© Коллектив авторов, 2009

*Р.О. Игнатьев, А.П. Панин, Н.Б. Гусева*

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКСИБУТИНИНА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» Главного медицинского управления УД Президента РФ, ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы

**Цель данного исследования – изучение эффективности оксибутинина у детей с синдромом императивного мочеиспускания. Обследован 51 ребенок 4–16 лет (32 мальчика и 19 девочек) с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Урофлуометрия проведена 30 детям старше 7 лет. Оксибутинин назначался в дозе 5–10 мг/сут в течение 20–23 дней. Прием оксибутинина достоверно улучшал функциональное состояние мочевого пузыря (МП) за счет снижения частоты мочеиспусканий и увеличения эффективной емкости МП. Наиболее выраженное улучшение отмечено у больных с минимальной исходной емкостью МП.**

***Ключевые слова:*** *дети, гиперактивный мочевой пузырь, императивное мочеиспускание, оксибутинин.*

**The goal of present study – to estimate efficacy of oxybutynin in treatment of children with imperative micturition syndrome. Authors examined 51 children aged 4–16 years (32 males and 19 females) with signs of hyperactive bladder. Urofluometry was performed in 30 patients aged more than 7 years. Oxybutynin was administered in a dose 5–10 mg/24 h during 20–23 days. Oxybutynin usage significantly improved bladder functional state, decreased frequency of micturitions and increased effective volume of bladder. Most significant improvement occurred in children with initially minimal effective volume of bladder.**

***Key words:*** *children, hyperactive bladder, imperative micturition, oxybutynin.*

Синдром императивного мочеиспускания, именуемый в специальной литературе как гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), встречается у детей довольно часто. На его долю приходится от 15 до 40% всех расстройств мочеиспускания в детском возрасте, причем ассоциированное с ГАМП недержание мочи переводит проблему в разряд особых заболеваний, требующих индивидуального режима социальной адаптации для таких пациентов. Внедренный в клиническую практику более 30 лет назад способ терапии, основанный на применении М-холинолитиков, к настоящему времени продолжает оставаться своего рода «золотым стандартом» в коррекции ГАМП как у взрослых, так и у детей. Многочисленные исследования, в т.ч. и проведенные в нашей клинике, свидетельствуют о высокой клинической эффективности антихолинергических препаратов, особенно третичных аммониевых оснований (оксибутинин, толдеродин), в терапии ГАМП [1–4]. Однако следует признать, что подавляющее большинство сообщений лишь отражает собственный эмпирический опыт авторов. Полученные таким образом результаты просто описывают некую совокупность наблюдений, а применяемая статистика (вычисление среднего значения, средней ошибки, доверительного интервала и др.) не выявляет имеющиеся закономерности и не определяет вероятность получения неудовлетворительных результатов в схожей группе пациентов [5, 6]. Это является серьезным препятствием на пути выработки единого протокола лечения пациентов с ГАМП.

***Контактная информация:***
***Игнатьев Роман Олегович*** – к.м.н., зав. детским хирургическим отделением ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» Главного медицинского управления УД Президента РФ
**Адрес:** 121359 г. Москва, ул. маршала Тимошенко, 15
**Тел.:** (495) 414-07-31, **E-mail:** romarion@starnet.ru
Статья поступила 18.09.09, принята к печати 20.01.10.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности применения оксибутинина у детей с синдромом императивного мочеиспускания.

Под наблюдением находился 51 ребенок в возрасте от 4 до 16 лет (32 мальчика и 19 девочек). У всех детей был диагностирован ГАМП на основании имеющейся триады симптомов: поллакиурия, императивное мочеиспускание, недержание мочи, что отражалось в дневниках мочеиспусканий, заполнявшихся в течение 3 суток перед началом лечения.

30 пациентам старше 7 лет выполняли уродинамическое исследование (многоканальная ретроцистометрия, урофлоуметрия, профилометрия уретры) с целью верификации детрузорной гиперактивности.

В качестве лечения все больные получали оксибутинин в индивидуальной дозе, которая определялась путем титрования от 5 до 10 мг/сут. Длительность приема оксибутинина составила от 20 до 23 суток. Клинический контроль осуществляли через 1 месяц после начала приема препарата. Учитывая возрастные особенности уродинамики, для последующей обработки результатов мы разделили всех пациентов по возрасту на 3 группы: 4–7 лет (12 человек), 8–11 лет (28 человек) и 12–16 лет (11 человек).

Для упрощения математического анализа исследовали динамику только двух главных показателей – частоты мочеиспусканий и эффективного объема мочевого пузыря (МП).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики в соответствии с рекомендациями, изложенными для связанных выборок [7, 8]. С этой целью использовали тест знаковых рангов Уилкоксона (Wilcoxon signed rank test) и критерий типа омега-квадрат Орлова. Для иллюстрации зависимости эффекта лечения от исходного состояния проводили непараметрическую оценку кривой регрессии методом угловых наклонов Тейла.

На исходном этапе нами были получены для каждой возрастной группы две числовые выборки. Первая состояла из показателей суточной частоты мочеиспусканий, вторая – из величины эффективного объема МП в миллилитрах. Аналогичные выборки сформированы после завершения терапии. Для ответа на вопрос, оказал ли препарат влияние на частоту микций и объем МП, ставилась задача статистической проверки гипотезы однородности соответствующих выборок. Если гипотеза об однородности выборок отвергалась при заданном уровне значимости ($\alpha$=0,05), это означает, что выборки достоверно различаются (достоверность различий не менее 95%), что доказывает наличие эффекта от приема оксибутинина. Использование привычного параметрического критерия Стьюдента в данном случае (как и вообще в медико-биологических исследованиях) чаще всего не оправдано, поскольку его применение в классической постановке подразумевает нормальное распределения данных в выборке и равенство дисперсий [6].

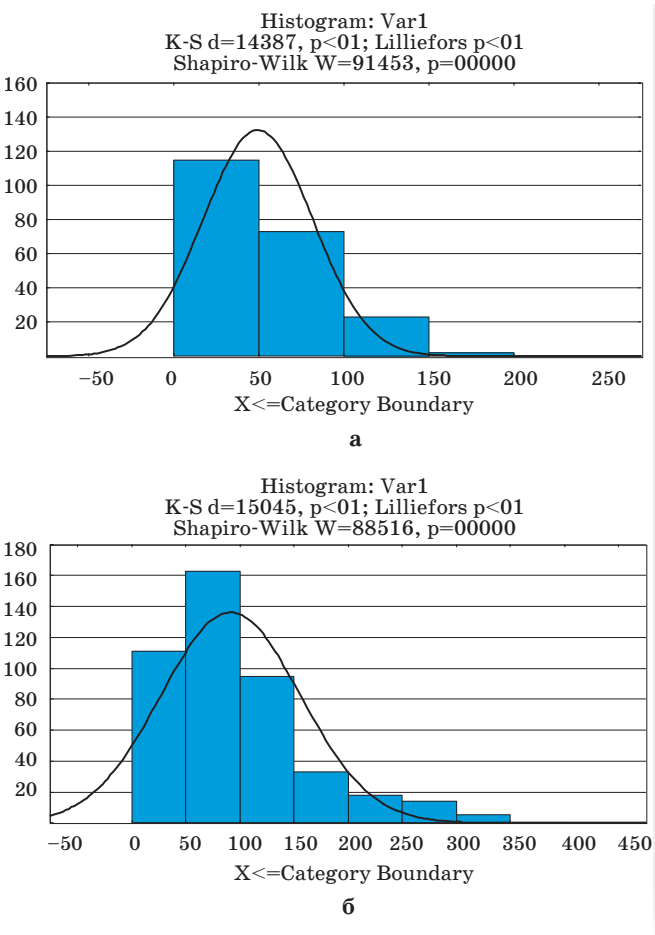


**Рис. 1.** Распределение данных о частоте мочеиспусканий в группах 4–7 лет (а) и 8–11 лет (б).

Изучение характера распределения в каждой выборке производили с помощью критериев Колмогорова и Шапиро–Уилка. Полученные результаты подтвердили характер распределения, отличный от нормального.

Распределение данных о частоте микций в возрастных группах 4–7 лет и 8–11 лет представлено на рис. 1.

Из представленных гистограмм следует, что распределение данных в выборках отличается от нормального. Это наблюдается и в характеристиках объема МП в тех же группах (рис. 2).

В группе 12–16 лет получены аналогичные результаты. В этой связи оправдано использование непараметрических критериев проверки однородности связанных выборок, таких как тест знаковых рангов Уилкоксона и достаточно мощный, но практически неизвестный в биометрике тест $\omega^2$ (Орлова). При сравнении частоты мочеиспусканий до и после лечения были получены следующие результаты (табл. 1).

Видно, что во всех возрастных группах полученные числа по модулю превышают критические значения, что позволяет отвергать гипотезу об однородности выборок. Другими словами, прием оксибутинина достоверно изменил (снизил) частоту мочеиспускания у всех детей с ГАМП.

*Таблица 1*

**Сравнение частоты мочеиспусканий у детей трех возрастных групп до и после лечения**

| 4–7 лет (n=12) | | | | 8–11 лет (n=28) | | | | 12–16 лет (n=11) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wilcoxon | | $\omega^2$ | | Wilcoxon | | $\omega^2$ | | Wilcoxon | | $\omega^2$ | |
| Z | КЗ | Val. | КЗ | Z | КЗ | Val. | КЗ | Z | КЗ | Val. | КЗ |
| –3,07 | 1,96 | 5,11 | 1,66 | – 2,51 | 1,96 | 10,42 | 1,66 | –2,85 | 1,96 | 4,38 | 1,66 |

Здесь и в табл. 2: КЗ – критическое значение, рассчитанное для уровня значимости 5%.

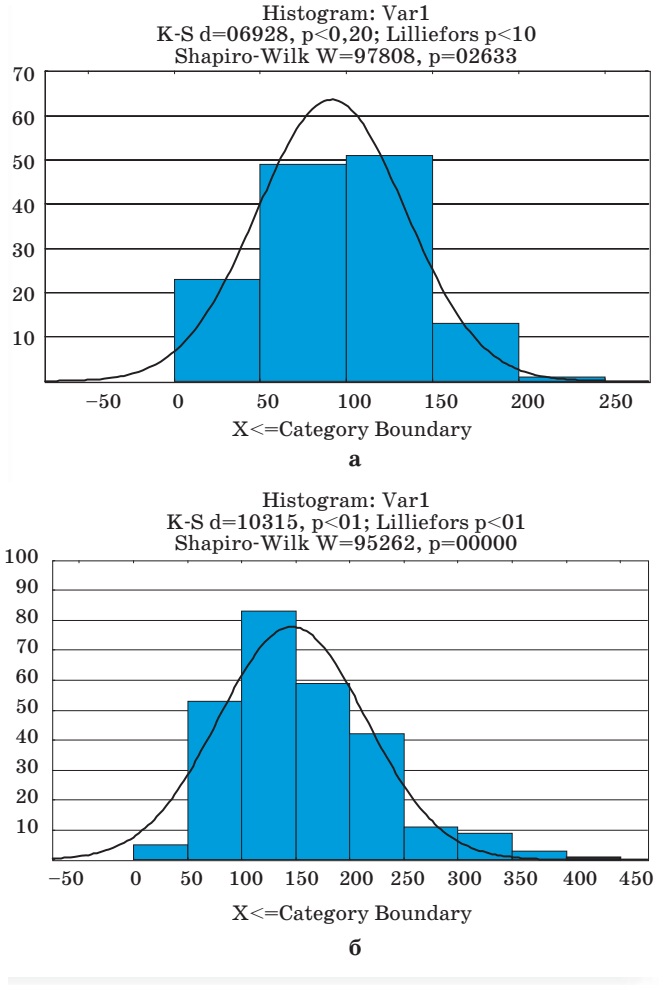


**Рис. 2.** Распределение показателей эффективного объема МП в группах 4–7 лет (а) и 8–11 лет (б).

Результаты сравнения значений объема МП представлены в табл. 2.

Проведенный анализ доказывает, что эффект в виде увеличения объема МП достигнут во всех возрастных группах.

Таким образом, у всех пациентов с синдромом императивного мочеиспускания независимо от возраста прием оксибутинина привел к достоверным изменениям в виде уменьшения частоты микций и увеличения эффективного объема МП.

Как было отмечено выше, авторы значительной части имеющихся публикаций по данной теме чаще всего ограничиваются расчетом описательных статистик по изучаемым выборкам. В то же время в контексте проведенного исследования представляется чрезвычайно уместным выяснение количественных аспектов эффекта воздействия препарата как функциональной зависимости от исходного состояния пациентов. Принимая во внимание, что данные не имеют нормального распределения, было произведено непараметрическое восстановление зависимости эффекта лечения (под которым понималось достоверное снижение частоты мочеиспусканий и среднего эффективного объема МП) от исходных величин этих показателей. На рис. 3 приведены графики зависимости эффекта терапевтического воздействия в каждой возрастной группе, выполненные по методу угловых наклонов Тейла.

Из представленных результатов следует, что статистически достоверная зависимость эффективности оксибутинина от исходного состояния МП в группе пациентов до 7 лет отсутствует. В то же время у детей в возрастных группах 8–11 и 12–16 лет такая зависимость существует. Выражается она в том, что при терапии оксибутинином увеличение эффективного объема МП у таких детей тем более выражено, чем меньше был его исходный эффективный объем. Напротив, у детей с незначительно сниженной резервуарной функцией МП эффект от приема оксибутинина достоверно меньше.

Таким образом, полученные числовые показатели функционального состояния нижних мочевых путей у детей с ГАМП не имеют нормального

*Таблица 2*

**Сравнение эффективных объемов МП у детей трех возрастных групп до и после лечения**

| 4–7 лет (n=12) | | | | 8–11 лет (n=28) | | | | 12–16 лет (n=11) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wilcoxon | | $\omega^2$ | | Wilcoxon | | $\omega^2$ | | Wilcoxon | | $\omega^2$ | |
| Z | КЗ | Val. | КЗ | Z | КЗ | Val. | КЗ | Z | КЗ | Val. | КЗ |
| 2,98 | 1,96 | 3,36 | 1,66 | 2,67 | 1,96 | 8,41 | 1,66 | 2,93 | 1,96 | 3,18 | 1,66 |

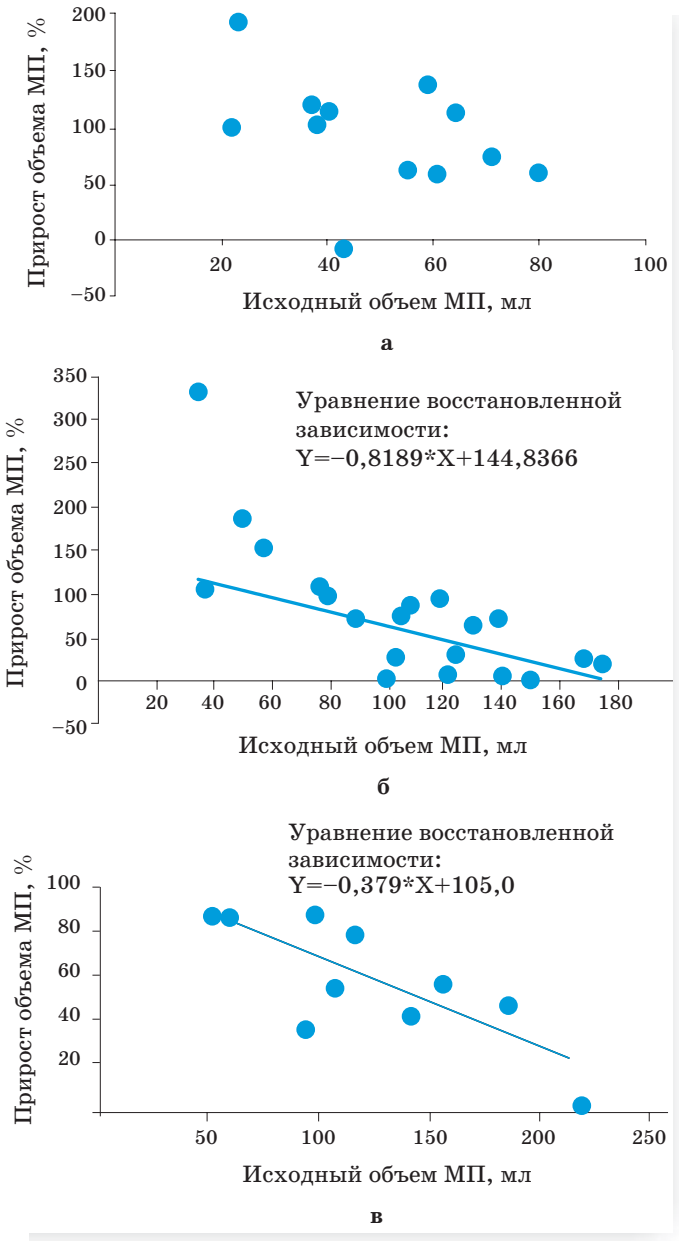


**Рис. 3.** График регрессии значений объема МП у детей 4–7 лет (а), 8–11 лет (б) и 12–16 лет (в).

распределения и не могут быть анализированы стандартными методами параметрической статистики. Применение непараметрических методов позволило с заданным уровнем достоверности показать, что положительный эффект от приема оксибутинина достигнут у всех пациентов. У больных старше 7 лет глубина исходных нарушений функции МП позволяет прогнозировать эффект терапии м-холинолитиками.

Приведенные выше результаты лечения пациентов детского возраста с ГАМП оксибутинином в целом укладываются в рамки существующих представлений об эффективности антихолинергической терапии при синдроме императивного мочеиспускания. Акцент, сделанный на статистическую обработку результатов исследований, может показаться излишним, поскольку исследователю даже при поверхностном взгляде на получаемые показатели уже в целом ясна динамика. Однако существует несколько причин, заставляющих изменить укоренившийся стереотип врачей констатировать эффект лечения путем прямого сравнения числовых значений или, в крайнем случае, математических ожиданий (средних величин по выборкам).

Во-первых, принцип медицины, основанной на доказательствах, требует максимальной репрезентативности данных. Любой эксперт, занимающийся мета-анализом, должен иметь возможность сравнивать полученные данные с другими, будучи уверенным, что это допустимо со статистической точки зрения. Был ли отбор пациентов действительно случайным или имелась закономерность? Какова вероятность, что соблюдение условий отбора в разных популяциях пациентов разными врачами даст схожую характеристику групп? Достаточное ли количество наблюдений было произведено? Для ответа на эти вопросы и производится анализ распределения данных, построение гистограмм и расчет доверительных интервалов.

Во-вторых, прямое сравнение, например, частоты мочеиспусканий у пациентов до и после лечения покажет лишь то, что у этих конкретных детей произошли конкретные изменения. А если детей будет 500 или 50 000? Можно ли экстраполировать имеющиеся данные на всю популяцию? Если у 5 пациентов эффект достиг 100%, а у 5 отсутствовал, означает ли это, что общая эффективность равна 50%? Если средний эффективный объем МП в группе до лечения составлял 90 мл, а после лечения достиг 120 мл, означает ли это, что в среднем у каждого пациента прирост равен 30 мл или только у 2 больных емкость МП увеличилась в несколько раз, что и дало прирост среднего? Применяя традиционный тест Стьюдента для поиска различий в группах с распределением, отличным от нормального, при незначительном объеме выборки, исследователь заведомо обречен на ошибочный вывод. Поэтому требуется обоснованный выбор нескольких альтернативных критериев, мощность которых не зависит от «слабых мест» полученных в ходе эксперимента данных.

В-третьих, в идеальном случае любой эксперимент должен способствовать выявлению закономерности. Именно с этой целью проводилось восстановление зависимостей. Полученный результат на эмпирическом уровне был созвучен опыту, накопленному за многие годы в нашей клинике, но доказать, что оксибутинин лучше действует у пациентов старшего возраста с более выраженным императивным синдромом без использования математической модели было бы предельно трудно. Проведенный анализ дает основания для прогноза эффективности оксибутинина у различных групп детей с ГАМП и для выбора, возможно, более подходящих препаратов.

**Выводы**

**1.** Прием оксибутинина у детей с ГАМП достоверно улучшает функциональное состояние нижних мочевых путей за счет снижения частоты мочеиспусканий и увеличения эффективной емкости МП.

**2.** Эффективность оксибутинина у детей старше 7 лет зависит от степени исходных нарушений уродинамики. Наиболее выраженное улучшение после терапии оксибутинином отмечается у пациентов с минимальной исходной емкостью МП.

**3.** Эффективность терапии оксибутинином детей дошкольного возраста с ГАМП не зависит от выраженности имевшихся уродинамических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abrams P, Balmer P.* The overactive bladder. Rev. Contemp. Pharmacother. 2000; 11: 1–11.

2. *Appell RA, Diokho A, Antoci J et al.* One year, prospective, open label trial of controlled release oxybutinin for overactive bladder in a community based population [abstract]. Neuruorol Urodyn. 2000; 19: 526.

3. *Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г.* Медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря. РМЖ. 2004; 12 (8): 134–142.

4. *Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Игнатьев Р.О., Гусева Н.Б.* Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей Дриптаном. Врач. сословие. 2005; 4–5: 32–36.

5. *Леонов В.П., Ижевский П.В.* Применение статистики в медицине и биологии: анализ публикаций 1990–1997 гг. Деп. ВИНИТИ 23.01.98Х9 179-В98/ГНЦ РФ — Институт биофизики. М., 1998: 10.

6. *Glantz S.* Primer of biostatistics. McGraw-Hill Medical, 2005.

7. *Орлов А.И.* Прикладная статистика. Учебник для вузов. М.: Экзамен, 2004.

8. *Орлов А.И.* О применении статистических методов в медико-биологических исследованиях. Вестн. АМН СССР. 1987; 2: 88–94.

*© Коллектив авторов, 2010*