重症遗尿症药物治疗停药方式的对照研究

唐芳政 刘亚兰 文飞球 张朝霞

(暨南大学附属第二临床学院/深圳市人民医院儿科, 广东 深圳 518020)

[摘要] 目的 探讨不同停药方式对重症遗尿症预后的影响。方法 97例重症遗尿症患儿随机分为对照组($n=47$)和观察组($n=50$),给予同样的药物治疗12周,但采取不同的停药方式。对照组在疗程结束后立即停药;观察组在疗程结束后行阶梯式减量。观察两组自完全停药3个月后遗尿的次数。结果 两组在治疗期间治愈率均为100%。停药3个月后对照组治愈率为60%(28人),观察组为92%(46人),治愈率差异有统计学意义($P<0.01$)。两组药物副作用和患儿依从性差异无统计学意义。结论 重症遗尿症的患儿进行同样的药物治疗方案,但不同的停药方式可导致不同的预后,阶梯式减量停药方式明显优于立即停药的方式。

[中国当代儿科杂志,2010,12(3):198-200]

[关键词] 遗尿症;治疗;儿童

[中图分类号] R256.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)03-0198-03

Comparison of therapeutic effects in severe nocturia: gradual versus immediate drug withdrawal

TANG Fang-Zheng, LIU Ya-Lan, WEN Fei-Qiu, ZHANG Zhao-Xia. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Jinan University Medical College, Shenzhen, Guangdong 518020, China (Email:annalyc@126.com)

Abstract: Objective To investigate possible differences in the prognosis in children with severe nocturia who received different drug withdrawal schedules. **Methods** Ninety-seven children with severe nocturia were randomly assigned to two groups: control ($n=47$) and observed ($n=50$). The control group accepted drug withdrawal immediately, while the observed group accepted dose tapering gradually after a 12-week treatment course. The frequency of enuresis was observed three months after complete drug withdrawal. **Results** During the treatment, the frequency of enuresis in all of children from both the control and the observed groups was reduced by over 90%. Forty-six children (92%) from the observed group showed the frequency of enuresis was reduced by over 90%, but 28 children (60%) from the control group ($P<0.01$) three months after the complete drug withdrawal. There were no significant differences in the adverse effect and the medication compliance between the two groups. **Conclusions** The different schedules of drug withdrawal may lead to different prognosis, and the schedule of gradual drug withdrawal may be superior to the immediate one in children with nocturnal enuresis. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(3):198-200]

Key words: Nocturnal enuresis; Treatment; Child

原发性遗尿症(primary nocturnal enuresis, PNE)是儿童中常见疾病,5岁儿童发病率为15%~20%,随着年龄增长发病率逐渐降低,但仍有1%左右的患儿症状将持续到成人。重型PNE(目前对重型PNE尚无统一定义,在本研究中特指夜晚遗尿次数 ≥ 1 次/日或 ≥ 7 次/周)是一种多病因的临床疾病,大多同时存在夜间抗利尿激素分泌不足、膀胱功能障碍、中枢觉醒功能障碍和隐性脊柱裂等因素使治疗难度加大。针对重型PNE患儿,治疗前应严格检查,在治疗上需采取严格的行为治疗和药物联合治疗。药物治疗目前主要采取醋酸去氨加压素

(DDAVP)+奥昔布宁+阿米替林三联用药^[1],疗效比较理想,但国内外尚无统一的疗程和药物减量方式。本研究将重型PNE患儿随机分为两组,采取同等疗程相同药物治疗,但采取不同的停药方式,研究不同药物停药方式对愈后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2005年4月至2008年6月就诊于深圳市人民医院“儿童遗尿专科门诊”并符合以下

[收稿日期]2009-08-05;[修回日期]2009-10-20

[作者简介]唐芳政,男,硕士,医师。

[通信作者]刘亚兰,副主任医师。

标准的患儿:①年龄5~14岁;②符合PNE,且每晚遗尿次数 ≥ 1 次或 ≥ 7 次/周;③排除器质性疾病:包括尿路感染、尿路结石、肾积水、肾囊肿、血尿和蛋白尿、糖尿病、尿崩症等,但白天有尿床的患儿不在排除标准之内;④治疗前常规行膀胱B超及脊柱X片检查是否存在膀胱容量减少或隐形脊柱裂。⑤在治疗期间,疗效达到治愈标准(尿床次数减少90%以上)。共有97例患儿入选,其中男性58例,女性39例。

1.2 方法

1.2.1 分组 按患儿入选的先后顺序,用随机数字法分为对照组和观察组。对照组47例,男性27例,女性20例,最小年龄6岁,最大年龄13岁,平均年龄9.6岁;观察组50例,男性31例,女性19例,最小年龄5岁,最大年龄13岁,平均年龄9.5岁。

1.2.2 药物治疗方法 两组均在行为治疗的基础上,采用三联药物治疗方案:①奥昔布宁0.1~0.3 mg/kg,每晚1次。②7~10岁患儿阿米替林8.0~12.5 mg,每晚1次;10~14岁患儿12.5~25.0 mg,每晚1次。③DDAVP 0.2 mg,每晚1次。持续治疗12周,记录疗效。

1.2.3 停药方法 12周治疗结束后,对照组立即停药。观察组逐步减量(或称阶梯式减量)直至停药。具体减量方法分为4个阶段:①疗程结束后第一个阶段(2~4周):阿米替林减量一半直至停药,DDAVP和奥昔布宁继续原量服用;②第二阶段(2~4周):奥昔布宁减量一半直至停药,DDAVP继续原量服用;③第三阶段 DDAVP 减量:减量原则为每2~4周减掉0.05 mg。最后改为0.1 mg,隔日每晚1次,服用2~4周;④完全停药。如果每一阶段未达到理想疗效则延长本阶段1~2周甚至3~4周再进入下一阶段。患儿减量期最短时间为10周,最长16周,平均为12.4周。

1.2.4 疗效判断 停药后两组患儿均随访3个月,观察记录3个月内尿床的总次数,并与治疗前的尿床次数比较,判断治愈和好转的例数。判断标准^[2]:遗尿次数减少90%以上为治愈;遗尿次数减少50%~90%为有效。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗期间,两组的治愈率均为100%。停药3

月后,对照组治愈率为60%(28人),有效率为40%(19人);观察组治愈率为92%(46人),有效率为8%(4人),两组疗效差异有统计学意义($\chi^2 = 14.082, P < 0.01$)。

2.2 两组药物不良反应

服药期间部分患儿出现食欲减退,其中对照组7例,观察组8例。经过胃肠道调理,患儿食欲逐渐恢复正常。未观察到其他药物不良反应发生。停药3个月后亦未出现任何不良反应。两组间药物不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组患儿的依从性

对照组最初入选人数为50例,最终有47例完成治疗,占94%;治疗组最初入选人数为65例,最终有50例完成治疗,占77%。两组患儿依从性差异无统计学意义($\chi^2 = 6.242, P > 0.05$)。

3 讨论

PNE给患儿的身心健康造成很大的影响,但目前在治疗上尚无统一的方案。随着国内外研究的进展,PNE的发病机制逐渐清晰^[3],针对明确的病因予以治疗。目前治疗主要包括行为治疗和药物治疗。行为治疗主要有行为矫正和唤醒;药物治疗有DDAVP、奥昔布宁和阿米替林等药物单独或联合使用,PNE的治愈率明显提高,可达到60%~90%^[4-6]。

研究发现重症PNE大多同时存在多种发病因素,如膀胱功能障碍、隐性脊柱裂等因素均可对治疗效果产生影响^[7-8],使治疗难度加大。DDAVP是治疗遗尿症的首选药物^[9-10],但因价格昂贵,在治疗剂量和疗程上均受到限制。同时,单独使用某种药物,只能针对遗尿症的部分病因,疗效并不十分理想,且复发率较高^[11],采取药物联合治疗是首选的治疗方案^[12]。依照药物联合治疗方案,在服用药物过程中大都能取得令人满意的疗效,但疗程完成后立即停药,复发率较高,采取阶梯式减量方法往往能取得良好的治疗效果^[10]。

不同药物针对不同病因发挥功效,从而弥补机体相应的功能缺陷。通过药物阶梯减量,逐步去除某种药物,诱导机体相应功能逐渐恢复,稳步推进,使机体各种功能恢复正常。药物阶梯减量第一步是将阿米替林减量,阿米替林是三环类抗抑郁药,同时具有降低膀胱逼尿肌张力作用;第二步是将奥昔布宁减量,奥昔布宁具有依赖性增加膀胱容量,缓解逼尿肌张力的作用。目的是针对患儿功能性膀胱障碍

以及小膀胱的特点,使膀胱自身功能得到恢复。第三步将 DDAVP 逐渐减量是关键的一步,DDAVP 能浓缩夜间尿液从而起到抗利尿的作用,是治疗的重要药物,需逐步减量,诱导机体去氨加压素在夜间分泌增加和恢复正常的分泌规律,达到彻底的治愈。根据重症 PNE 患儿遗尿病情严重程度不同,减量充分考虑个体差异,减少停药后的复发,从而保证了疗效的稳定。

在药物不良作用方面,两组均有数例患儿在服用药物期间出现食欲减退。治疗组因逐步减量,服药总剂量较对照组大,但并未发现更多的药物不良反应。停药3个月后,亦未出现后期的不良反应。在治疗依从性方面治疗组较对照组差,但差异无统计学意义。其原因可能与患儿症状得到控制,家属存在侥幸心理,以及 DDAVP 价格较贵,给患儿家庭造成一定经济压力有关。

本研究首次提出重型 PNE 药物阶梯减量方案,并证实了该方法对 PNE 治疗的有效性和可行性,为重型 PNE 治疗提供了一种可靠的治疗方法。

[参 考 文 献]

[1] 刘亚兰,文飞球,周克英. 重型遗尿症 977 例药物治疗分析[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(7):531-533.
[2] 杨霁云. 小儿遗尿症临床诊治及研究的现状[J]. 中华儿科杂

志,2000,38(5):335-336.
[3] 马骏,金星明. 原发性遗尿症的病因学进展[J]. 中国儿童保健杂志,2007,15(2):173-174.
[4] Neveus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis[J]. J Urol, 2001, 166(6):2459-2462.
[5] Ozden C, Ozdal OL, Aktas BK, Ozelci A, Altinova S, Memis A. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in the treatment of primary nocturnal enuresis[J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40(3):583-586.
[6] 黄凯风,刘斌清,熊嗣玉. 药物与行为干预相结合治疗原发性遗尿症[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(6):563-564.
[7] Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Ogawa Y. Location of spina bifida occulta and ultrasonographic bladder abnormalities predict the outcome of treatment for primary nocturnal enuresis in children[J]. Int J Urol, 2007, 14(1):33-38.
[8] 刘亚兰,文飞球,周克英,孙枫. 儿童遗尿症 1500 例问卷及检查分析[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(6):419-421.
[9] Lottmann H, Baydala L, Eggert P, Klein BM, Evans J, Norgaard JP. Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multinational study[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(1):35-45.
[10] Kanaheswari Y. The treatment of primary nocturnal enuresis in Malaysia[J]. Med J Malaysia, 2006, 61(5):608-615.
[11] 吕麟亚,李旭良,何大维,魏光辉,林涛,陈致远. 小儿原发性遗尿症治疗方法选择及疗效评价[J]. 中华小儿外科杂志,2003,24(4):326-328.
[12] Lee T, Suh HJ, Lee HJ, Lee JE. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutynin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial[J]. J Urol, 2005, 174(3):1084-1087.

(本文编辑:黄 榕)

· 消息 ·

全国第八届儿童发育和早产儿优化发展临床学术研讨会 暨学习班征文通知

儿童早期发展和早产儿等高危新生儿早期干预涉及多学科合作,为了把这些交叉学科及专业的科研成果让大家共享,由中国优生优育协会、中华预防医学会主办的全国第八届儿童发育和早产儿优化发展临床学术研讨会暨学习班定于2010年7月16日至20日在北京召开。会间将邀请国内外著名的围产医学、儿童早期干预、儿科临床、儿童保健,小儿眼科、康复医学等方面的专家做专题报告,并授予国家级医学继续教育学分。会议征文可为涉及儿童早期发展、高危儿早期干预基础、临床、营养、保健、管理、康复、心理、教育等各方面内容的论文。稿件寄至北京市宣武区清芷园11号楼B座105号宝篮贝贝儿童早期发展中心,鲍秀兰、孙淑英收。邮编:100054。联系电话:010-63528545;或投稿至baoxl@163bj.com。截稿日期:2010年5月15日。