

Liječenje primarne monosimptomatske noćne enureze dezmpresinom

Desmopressin therapy for primary nocturnal monosymptomatic enuresis

Ljerka Banožić, Andrea Šimić Klarić, Zdravko Kolundžić, Nelica Šimleša, Ile Rašteggorac*

Sažetak

Cilj: Cilj ovoga rada je prikazati naša iskustva u liječenju primarne monosimptomatske noćne enureze dezmpresinom.

Metode: U retrospektivnom istraživanju ispitanici su bili 58-ero djece u dobi od 5 do 13 godina, od toga 32 dječaka (51%) i 31 djevojčica (49%), koji su pregledani i liječeni dezmpresinom u Općoj županijskoj bolnici Požega, u razdoblju od 2008. do 2012. godine.

Rezultati: Peroralno liječenje dezmpresinom (tbl 0,2 mg) trajalo je 12-18 mjeseci. Od ukupno 42-ero liječene djece, njih osmero (19,0%) nije imalo povoljan terapijski odgovor, šestero od njih je imalo recidiv tri mjeseca po ukidanju terapije, a dva pacijenta su i uz terapiju bila enuretična. U praćenju je izgubljeno 16 pacijenata. 34 djece (80,9%) na navedenu terapiju imalo je dobar terapijski učinak, odnosno više od 90% suhih noći u mjesec dana. Najviše pacijenata bilo je u dobi između šest i osam godina (23 pacijenta, 38%).

Zaključak: Dobiveni rezultati potvrđuju uspješnost terapije dezmpresinom u liječenju primarne monosimptomatske noćne enureze u ovom istraživanju u 80,9% slučajeva.

Ključne riječi: primarna monosimptomatska noćna enureza, djeca, dezmpresin

Summary

Aim: The aim of this study is to show our experience in the treatment of primary nocturnal monosymptomatic enuresis with desmopressin.

Methods: In this retrospective study, the examinees were 58 children aged 5 to 13 years, 32 boys (51%) and 31 girls (49%) treated with desmopressin for primary nocturnal enuresis in Požega General County Hospital, from 2008 to 2012.

Results: Treatment with peroral desmopressin (0.2 mg) lasted from 12-18 months. From among the total number of 42 children, 8 (1.0%) didn't achieve favourable therapeutic effect, six of them had relapses three months after therapy was stopped and two patients were still enuretic during the therapy. 16 patients were lost in the follow-up. 34 (80.9) children had good response on desmopressin therapy, meaning more than 90% dry nights monthly. Most patients were between six and eight years of age (24.38%).

Conclusion: The results confirmed good efficacy of desmopressin in treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in 80.9% of patients in our study.

Key words: primary nocturnal enuresis, children, desmopressin

The family physician must ensure the continuity of health care and also be transferred

Med Jad 2014;44(1-2):51-54

Uvod

Razvoj svjesnog osjeta punjenja mokraćnog mjehura dovršen je između prve i druge godine života. Sposobnost voljnog mokrenja ili inhibicije mokrenja razvija se između druge i treće godine života. Paralelno se razvija i socijalna svijest u vezi mokrenja. U dobi između tri i četiri godine većina djece imaju obrazac mokrenja odraslih, te su suha danju i noću.¹

* **Opća županijska bolnica, Požega** (Ljerka Banožić dr. med., dr. sc. Andrea Šimić Klarić dr. med., dr. sc. Zdravko Kolundžić, mr. sc. Nelica Šimleša, Ile Rašteggorac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Ljerka Banožić dr. med., Opća županijska bolnica, Požega, Osječka 107, 34000 Požega, e-mail: ljbanozic@gmail.com

Primljeno / *Received* 2013-06-26; Ispravljeno / *Revised* 2013-11-08; Prihvaćeno / *Accepted* 2013-11-26

Enureza je pojava nehotičnog mokrenja u snu kod djece u dobi kada bi kontrola mokrenja trebala biti uspostavljena, odnosno do navršene pete godine života. Enuretično je 20% petogodišnjaka (omjer dječaci:djevojčice 2:1), 10% desetogodišnjaka i 2% petnaestogodišnjaka.² U odrasloj dobi 1-3% ljudi je enuretično.³ Razlikujemo primarnu i sekundarnu enurezu. O primarnoj enurezi govorimo kada dijete nikada nije postiglo kontrolu mokrenja noću u razdoblju duljem od šest mjeseci. Kod sekundarne enureze, djeca nakon uspostave kontrole noćnog mokrenja ponovno počinju nevoljno mokriti.

Kod monosimptomatske enureze djeca nemaju dnevne simptome, niti simptome disfunkcije donjeg mokraćnog sustava (inkontinenciju, prisilni nagon na mokrenje, simptome hitnosti, slab mlaz mokrenja, mokrenje na mahove, osjećaj nekompletnoga pražnjenja mokraćnoga mjehura), te nemaju bol u donjem mokraćnom sustavu i genitalijama, što može biti prisutno kod ne-monosimptomatske enureze.⁴

Etiologija enureze je multifaktorijalna s kompleksnom interakcijom genetičkih i okolišnih faktora.⁵ Kod neke djece postoji genetska predispozicija za primarnu monosimptomatsku noćnu enurezu (PMNE). Njezina pojavnost povezuje se s kromosomima 4,8,12,13,22 uz autosomno dominantno nasljeđivanje. Ako su oba roditelja bila enuretična, rizik da će dijete imati PMNE je 75%. Ako je jedan roditelj bio enuretičan, rizik za dijete je 45%. Dvije trećine djece s PMNE ima poremećen cirkadijalni ritam izlučivanja antidiuretskoga hormona (ADH) s niskim noćnim vrijednostima hormona u serumu, radi čega djeca imaju noćnu poliuriju.⁶ Kod preostale trećine djece s PMNE postoji noćna hiperaktivnost mišića detruzora sa smanjenim funkcionalnim kapacitetom mjehura. Obje grupe djece imaju visok prag buđenja.

Istraživanja ukazuju na mogućnost lošije regulacije autonomnog živčanog sustava kao jedinstvenog uzroka enureze koji ujedinjuje sve poznate patofiziološke elemente enureze: poremećaj funkcije mokraćnoga mjehura, poremećaj ritma izlučivanja ADH, te visok prag buđenja. Uz navedeno, rizični faktori za PMNE su: opstipacija, usporen psihomotorni razvoj i druga neurološka odstupanja, sindrom hiperaktivnosti, opstrukcija gornjih dišnih putova i apneja.^{7,8}

Sekundarna noćna enureza najčešće se javlja u dobi između pete i osme godine života. Rizični faktori su: infekcije mokraćnoga sustava, dijabetes melitus, dijabetes insipidus, stres i druga psihopatološka stanja (rastava braka ili nesređen brak roditelja, promjena mjesta boravka, smrt u obitelji, rođenje mlađega brata ili sestre). Važno je razlikovati o kojem se obliku enureze radi, zbog različitog načina liječenja.

Prije odluke o načinu liječenja, potreban je uvid u nalaz kompletne krvne slike, šećera u krvi, urina i urinokulture, ultrazvuk (UZV) bubrega i mokraćnoga mjehura, te elektroencefalogram (EEG). Uz dobru anamnezu i klinički pregled, s posebnim osvrtom na vanjsko spolovilo, te moguće neurološke ispade, potrebno je pratiti dnevnik unosa tekućine i mokrenja s bilježenjem vremena i količine unesene tekućine, te vremena i volumena urina tijekom 24 sata. Iz dnevnika unosa tekućine i mokrenja dobivamo informaciju o učestalosti mokrenja, funkcionalnom kapacitetu mokraćnoga mjehura, te podatak o postojanju noćne poliurije.

Liječenje djece s PMNE bez organskih bolesti dijelimo u dvije kategorije. Prvu skupinu čini nefarmakološko liječenje koje uključuje edukaciju djeteta i roditelja, izbjegavanje kažnjavanja djeteta, izbjegavanje uzimanja tekućine u kasnim popodnevrim satima i pred spavanje, izbjegavanje kofeina, čokolade, slane hrane i agruma. Ako je iz dnevnika mokrenja evidentno da dijete ima manji kapacitet mokraćnoga mjehura, potrebno je provoditi dnevne vježbe mjehura (danju dijete zadržavanjem urina produljuje intervale između pojedinih mikcija), te reguliranje stolice. Koristi se i alarm radi buđenja djeteta kada je mokro.

Farmakološko liječenje provodi se dezmpresinom (sintetski analog ADH; selektivni agonist s isključivim antidiuretskim učinkom), te ponekad tricikličkim antidepresivima. Mehanizam djelovanja dezmpresina kod enuretične djece je višestruk: smanjuje volumen urina ispod razine funkcionalnog kapaciteta mjehura, djeluje na proces buđenja, te inhibira aktivnost mjehura noću.⁹ Terapija se provodi sve dok postoje simptomi. Nakon postizanja dobrog terapijskog učinka, ukidanje je postupno.¹⁰ Za vrijeme liječenja potrebno je voditi dnevnik mokrih i suhih jutara.

Cilj ovoga rada je prikazati učinkovitost terapije dezmpresinom u liječenju PMNE.

Metode

U ovom retrospektivnom istraživanju sudionici su 63 pacijenta Dječje nefrološke ambulante Opće županijske bolnice Požega od 2008. do 2012. godine, koji su imali PMNE. 42 pacijenta liječena su dezmpresinom, a ostali su izgubljeni iz istraživanja tijekom praćenja,¹⁶ ili zbog patološkog nalaza EEG-a i sumnje na epilepsiju nisu liječeni dezmpresinom (5 pacijenata).

Prije odluke o liječenju proveden je standardni dijagnostički postupak. Uzeta je detaljna anamneza, učinjen je klinički pregled, uz poseban osvrt na

vanjsko spolovilo i lumbosakralnu regiju, te moguće neurološke ispade. Učinjena je kompletna krvna slika, glukoza u serumu, biokemijski pregled urina i urinokultura, UZV bubrega i mokraćnog mjehura, te EEG.

Terapija dezmpresinom provedena je kod 42 djece u dobi od pet do 13 godina. Dezmpresin tablete od 0,2 mg pacijenti su dobivali navečer prije spavanja kroz tri mjeseca, a nakon toga dva tjedna nisu dobivali lijek, i tako naizmjenično najdulje 12 do 18 mjeseci. Uvidom u dnevnik mokrenja, terapiju smo postupno ukidali nakon što je dijete bilo tri mjeseca suho uz terapiju i dva tjedna bez terapije. Ovu shemu liječenja provodili smo jer istraživanja pokazuju da je mogućnost trajnog izlječenja veća kod davanja lijeka i do godine dana.²

Uspješnost liječenja procjenjivali smo prema sljedećim kriterijima: 1. bez odgovora; 2. djelomičan odgovor (manje od 50% mokrih noći); 3. dobar odgovor (50-90% suhih noći) i 4. potpuni odgovor na liječenje (više od 90% suhih noći).¹³

Ovo istraživanje provedeno je u skladu s etičkim načelima Opće županijske bolnice Požega.

Rezultati

Od 2008. do 2012. godine u Dječjoj nefrološkoj ambulanti Opće županijske bolnice Požega zbog PMNE pregledano je 63 djece u dobi od pet do 13

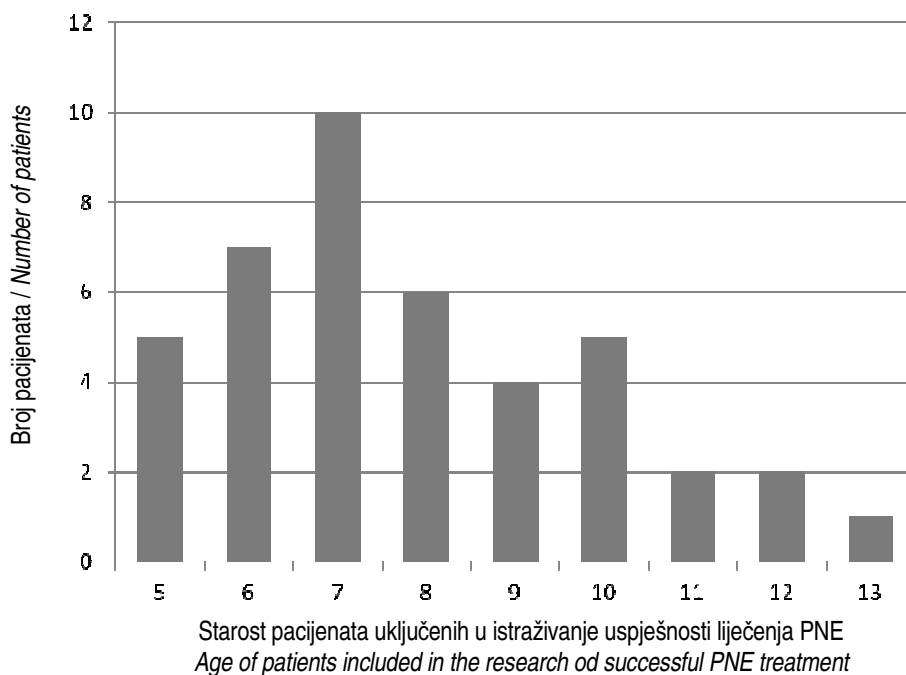
godina, od toga 32 dječaka (51%) i 31 djevojčica (49%). Iz istraživanja je isključeno 16 pacijenata koji se nakon prvoga pregleda nisu više javili. Kod petero djece zbog patološkog nalaz EEG-a i sumnje na epilepsiju nismo provodili liječenje. Terapija dezmpresinom provedena je kod 42 djece. (Slika 1 prikazuje raspodjelu po dobi).

U skupini liječene djece, tijekom obrade kod šestero njih otkrivene su anomalije mokraćnoga sustava (podvojenje kanalnoga sustava bubrega, stenoza uretre), a kod dvoje djece vezikoureteralni refluks drugoga stupnja.

S obzirom na uspjeh terapije dezmpresinom, šestero djece imalo je recidiv tri mjeseca nakon ukidanja terapije. Dvoje djece bilo je bez terapijskoga učinka, dok je 34 djece (80,9%) imalo više od 90% suhih noći, što smo smatrali izlječenjem.²

Rasprava

Ovim istraživanjem prikazana su iskustva terapije dezmpresinom u djece s PMNE tijekom petogodišnjega razdoblja. Dezmpresinom je liječeno 42 djece u dobi od pet do 13 godina. Najviše djece bilo je u dobi od šest i osam godina, što povežemo s polaskom u školu kao najčešćim motivom roditelja i djeteta za odlazak liječniku zbog noćnog mokrenja. Osim toga, dijagnoza enureze može se postaviti tek ulaskom u petu godinu života.



Slika 1. Raspodjela pacijenata prema kronološkoj dobi
 Picture 1 Distribution of patients according to chronological age

Među pacijentima bilo je podjednako dječaka i djevojčica. 19% djece nije uspješno odgovorilo na liječenje dezmpresinom, a 80,9% njih imalo je više od 90% suhih noći u određenom razdoblju, što se smatra uspješnim terapijskim odgovorom.

U istraživanju Kwaka i suradnika iz 2010. godine, uspješnost terapije dezmpresinom bila je 37%, uz značajno veću učestalost recidiva po ukidanju terapije.¹¹ Marschall-Kerhell i suradnici, u istraživanju iz 2009. godine navode 51% djece s potpunim ili parcijalnim odgovorom na terapiju dezmpresinom.¹² Rezultati našega istraživanja bliži su rezultatima istraživanja Cvitković i suradnika, koji su utvrdili potpuni prestanak enureze ili značajno smanjenje broja mokrih noći kod 73% djece.¹³

Veliki postotak izlječenja naših pacijenata vjerojatno je dijelom i posljedica duljine trajanja liječenja. Smatramo da značajno više izliječene djece imamo upravo zbog provođenja terapije tijekom navedenoga razdoblja od 12-18 mjeseci, a s obzirom na rezultate ranijih istraživanja koja pokazuju da je mogućnost trajnog izlječenja veća kod davanja lijeka i do godine dana.² Također tijekom duljeg vremenskog razdoblja dolazi i do sazrijevanja fiziološkog lučenja ADH.

Učestalost enureze u djece školske dobi je značajna. Veliki dio njih se ne liječi, ali su i roditelji i djeca opterećeni simptomima noćne enureze koja ometa normalno funkcioniranje djeteta izvan vlastitoga doma. Liječenje dezmpresinom nije povezano s velikim brojem nuspojava, terapijski učinak je vidljiv nakon kratkoga vremena, pa kod većine pacijenata dovodi do značajnoga smanjenja broja mokrih noći, što dokazuju i rezultati našega istraživanja. Uspješno liječena PMNE utječe na razvoj djetetova samopoštovanja, a također i na smanjenje psihološkog stresa unutar obitelji. Dijete gubi osjećaj različitosti od svojih vršnjaka, omogućeno mu je sudjelovanje u uobičajnim školskim aktivnostima, kao što su školski izleti i putovanja, a sve to doprinosi kvaliteti života djeteta i roditelja. Ovo istraživanje nalazimo korisnim i radi mogućnosti davanja informacije roditeljima na početku liječenja, vezano za liječenje, njegovo trajanje i mogućnosti recidiva.

Zaključak

Tijekom petogodišnjega razdoblja u Nefrološkoj ambulanti 80,9% djece s PMNE liječeno dezmpresinom imalo je nakon 12 do 18 mjeseci liječenja više od 90% suhih noći, što se smatra dobrim terapijskim odgovorom. Dobiveni rezultati potvrdili su uspješnost terapije dezmpresinom u naših pacijenata s PMNE.

Literatura

1. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2000, str. 59-6.
2. Batinić D. Primarna noćna enureza. *Pediatr Croat.* 2008;52 Suppl 1:175-180.
3. Hunskaar S, Burgio K, Diokno AC. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. U: Abrams P, Cardozo I, Khoury S, Wein A. (ur) Paris. Health Publication; 2002, pg:165-201.
4. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-24.
5. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hijalmas K, Stenberg A. Enuresis-background and treatment. *Scan J Urol Nephrol.* 2000; 206 Suppl :1-44.
6. Limbach A, Huckel D, Gelbrich G, Merckenschlager A, Kiess W, Keller E. Modulation of arousal reaction in children with nocturnal enuresis. *Klin Padiatr.* 2007; 219:230-33.
7. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;105:427-32.
8. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr.* 2003;142:515-18.
9. Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J, Neusuess A, Eggert P. Effect of 1-desamino-8-D arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr.* 2007;151:571-4.
10. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012;171: 971-983.
11. Kwak KW, Lee YS, Park KH, Baek M. Efficacy of desmopressin and enuresis alarm as first and second line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: prospective randomized crossover study. *J Urol.* 2010; 184:2521-6.
12. Marschall-Kehrel D, Harms TW. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol.* 2009; 182 Suppl 4 :2022-6.
13. <http://www.poliklinika-helena.hr teme/23-,imirin-u-liječenju-noćnog-mokrenja-u-djece>. Datum pristupa informaciji 20. lipnja 2013.