

Pregledni članek / Review article

## MONOSIMPTOMATSKO NOČNO MOČENJE PRI OTROCIH

## MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS IN CHILDREN

A. Zorman<sup>1</sup>, K. Meštrović-Popovič<sup>1</sup>, J. Vande Walle<sup>2</sup>, A. Meglič<sup>3</sup>*(1) Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija**(2) Pediatric Nephrology Unit, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium**(3) Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

Monosimptomatsko nočno močenje (enureza) je močenje postelje v spanju pri otrocih, starejših od 5 let, ki nimajo dnevnih motenj mikcije. Patofiziologija enureze je zapletena, ključni patogenetski mehanizmi pa so nočna poliurija, visok prag za zbujanje ob polnem sečniku in čezmerno aktiven detruzor. Pomembno vlogo imajo hkratno zaprtje in nevropsihiatrične motnje, ki močno vplivajo na uspešnost zdravljenja. V večini primerov lahko monosimptomatsko nočno močenje uspešno zdravimo z učenjem in nasveti glede režima uživanja tekočin in prehranjevanja, s pravilnimi navadami na stranišču pa tudi s predpisom ustreznih zdravil. Zdravljenje z dezmpresinom in uporaba alarma za nočno zbujanje sta enakovredni metodi zdravljenja prvega reda.

**Ključne besede:** nočno močenje, monosimptomatsko, patogeneza, vodenje.

### ABSTRACT

Monosymptomatic enuresis is defined as intermittent bedwetting while asleep in a child older than 5 years, who does not have any daytime urinary dysfunction. The pathophysiology of enuresis is complex, the crucial pathogenic mechanisms being nocturnal polyuria, an increased arousal threshold and detrusor overactivity. Comorbid conditions (e.g., constipation and neuropsychiatric disorders) play an important role and can decrease the chance of successful therapy. In most cases, monosymptomatic enuresis can be effectively managed by education, including advice on drinking, eating and proper toilet habits, and the prescription of appropriate medication. Desmopressin and alarm treatment are considered to be equivalent first-line management.

**Key words:** enuresis, monosymptomatic, pathogenesis, management.

## UVOD

Nočno močenje ali nočna enureza (NE) je po definiciji mednarodnega združenja za otroško kontinenco (angl. *International Continence Children's Society*, ICCS) stanje, ki opisuje nočno uhajanja seča v spanju pri otrocih, starejših od 5 let. Po zadnji klasifikaciji iz leta 2014 (1) o monosimptomatski nočni enurezi (MNE) govorimo, če ob nočnem močenju postelje ni dnevnih mikcijskih motenj (dnevne inkontinence seča, urgentnih mikcij, pogostih mikcij, manevrov zadrževanja seča ipd.). Otroci s pridruženimi dnevnimi simptomi imajo nemonosimptomatsko nočno enurezo (NMNE). Ne glede na to, ali gre za monosimptomatsko ali nemonosimptomatsko NE, je močenje lahko primarno (tj. neprekinjeno prisotno od rojstva) ali sekundarno (uhajanje seča v spanju nastopi po predhodnem držnem obdobju, ki je trajalo vsaj 6 mesecev).

Patofiziologija MNE vključuje visok prag za zbujanje ob polnem sečniku, nočno poliurijo in/ali čezmerno aktiven sečni mehur oz. zmanjšano funkcionalno zmogljivost mehurja. Pri številnih otrocih je prisotna dedna obremenjenost. Dokazano je, da imajo otroci z MNE več vedenjskih težav.

Glede na izsledke številnih raziskav je razširjenost nočnega močenja različna; po ocenah redno moči posteljo 5,8–15,5 % otrok v starosti 5–7 let (2, 3). Ocenjena razširjenost je odvisna od starosti otrok in opredelitve enureze. Tudi v Sloveniji smo izpeljali dve raziskavi o razširjenosti MNE (pri 5-letnikih in pri starejših otrocih) in razširjenost pri otrocih, starih 5 let, ocenili na 8,7 % (4), pri otrocih, starih 6–15 let, pa na 12,4 % (5). Različni rezultati kljub enotno opredeljeni MNE z nepričakovano nižjo razširjenostjo MNE v skupini mlajših otrok so najverjetneje odraz različnih uporabljenih metodologij. V raziskavi na vzorcu 5-letnih otrok so namreč vprašalnik izpolnjevali starši, v raziskavi na vzorcu starejših otrok pa sami otroci. Ne glede na to je razširjenost MNE v otroški populaciji v Sloveniji primerljiva z izsledki drugih raziskav po svetu.

Zdravljenje močenja z dnevnimi mikcijskimi motnjami ali brez njih ostaja izziv za mnoge splošne in družinske zdravnike, pediatre ter pediatrične urologe. Dnevne mikcijske motnje so najpogostejše pri otrocih, ki niso osvojili pravilnega vedenjskega vzorca uriniranja. Sposobnost hotenega zadrževanja seča je eden pomembnejših mejnikov v razvoju malčka. Pomembni znaki, da je otrok pripravljen na privajanje na stranišče, so zadostni telesna in duševna zrelost ter zanimanje za odvajanje od plenice (6). Ker je razvoj pri otrocih izrazito individualen, natančnih smernic za začetek odvajanja od plenice ni. Kaerts in sod. kot najprimernejše obdobje omenjajo starost 12–30 mesecev (7).

Za MNE je značilno, da je prehodna motnja, ki pri 15 % otrok z MNE na leto spontano izzveni. Pri vztrajanju enureze v kasnejše obdobje se verjetnost spontanega umika težav izrazito zmanjša.

## PATOGENEZA

Če količina nastalega seča ponoči preseže zmogljivost sečnega mehurja in se otrok ob tem ne zbudi, pride do nočnega močenja. Količino nastalega nočnega seča ureja antidiuretični hormon (ADH). Ob vzpostavljenem normalnem cirkadianem ritmu izločanja ADH je raven hormona ponoči občutno višja kot podnevi, zato se izloča majhna količina bolj koncentriranega seča. Podnevi, ko se raven ADH v krvi zmanjša, nastaja večja količina manj koncentriranega seča. Pri osebah z MNE cirkadiani ritem izločanja ADH še ni dozorel in še ni vzpostavljen, zato ponoči nastaja veliko seča z nizko osmolalnostjo (11).

Motnje spanja uvrščamo med pogoste spremljajoče motnje pri otrocih z enurezo. Starši poročajo, da otroci z enurezo izredno globoko spijo in jih zelo težko prebudijo. Yeung in sod. so z video-polisomnografskimi raziskavami ugotovili, da imajo otroci s trdovratno NE fragmentiran spanec z večjim številom kortikalnih zbujanj. Tako sklepamo,

da spanec teh otrok ni globlji, ampak s pogostimi prekinitvami, celo s pomembno pogostostjo zburjanj (12). Skupina iz Aarhusa je na vzorcu zdravih odraslih in otrok dokazala, da odtegnitev spanja povzroči diurezo in natriurezo, kar morda pomeni, da pomanjkanje spanja povzroči nočno poliurijo (13). Dokazali so tudi povezavo med nočno poliurijo in apnejo v spanju (14). Eden možnih mehanizmov, odgovornih za razširjenost močenja, je morda povezan s sproščanjem atrijskega in možganskega natriuretičnega peptida iz srčnih mišičnih vlaken, kar je posledica večjih nihanj negativnega tlaka znotraj prsne votline in večjega upora v zgornjih dihalih v spanju (15, 16).

Za NE so dovzетnejši otroci z manjšo prostornino mehurja. Nepravilno praznjenje mehurja lahko vodi do večjih zaostankov seča po mikciji, kar zmanjšuje funkcionalno zmogljivost sečnega mehurja in lahko privede do povečanega tveganja za NE. Izsledki raziskave, ki so jo opravili Yeung in sod., kažejo, da imajo otroci z močenjem, ki se ne odziva na zdravljenje, nestabilen sečni mehur s čezmerno aktivnim detruzorjem. Pri otrocih z NE in disfunkcionalnim sečnikom moramo najprej odpraviti opisana stanja (17).

V literaturi je na voljo dovolj dokazov, ki potrjujejo, da je pomemben hkraten patofiziološki dejavnik NE psihopatologija, ki je lahko vzrok ali posledica mikcijske motnje. Med 20 % in 30 % otrok z NE ima vsaj eno psihološko oz. psihiatrično motnjo, kar je dvakrat več kot pri zdravih otrocih (18). Psihološke motnje lahko razdelimo v dve glavni skupini: internalizirajoče in eksternalizirajoče. Pri introvertiranih in čustvenih simptomih, kot sta tesnoba in depresija, govorimo o internalizirajočih motnjah, medtem ko motnje, ki jih prepoznamo po vidnih vedenjskih simptomih, na primer motnje pozornosti (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), uvrščamo med eksternalizirajoče motnje. Pogosteje srečujemo eksternalizirajoče motnje, še posebej motnje pozornosti (19).

## DIAGNOSTICIRANJE

Diagnosticiranje temelji na izsledkih natančne anamneze (vključno z analizo dnevnika o pogostosti mikcij, drugih mikcijskih navadah in načinu pitja), kliničnega statusa ter laboratorijskih in slikovnih preiskav. Vrstni red preiskav prilagodimo posameznemu otroku. Če je le možno, se izogibamo invazivnim preiskavam.

Ultrazvočna preiskava sečil je neinvazivna slikovna metoda, ki jo pri otrocih z uhajanjem seča in enurezo opravimo najprej. Vsekakor jo moramo opraviti pri vseh otrocih, ki so preboleli okužbo sečil, ob nenadnem pojavu uhajanja seča (sekundarna NE) ali neodzivnosti na zdravljenje (20, 21).

Invazivne slikovne metode, kot so mikcijska cistouretrografija in urodinamske preiskave, opravimo pri otrocih, ki so preboleli okužbo sečil in imajo obremenilno družinsko anamnezo vezikoureternega refluksa ali patološki ultrazvočni izvid sečil. Mikcijsko cistouretrografijo opravimo s kateterizacijo sečnega mehurja in je povezana z ionizirajočim sevanjem (22), ponudi pa nam pomembne informacije o obliki mehurja, vratu mehurja in prehodnosti sečnice.

Glede potrebe po magnetnoresonančni preiskavi (MRI) lumbosakralnega predela hrbtenice pri otrocih z motnjami praznjenja sečnega mehurja ter normalnim nevrološkim in ortopedskim statusom so mnenja deljena (23, 24). Vsekakor je MRI indicirana pri otrocih s sumom na nevrogeni mehur, nevroortopedskimi težavami, kompleksno deformacijo okostja, kot je spinalni disrafizem, in s hudo zaprtostjo. V teh primerih moramo izključiti nepravilnosti ledveno-križne hrbtenjače.

## ZDRAVLJENJE

O načinu zdravljenja se skušamo dogovoriti v pogovoru z otrokom, starši in zdravnikom. Pristop k zdravljenju naj bo individualen. Dezmpresin

in zdravljenje z alarmom sta enakovredni metodi zdravljenja prvega reda. Uspešnost zdravljenja opredelimo s 100-odstotno držnostjo. Če zdravljenje prekinemo prej, se težave pogosto poslabšajo, odzivnost na ponovno uvedbo enakega zdravljenja pa je bistveno slabša. Zdravljenje NE zelo verjetno ne bo uspešno pri spregledanih pridruženih dnevnih motnjah mikcije, torej pri NMNE in/ali nepravilnem vedenjskem vzorcu uriniranja. Zato vedno najprej uredimo dnevne motnje mikcije in se šele nato lotimo zdravljenja nočnih težav.

**Dezmopresin** je najpogosteje uporabljano zdravilo za zdravljenje MNE, še posebej v družinah s pomanjkanjem motiviranosti za zdravljenje z alarmom, ki se ni obneslo ali ga morda niso zmogli pravilno uporabljati (25). Dezmopresin je peptidni analog antidiuretičnega hormona s podaljšanim delovanjem. Zdravilo v odvisnosti od odmerka poveča količino cikličnega adenzin monofosfata v ledvičnih tubulnih celicah z vezavo na receptorje V2. To poveča prepustnost tubulnih celic za vodo, kar privede do večje resorpcije vode ter večje koncentracije in manjšega volumna seča (26).

Farmakokinetični profil dezmopresina je bioekspozenten. Koncentracija v plazmi in biološka razpolovna doba sta odvisni od ledvične funkcije. Zdravilo se izloča s sečem. Zmerna in hujša stopnja kronične ledvične bolezni (KLB 3–5; glomerulna filtracija (GF)  $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sta kontraindikaciji za uporabo dezmopresina. Neželena učinka dezmopresina sta hiponatremija in hipervolemija, ki sta posledici prevelikega odmerka in zastrupitve z vodo (27).

Poleg zmanjšane GF vplivajo na klinični odziv na dezmopresin tudi velika osmotska obremenitev, hiperkalciurija, manjša funkcionalna zmogljivost sečnega mehurja, zaprtje, okužbe sečil v preteklosti, motnje pozornosti, motnje spanja itd.

Na klinični odgovor na zdravljenje vpliva tudi oblika dezmopresina, saj ima v obliki oralnega li-

ofilizata boljše farmakodinamske lastnosti, hitrejši učinek in daljše delovanje v primerjavi s tabletami. Sublingvalni vnos dezmopresina omogoča absorpcijo zdravila v ustni votlini, s čimer se izognemo presnovi ob prvem prehodu skozi portalno cirkulacijo (26, 28).

Približno četrtina otrok z MNE se odzove na zdravljenje z dezmopresinom (28). Navadno gre za otroke s primerno zmogljivostjo sečnega mehurja in večjo prostornino seča ponoči (29). Neoptimalni odziv ugotavljamo pri otrocih z NMNE, z motnjami delovanja mehurja (12), pri večkratnem močenju ponoči, velikem vnosu tekočine v popoldanskem in večernem času ter slabem sodelovanju otroka in staršev. Pomembno je, da uporabo dezmopresina opredelimo kot pomoč za zakasnelo dozorevanje cirkadianega ritma sproščanja ADH in da otrok z zdravljenjem ne preneha, preden ni zanesljivo suh vse noči. Najbolje je, da po dosegu popolne držnosti otrok poskusno prekine zdravljenje, oceni uspešnost in po potrebi z uživanjem zdravila nadaljuje. Dezmopresin ima boljši kratkoročni terapevtski učinek, v primerjavi z zdravljenjem z alarmom za nočno zbujanje pa slabšo dolgoročno učinkovitost.

**Alarmni sistem** za nočno zbujanje deluje tako, da ob zaznavi uhajanja seča sproži močan zvočni signal, ki je lahko kombiniran z vibracijami. Senzor za seč namestimo v otrokovo spodnje perilo ali v rjuho, ki jo položimo pod otroka.

Mehanizem delovanja alarma za nočno zbujanje ni povsem jasen, vendar verjetno vključuje pogojni refleksi, spremembo mišičnega odziva, spremembo socialnih in motivacijskih dejavnikov, povečano zmožnost zadrževanja seča in celo manjšo količino nastalega nočnega seča, česar ne znamo pojasniti (30–35). Obstaja več različnih vrst alarmov različnih proizvajalcev. Navadno alarm uporabljamo 12–16 tednov. Če otrok po tem obdobju redne uporabe še vedno ponoči moči posteljo, zdravljenje ocenimo kot neuspešno (36). Glede na izsledke nekaterih raziskav je delež povrnitve težav po pre-

nehanju uporabe naprave zaradi dosežene popolne suhosti majhen (15–30 % po 6 mesecih) (37, 38).

Neugodni dejavniki, ki so pogosto povezani z neuspešnostjo ali predčasno prekinitvijo zdravljenja z alarmom, so številne epizode močenja postelje na noč, pozitivna družinska anamneza MNE, predhodne neugodne izkušnje z neuspešnim zdravljenjem, otrokove duševne težave (psihopatologija, razvojni zaostanek), vedenjske težave (nasprotovalno vedenje, pomanjkanje motiviranosti za spremembe), starševska nepotrpežljivost do močenja postelje, odklonilno domače okolje in napeti družinski odnosi (39).

Pogoj uspešnega zdravljenja z alarmom za nočno zburjanje sta motivacija in sodelovanje bolnika (družine) s zdravnikom. Zelo pomembno je, da otrok sam prevzame skrb za zdravljenje z alarmom. Seveda mora pred tem dobiti natančna navodila. V večini je zdravljenje z alarmom uspešno pri dveh tretjinah otrok s primernimi kognitivnimi sposobnostmi za razumevanje pomena in delovanje alarma. Zdravljenje z alarmom je enakovredno zdravljenju z dezmopresinom (37, 38).

Otrokom z NMNE zaradi prekomerno aktivnega sečnika pogosto predpišemo **antiholinergična zdravila**, ki so indicirana tudi pri tistih otrocih z MNE, pri katerih zdravljenje prvega reda ni dovolj učinkovito. Ta zdravila selektivno zavirajo vezavo živčnega prenašalca acetilholina na receptor v nevronu in s tem parasimpatične živčne impulze perifernega živčnega sistema. Antiholinergična zdravila z zadostnimi podatki o učinkovitosti in varnosti pri otrocih so oksibutin, tolterodin in propiverin. Zdravila so uspešna v približno 40 % primerov, pogosto v kombinaciji z dezmopresinom v standardnem odmerku. Ker je glavna naloga antiholinergičnega zdravljenja zmanjšanje prekomerne vzdražljivosti detruzorja, je ob zdravljenju pomembno učenje pravilnega vzorca mikcij, z rednim in popolnim praznjenjem sečnega mehurja pa odpravimo tudi zaprtje. Najbolj nadle-

žen neželen učinek je zaprtje (40–42), čeprav ga v praksi otroci in starši navajajo redko.

## ZAKLJUČEK

MNE je motnja z nehotnim uhajanjem seča med spanjem pri otrocih, starejših od 5 let. Patofiziologija MNE je kompleksna, ključni patogenetski mehanizmi so nočna poliurija, zvišan prag za zburjanje in prekomerno aktiven detruzor. Osnovna obravnava MNE temelji na izsledkih natančne anamneze, ki vključuje tudi dnevnik mikcij in vnosa tekočine, kliničnega pregleda in pregleda seča. Slikovnega diagnosticiranja ne izvajamo rutinsko. Ultrazvočno preiskavo sečil opravimo pri otrocih s trdovratno MNE in sekundarno MNE ter pri otrocih, ki so preboleli okužbo sečil v preteklosti. Začetno zdravljenje MNE obsega natančne splošne nasvete glede pitja, redno in popolno praznjenje sečnega mehurja, uriniranje v pravilnem položaju ter skrb za redno odvajanje blata. Dezmopresin in zdravljenje z alarmom za nočno zburjanje sta zdravljenji prvega reda.

Dezmopresin je antidiuretični analog vazopresina, ki je najbolj uspešen pri otrocih z nočno poliurijo in normalno zmogljivostjo sečnega mehurja. Zdravljenje z alarmom priporočamo otrokom z dobro motiviranimi starši. Namen antiholinergičnega zdravljenja je zmanjšanje prekomerne aktivnosti detruzorja, namenjeno pa je otrokom, pri katerih druge oblike zdravljenja MNE niso bile dovolj učinkovite. Večinoma ga uporabljamo v kombinaciji z dezmopresinom.

## LITERATURA

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the Interna-

- tional Children's Continenence Society. *J Urol* 2014; 191(6): 1863-65.
2. Butler RJ, Heron J. The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42(3): 257-64.
  3. Von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. *J Urol* 2011; 185(6): 2303-6.
  4. Semolic N, Ravnikar A, Meglic A, Japelj-Pavesic B, Kenda RB. The occurrence of primary nocturnal enuresis and associated factors in 5-year-old outpatients in Slovenia. *Acta Paediatr* 2009; 98(12): 1994-8.
  5. Karničnik K, Koren A, Kos N, Marčun Varda N. Prevalence and quality of life of Slovenian children with primary nocturnal enuresis. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 509012.
  6. Kiddoo D. Toilet training children: when to start and how to train. *CMAJ* 2012; 184(5): 511-12.
  7. Kaerts N, Van Hal G, Vermandel A, Wyndaele JJ. Readiness signs used to define the proper moment to start toilet training: a review of the literature. *Neurol Urodynam* 2012; 31: 437-40.
  8. Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974; 49(4): 259-63.
  9. Klackenber G. Nocturnal enuresis in a longitudinal perspective. A primary problem of maturity and/or a secondary environmental reaction? *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(4): 453-7.
  10. Van Herzeele C, Vande Walle J. Nocturnal enuresis-impact on sleep and child development. *Spring Enuresis School Ljubljana, 2015: zbornik predavanj. Ljubljana: Department of Nephrology, Division of Paediatrics, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia 2015: 25-33.*
  11. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989; 256: F664-71.
  12. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med* 2008; 359: 22-4.
  13. Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E, Rittig S, Djurhuus JC. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol* 2010; 299: F404-11.
  14. Umlauf MC, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403-11.
  15. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakyntinos E et al. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep disordered breathing. *Chest* 2006; 130: 1377-84.
  16. Sans Capdevila O, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: A community-based study. *Paediatrics* 2008; 121: 1208-14.
  17. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162: 1049-54.
  18. Von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol* 2011; 185: 1432-6.
  19. Von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24(2): 127-40.
  20. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Mirkovic J, Yih J, Lakshmanan Y. Renal bladder ultrasound evaluation in monosymptomatic primary nocturnal enuresis: is it really necessary? *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7): 1189-94.
  21. Cayan S, Doruk E, Bozlu M, Akbay E, Apaydin D, Ulusoy E, Canpolat B. Is routine urinary tract investigation necessary for children with monosymptomatic primary nocturnal enuresis? *Urol* 2001; 58(4): 598-602.

22. Dacher JN, Hitzel A, Avni FE, Vera P. Imaging strategies in pediatric urinary tract infection. *Eur Radiol* 2005; 15: 1283-88.
23. Pippi Salle JL, Capolicchio G, Houle AM, Vernet O, Jednak R, O’Gorman AM et al. Magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: is it indicated? *J Urol* 1998; 160: 1080-3.
24. Arikian N, Soygür T, Selçuki M, Erden I, Göğüş O. Role of magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: retrospective analysis of 81 patients. *Urol* 1999; 54: 157-60.
25. Neveus T. Nocturnal enuresis - theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1207-14.
26. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale’s Pharmacology. 7th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
27. Lane W, Robson M. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1429-36.
28. De Guchtenaere A, Van Herzele C, Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, Van Laecke E et al. Oral lyophilizate formulation of desmopressin: superior pharmacodynamics compared to tablet due to low food interaction. *J Urol* 2011; 185: 2308-13.
29. Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, Pedersen EB, Djurhuus JC. The efficacy of DDAVP is related to the circadian rhythm of urine output in patients with persisting nocturnal enuresis. *Clin Endocrinol* 1988; 49: 793-801.
30. Nevés T, Läckgren G, Tuvemo T, Olsson U, Stenberg A. Desmopressin-resistant enuresis: pathogenetic and therapeutic considerations. *J Urol* 1999; 162: 2136-40.
31. Moffatt MEK. Nocturnal enuresis: a review of the efficacy of the treatments and practical advice for clinicians. *J Dev Behav Pediatr* 1997; 18: 49-56.
32. Azrin NH, Sneed TJ, Foxx RM. Dry-bed training: rapid elimination of childhood enuresis. *Behav Res Ther* 1974; 12: 147-56.
33. Hansen AF, Jorgensen TM. Treatment of nocturnal enuresis with the bell-and-pad system. *Scand J Urol Nephrol* 1995; Suppl 173: 101-2.
34. Taneli C, Ertan P, Taneli F, Genç A, Günsar C, Sencan A et al. Effect of alarm treatment on bladder storage capacities in mono-symptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 38: 207-10.
35. Bonde HV, Andersen JP, Rosenkilde P. Nocturnal enuresis: change of nocturnal voiding pattern during alarm treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28: 349-52.
36. Forsythe EI, Butler RJ. Fifty years of enuretic alarms. *Arch Dis Child* 1989; 64: 879-85.
37. Houts AC. Behavioral treatments for enuresis. In: Weisz JR, Kazdin AE, eds. Evidence based psychotherapies for children and adolescents. 2nd ed. New York: Guilford Press, 2010: 389-406.
38. Friman PC. Evidence-based therapies for enuresis and encopresis. In: Steele RH, Elkin TD, eds. The handbook of evidence-based therapies for children and adolescents. New York: Springer Press, 2008: 311-33.
39. Butler RJ, Gasson SL. Enuresis alarm treatment. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 42: 257-64.
40. Medhi B, Mittal N, Bansal D, Prakash A, Nirthi B. Comparison of tolterodine with standard treatment in pediatric patients with non-neurogenic dysfunctional voiding/overactive bladder: a systematic review. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013; 57: 343-53.
41. Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, Stehr M, Radmayr C, Sillén U et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55(3): 729-36.
42. Bolduc S, Moore K, Nadeau G, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol* 2010; 184: 1668-73.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Doc. dr. Anamarija Meglič, dr. med.  
Klinični oddelek za nefrologijo  
Pediatrična klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva 20  
SI-1000 Ljubljana  
E-pošta: anamarija.meglic@mf.uni-lj.si

**Prispelo/Received: 15. 5. 2016**

**Sprejeto/Accepted: 6. 9. 2016**