted speaker in urodynamic and ultrasound parameters, indicating improvement Cumulative-evacuation function of the bladder. On the control cystoscopy detected trabekulyarnosti and reducing the number psevdodyvertikuliv.

Conclusions. Thus, the use of selective α -blockers (doxazosin) is safe and quite effective in treatment of neuromuscular dysfunction of the bladder in children. However, without surgical correction causes neuromuscular dysfunction of the bladder, pharmaceuticals monotherapy is inadequate.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, treatment, bladder, neuromuscular dysfunction of the bladder, α -blockers.

Значение адrenoблокаторов в лечении нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря у детей

Д.В. Шевчук

Житомирская областная детская клиническая больница, с. Станишовка, Украина

Житомирский государственный университет имени Ивана Франко, Украина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Селективные альфа-адrenoблокаторы достаточно широко применяются в урологической практике для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевых путей. Безопасность и эффективность применения селективных альфа-адrenoблокаторов у детей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря (НМДМП) отметили ряд авторов. Однако опыт применения альфа-адrenoблокаторов для лечения дисфункций мочевого пузыря у детей в Украине мизерный.

Цель: изучить безопасность и эффективность применения селективного альфа1-адrenoблокатора в лечении НМДМП у детей разного возраста.

Материалы и методы. Исследована безопасность и эффективность применения селективного альфа-адrenoблокатора доксазозина в дозе 0,25–1,0 мг/сут у 90 детей с НМДМП, находившихся на лечении в условиях хирургического отделения №2 Житомирской ОДКБ. Возраст больных составил от 1 месяца до 17 лет (в среднем 4,8 года). Мальчиков было 74 (82,2%), девочек – 16 (17,8%).

Результаты. Длительность применения препарата составляла от шести месяцев до трех лет. Контрольному осмотру подлежали 40 (44,4%) детей. У 36 (90%) пациентов с НМДМП отмечались изменения в субъективных ощущениях. Обнаружена динамика в уродинамических и ультразвуковых показателях, что указывало на улучшение накопительно-эвакуаторной функции мочевого пузыря. На контрольной цистоскопии выявлено снижение уровня трабекулярности и количества псевдодивертикулов.

Выводы. Применение селективных альфа-адrenoблокаторов (доксазозина) является безопасным и достаточно эффективным в комплексном лечении НМДМП у детей. Однако без хирургической коррекции причины НМДМП монотерапии фармпрепаратами будет недостаточно.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, лечение, мочевого пузыря, нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, адrenoблокаторы.

Вступ

Селективні альфа-адrenoблокатори досить широко застосовуються в урологічній практиці для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів [11].

На думку С.С. Нікітіна (2006), при нейрогенній дисфункції сечового міхура має місце порушення внутрішньоорганного кровотоку (зокрема вазоконстрикція). Застосування α -адrenoблокаторів дає можливість покращити кровотік у стінці сечового міхура, таким чином покращивши уродинаміку [1].

Безпечність та ефективність застосування селективних альфа-адrenoблокаторів у дітей із нервово-м'язовою дисфункцією сечового міхура (НМДСМ) відмітили ряд закордонних авторів [2–4,14]. Таку саму ефективність відмічено і при лікуванні первинної дисфункції шийки сечового міхура у дітей [6].

Натомість Paweł Kroll та співавт. (2016) не знайшли статистично достовірного впливу селективних альфа-адrenoблокаторів на функцію сфінктера сечового міхура та, відповідно, на лікування

НМДСМ [10]. Y. Homys та співавт. (2011) не виявили ефективності α -адrenoблокаторів у лікуванні НМДСМ, хоча підтвердили їх добру переносимість у пацієнтів дитячого віку [8].

Схематичне зображення розташування альфа-адренорецепторів у нижніх сечових шляхах за P.F. Austin (2009) наведено на рис. 1.

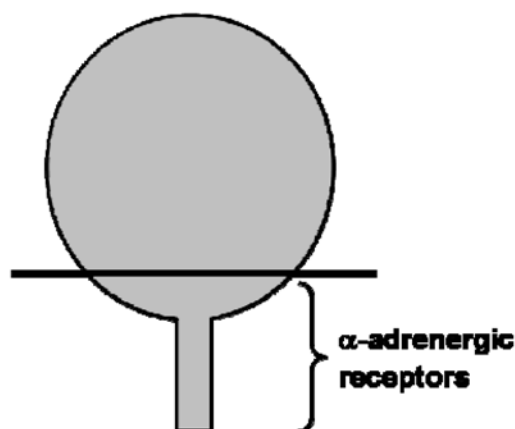


Рис. 1. Розташування альфа-адренорецепторів [3]

У 2016 році закінчились рандомізовані клінічні дослідження стосовно застосування адреноблока- тора тамсулозину гідрохлориду при нейрогенному сечовому міхурі у дітей, які проводились, у тому числі, й в Україні (Чернівці) [5].

Однак досвід застосування α -адреноблокаторів для лікування дисфункцій сечового міхура у дітей в Україні мізерний.

Мета дослідження: вивчити безпечність та ефек- тивність застосування селективного-адрено- блокатора у лікуванні НМДСМ у дітей різного віку.

Матеріал і методи дослідження

Досліджено безпечність та ефективність застосу- вання селективного α_1 -адреноблокатора доксазози- ну у дозі 0,25–1,0 мг/добу у лікуванні НМДС у 90 ді- тей, які знаходились на лікуванні в умовах хірургічного відділення №2 Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні. Вік хворих становив від 1 місяця до 17 років (у середньому 4,8 року). Хлоп- чиків було 74 (82,2%), дівчаток – 16 (17,8%).

Усім хворим з діагностичною та/або лікувальною метою проводилась уретроцистоскопія. Показан- ням до застосування селективного α_1 -адренобло- катора була візуально підтверджена гіпертрофія детрузора, що полягало у трабекулярності сечового міхура. За наявності органічної причини інфравези- кальної обструкції (клапан задньої уретри чи стрик- тура уретри), призначення фармпрепарату про- водилось після попереднього ендоскопічного розсічення причини обструкції. У сумнівних випад- ках селективний α_1 -адреноблокатор призначався за результатами уродинамічного дослідження.

Основними критеріями ефективності, окрім суб'єктивних відчуттів пацієнтів, вважалась дина- міка залишкової сечі та товщини стінки сечового міхура за даними УЗД та результати уродинамічно- го дослідження.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення до- сліджень отримана інформована згода офіційних представників пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість застосування препарату становила від шести місяців до трьох років. Критерієм для при- пинення його прийому служила сукупність факто- рів: відсутність дизуричних розладів; зменшення чи зникнення розширення верхніх сечових шляхів за даними інструментальних методів дослідження; від- сутність залишкової сечі після мікції у об'ємах, біль- ших за фізіологічні; позитивні зміни при уродина- мічному дослідженні; цистоскопічна картина та тривала ремісія після інфекції сечовивідних шляхів.

Контрольному огляду підлягали 40 (44,4%) дітей. У результаті опитування встановлено, що у 36 (90%) пацієнтів, хворих на НМДСМ, відмічались зміни у суб'єктивних відчуттях – зменшилися відчуття пере- повнення сечового міхура та збільшився струмінь сечі.

Важливим методом діагностики порушення функції сечового міхура серед дітей, що негативно ставляться до уродинамічного дослідження, є УЗД. У ході дослідження визначаються об'єм сечового міхура і товщина стінки сечового міхура у момент, коли діти вказують на наповнення сечового міхура і бажання мікції. УЗД повторюється після мікції з метою вимірювання товщини стінки сечового міху- ра та об'єму залишкової сечі (пустим сечовий міхур вважається за наявності залишкової сечі менше 10% від нормального об'єму). Товщина стінки сечового міхура вимірювалась перпендикулярно в сагіталь- ній площині. Середня товщина була розрахована як середнє з трьох вимірів, тобто передня, задня і бічна сторони сечового міхура [13]. За даними S. Jequier, O. Rousseau (1987), верхні межі товщини стінки се- чового міхура становлять 3 мм і 5 мм (при повному та порожньому сечовому міхурі відповідно) [9]. Од- нак у доступній літературі відсутні нормальні по- казники товщини стінки сечового міхура у здорових дітей, які могли б слугувати орієнтиром для порів- няльної характеристики.

У ряді випадків одним з критеріїв НМДСМ є на- явність констипації у дитини. Допоміжним мето- дом діагностики при комбінації вказаних патоло- гічних змін з боку органів тазового дна може бути УЗД, коли визначається діаметр прямої кишки. Так, товщина прямої кишки, більша за 3 см, може вка-

Таблиця 1

Результати ультразвукового дослідження сечового міхура

| Показник | Початок лікування | 3 місяці | 6 місяців | 1 рік | 3 роки |
|------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|----------|----------|
| Об'єм залишкової сечі, % | 68,3±22,1 | 52,4±16,2 | 31,8±12,7 | 20,3±7,0 | 11±5,3 |
| Товщина стінки сечового міхура, мм | 4,2±0,8 | 4,0±0,75 | 3,1±0,5 | 3,0±0,45 | 3,0±0,42 |

Оригінальні дослідження. Урологія та гінекологія

Таблиця 2

Результати УЗД верхніх сечових шляхів

| Показник / Термін проведення дослідження | Початок лікування | 3 місяці | 6 місяців | 1 рік | 3 роки |
|--|-------------------|----------|-----------|---------|---------|
| Товщина паренхіми, мм | 4,6±1,2 | 4,8±1,1 | 5,3±0,9 | 7,3±0,8 | 8,9±0,9 |
| Діаметр чашечок, мм | 5,8±2,3 | 5,3±2,0 | 5,1±1,8 | 3,2±0,8 | 3,0±0,9 |
| Діаметр миски, мм | 19,3±4,5 | 16,8±4,1 | 13,4±3,6 | 6,5±1,3 | 6,0±1,2 |
| Діаметр сечовода, мм | 7,2±2,4 | 6,5±2,2 | 5,7±2,0 | 3,0±0,8 | 2,5±0,8 |

Таблиця 3

Результати уродинамічного та цистометричного дослідження

| Показник / Термін проведення дослідження | Початок лікування | 6 місяців | 1 рік |
|--|-------------------|-----------|-------|
| Pves, cm H ₂ O | 15 | 2 | 2 |
| Pdet, cm H ₂ O | 15 | 2 | 2 |
| LeakPointPressure (LPP), cm H ₂ O | >90 | >30 | 30 |
| Qmax, ml/s | 8,7 | 12,4 | 15,8 |
| Qave, ml/s | 5,3 | 7,5 | 14,3 |

зувати на наявність констипації та дисфункції сечового міхура.

Динамічні результати УЗД сечового міхура наведені у табл. 1.

За результатами УЗД верхніх сечових шляхів у 36 (90%) пацієнтів, що підлягали контрольному



Рис. 2. Цистоскопічна картина, притаманна нервово-м'язовій дисфункції сечового міхура у дитини з інфравезикальною обструкцією

огляду, відмічалось розширення збиральної системи нирок та сечоводів на початку лікування. Через рік після початку комплексного лікування із застосуванням α -адреноблокатора доксазозину розширення збиральної системи верхніх сечових шляхів понад нормативні показники відмічалось у 30 (83,3%), через три роки – у 16 (44,4%) пацієнтів (табл. 2). Отримані дані корелюють із даними інших дослідників [12]. Слід зазначити, що резидуальне розширення верхніх сечових шляхів не було уродинамічно значущим, тобто таким, що призводило до хронічного уростазу та/або рецидивного/латентного перебігу хронічного захворювання нирок.

Одним з найбільш інформативних методів діагностики дизуричних розладів є уродинамічне дослідження з проведенням цистометрії. Дослідження уродинаміки проводилось 10 (11,1%) пацієнтам, які отримували доксазозин у комплексному лікуванні НМДСМ (табл. 3).

Додатково, для визначення ефективності сечопуску, обчислювалася уретральна резистенція на початку та наприкінці лікування за формулою:

$$R = P_{ves} / Q,$$

де

R – resistance (опір);

Pves – vesical pressure (тиск сечового міхура);

Q – flow rate (швидкість потоку) [7].

На початку лікування R=1,72; через 6 місяців – 0,16; через 1 рік – 0,13.

Однак слід враховувати, що уродинамічні та цистометричні показники є індивідуальними і можуть залежати від ряду чинників, у тому числі й від психоемоційної реакції пацієнта на проведення дослідження. Також варто зазначити відсутність нормативних показників урофлоуметрії та електроміографії у здорових дітей, які можна було б порівнювати з показниками у дітей, що страждають на дисфункцію сечового міхура.

Контрольна цистоскопія виконана 28 (70%) хворим. У 26 (93%) діагностовано зменшення трабекулярності сечового міхура (рис. 2). Зауважимо, що уніфікованого критерію ступеня трабекулярності не існує, тому показник зменшення трабекулярності стінки сечового міхура у хворого є досить суб'єктивним.

У жодного пацієнта не відмічалось ускладнень чи небажаних наслідків у результаті прийому препарату.

Висновки

Застосування селективного α_1 -адреноблокатора (наприклад, доксазозину) є безпечним та достатньо ефективним у комплексному лікуванні НМДСМ у дітей. Однак без хірургічної корекції причини НМДСМ монотерапії фармпрепаратами буде недостатньо.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Nikitin SS. (2006). The rationale and effectiveness of the combined use of M-cholitics and alpha-blockers in the treatment of children with hyperactive urinary bladder. Abstract of the dissertation candidate of medical science. 14.00.35 pediatric surgery. Moscow: 23 [Никитин СС. (2006). Обоснование и эффективность сочетанного применения М-холитиков и альфа-адреноблокаторов при лечении детей с гиперактив-

2. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. (1999, Sep). alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol.* 162 3 Pt 2): 1064-7.
3. Austin PF. (2009). The role of alpha blockers in children with dysfunctional voiding. *The Scientific World JOURNAL: TSW Urology* 9: 880-883. DOI 10.1100/tsw.2009.98.
4. Cain MP, Wu SD, Austin PF, Herndon CD, Rink RC. (2003, Oct). Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. *J Urol.* 170 4 Pt 2): 1514-5; discussion 1516-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000085961.27403.4a>.
5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00340704(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00340704>
6. Donohoe JM, Combs AJ, Glassberg KI. (2005, Jan). Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents II: results of treatment with alpha-adrenergic antagonists. *J Urol.* 173(1): 212-6.
7. Gleason DM, Lattimer J. (1962). The pressure-flow study: a method for measuring bladder neck resistance. *J Urol.* 87: 844-852.
8. Homsy Y, Arnold P, Zhang W. (2011, Nov). Phase IIb/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. *J Urol.* 186(5): 2033-9. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.021.
9. Jequier S, Rousseau O. (1987). Sonographic measurements of the normal bladder wall in children. *AJR Am J Roentgenol.* 149: 563-6.
10. Kroll P, Gajewska E, Zachwieja J, Sobieska M, Mańkowski P. (2016). An Evaluation of the Efficacy of Selective Alpha-Blockers in the Treatment of Children with Neurogenic Bladder Dysfunction – Preliminary Findings. *Int J Environ Res Public Health.* 13: 321. doi:10.3390/ijerph13030321.
11. Kuo H-C. (2010). The Application of Alpha-adrenergic Receptor Blocker in Lower Urinary Tract Dysfunction that is beyond Benign Prostatic Hyperplasia. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 4(3): 73-78.
12. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. (1986, Jan). The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol.* 135(1): 90-3. PMID: 3941475.
13. Tafuro L, Montaldo P, Iervolino LR, Cioce F, Del Gado R. (2009). Ultrasonographic bladder measurements can replace urodynamic study for the diagnosis of non-monosymptomatic nocturnal enuresis. *BJU International.* 105: 108-111.
14. Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Akman S, Melikoglu M, Baykara M. (2005). Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *The Journal of Urology.* 174 4(2): 1612-1615. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000179241.99381.5e>.

Відомості про автора:

Шевчук Дмитро Володимирович – к.мед.н., доц.; лікар-уролог дитячий хірургічного відділення №2 та консультативної поліклініки Житомирської ОДКЛ; доц. каф. медико-біологічних дисциплін Житомирського державного університету імені Івана Франка, доц. каф. урології НМАПО імені П.Л. Шуприка. Адреса: Житомирський р-н, с. Станишівка, шосе Сквирське, 6, хірургічне відділення №2; тел. (0412) 342484. ResearcherID C-3853-2016; ID orcid.org/0000-0002-3466-3430.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2019 р., прийнята до друку 12.09.2019 р.