

# КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН

Термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) используется для описания расстройства мочеиспускания у мужчин, чаще всего связанного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Однако в их развитии играют важную роль и другие факторы, включающие дисфункцию мочевого пузыря и/или уретры, такие как нейрогенная гиперактивность детрузора, снижение сократительной способности детрузора или ночная полиурия вследствие изменения функции почек, наличие болезни Паркинсона, церебральной ишемии, метаболического синдрома, инфекция нижних мочевых путей, стриктура мочеиспускательного канала, прием различных медикаментов и мн. др. В настоящее время общепризнано, что СНМП имеют мультифакториальную природу [1, 2]. Определение прямой связи между СНМП и ДГПЖ в ряде случаев представляется крайне затруднительным. Но следует помнить, что жалобы на СНМП, а не наличие ДГПЖ являются главной причиной обращения пациентов за медицинской помощью [3].

## Ключевые слова:

симптомы нижних мочевых путей  
мужчины  
медикаментозная терапия  
тамсулозин  
солифенацин

**В**се СНМП разделяют на три группы: симптомы наполнения (учащенное мочеиспускание, ноктурия, ургентность, ургентное недержание мочи); симптомы опорожнения (затрудненное или прерывистое мочеиспускание, слабый напор мочи); постмикционные симптомы (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, подкапывание мочи). Вышеуказанные СНМП часто перекрывают друг друга, у  $\frac{2}{3}$  пациентов более чем из одной группы, а у  $\frac{1}{3}$  – из всех трех групп [4]. Эпидемиологическое исследование EpiLUTS, проведенное в США, Великобритании и Швеции, с участием более 30 000 мужчин и женщин, показало, что до 49% пациентов мужского пола старше 40 лет сталкивались как с симптомами опорожнения, так и с симптомами наполнения. При этом СНМП у мужчин отмечались в 72,3% – «иногда» и в 47,9% – «часто» [5].

Ранее считалось, что симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) преобладают у женщин, но популяционные исследования показали, что они выявляются в 17% случаев как у мужчин, так и у женщин и увеличиваются с возрастом [6], что крайне негативно отражается на качестве жизни пациентов. Международное общество по удержанию мочи определяет, что симптомы наполнения связаны с половой принадлежностью пациентов и отмечаются у 45,7% мужчин в возрасте 40 лет вопреки распространенному мнению, что причиной возникновения этих симптомов является предстательная железа [7].

В патогенезе развития симптомов наполнения важная роль принадлежит мускариновым холинергическим рецепторам. Известно, что семейство мускариновых рецепторов включает M1, M2, M3, M4, M5 подтипы, M2, M3 – в большом количестве представлены в мочевом пузыре человека и контролируют сокращение мочевого пузыря. Ингибиторы мускариновых рецепторов могут редуцировать сокращение гладкомышечных клеток и снижать порог чувствительности мочевого пузыря, купируя симптомы накопления и опорожнения. В связи с этим ингибиторы мускариновых рецепторов начали применяться в консервативной терапии СНМП/ГАМП и у мужчин, с целью купирования спазма гладкой мускулатуры детрузора.

В настоящее время медикаментозная терапия СНМП у мужчин чаще включает альфа-блокаторы (для расслабления гладкой мускулатуры предстательной железы, простатической уретры и шейки мочевого пузыря), ингибиторы 5-альфа-редуктазы (для контроля риска прогрессирования ДГПЖ и симптомов за счет объема предстательной железы), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, значительно реже – агонисты  $\beta 3$ -адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов, т. к. считается, что они могут быть связаны с развитием острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) [8]. Так, согласно результатам канадского популяционного исследования [9]  $\alpha$ -адреноблокаторы назначались в 69,95%, ингибиторы 5 альфа-редуктазы в 26,6%, фитотерапия в 2%, а М-холиноблокаторы только в 2,7%. Монотерапия применялась чаще, чем комбинированная терапия (87,6 и 12,4% соответственно,  $p < 0,001$ ), и ингибиторы мускариновых рецепторов назначались в наименьшем проценте случаев у 1 120 мужчин с СНМП на фоне ДГПЖ. В Европе и США монотерапия альфа-адреноблокаторами, по данным различных авторов, назначалась у 60–90%, а ингибиторы 5 альфа-редуктазы – у 10–15% пациентов в аналогичной группе [10]. В.Т. Helfand и соавт.

в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, показали, что из 7,32 млн пациентов, обратившихся в медицинские учреждения с симптомами ГАМП в возрасте 45 лет и старше, лекарственная терапия была назначена только 17,1% мужчин и 28,6% женщин ( $p < 0,001$ ) [11].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2015 г. для лечения СНМП у мужчин может быть показано назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов как препаратов выбора чаще при ИВО, обусловленной ДГПЖ, антимускариновых препаратов для лечения ГАМП и комбинированной терапии  $\alpha$ 1-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов мужчинам с не-нейрогенными СНМП от умеренной до тяжелой степени, при неэффективности монотерапии любого из этих препаратов (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций В) [12].

В настоящее время опубликованы данные ряда исследований, посвященных эффективности, переносимости и безопасности комбинированной терапии  $\alpha$ 1-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у мужчин, в частности солифенацина и тамсулозина.

Kaplan SA в 2009 г. опубликованы данные двойного слепого плацебо контролируемого исследования VICTOR, в котором оценивались безопасность и переносимость комбинированной терапии солифенацина 5 мг и тамсулозина 0,4 мг у мужчин с резидуальными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином в течение 12 нед. [13]. В исследование были рандомизированы 398 (1:1) мужчин в возрасте 45 лет и старше в группы солифенацин плюс тамсулозин (203) и плацебо плюс тамсулозин однократно (195), из них закончили исследование 167 и 174 пациента в обеих группах соответственно. К особенностям этого исследования можно отнести возраст участников: 5% мужчин были  $\geq 65$  лет и 19%  $\geq 75$  лет, большинство из них имели сопутствующие заболевания. В исследование были включены пациенты, принимавшие в течение 4 нед. тамсулозин и имевшие резидуальные симптомы: 8 и более мочеиспусканий,  $\geq 1$  эпизодов ургентности в течение 24 ч, IPSS  $\geq 13$  (I-PSS – International Prostate Symptom Score), PPBC  $\geq 3$  (опросник представлений пациента о функции мочевого пузыря, Patient Perception of Bladder Condition),  $Q_{max} \geq 5$  мл /сек, объем выделенной мочи  $\geq 200$  мл. Критериями исключения являлись: участие пациентов в других исследованиях и прием антимускариновых препаратов в течение 30 дней до начала исследования, рецидивирующая инфекция мочевых путей в течение последнего года, операции на предстательной железе, прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы последние 3 мес. и повышение ПСА более 10 нг/мл. Продолжительность исследования составила 18 нед., включая двухнедельный период наблюдения после окончания терапии. Клиническая эффективность оценивалась по основному показателю – изменению частоты мочеиспусканий за 24 ч через 12 нед., зафиксированному по данным 3-дневного дневника мочеиспускания, а также дополнительным показателям – изменению от исходного количества эпизодов ургентности, балла по шкале PPBC (Patient Perception of Bladder Condition), интенсивности

ургентности и общего балла IPSS. В результате, согласно данным дневника мочеиспускания, в обеих группах по окончании терапии в сравнении с исходным состоянием было отмечено статистически значимое снижение частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентности. Однако межгрупповые различия на 12-й нед. лечения были достоверны только в отношении динамики ургентности – примерно на 1 эпизод в сутки меньше в группе пациентов, принимавших тамсулозин в комбинации с солифенацином, по сравнению с группой плацебо плюс тамсулозин (-2,18 и -1,10,  $p < 0,001$ ). Анализ данных по окончании лечения по сравнению с исходным состоянием между показателями опросников IPSS, PPBC, UPS не выявил статистических различий в обеих группах. В то же время по подшкале наполнения IPSS было отмечено достоверное снижение частоты ургентных позывов на 12-й нед. лечения в группе комбинированной терапии по сравнению с группой контроля. Побочные эффекты были редкими, включая случаи ОЗМ, средний объем остаточной мочи от исходного увеличился незначительно, задержка мочи наблюдалась у 7 (3%) пациентов, из них трем пациентам потребовалась интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря в группе солифенацин плюс тамсулозин. В группе плацебо плюс тамсулозин не отмечено случаев задержки мочеиспускания, средний объем остаточной мочи от исходного уменьшился – 13,5 мл. Таким образом, клиническое исследование показало хорошую переносимость солифенацина мужчинами с резидуальными симптомами ГАМП на фоне монотерапии тамсулозином со снижением эпизодов ургентности у данной группы пациентов.

***Ингибиторы мускариновых рецепторов могут редуцировать сокращение гладкомышечных клеток и снизить порог чувствительности мочевого пузыря, купируя симптомы накопления и опорожнения***

Дальнейшие исследования комбинированной терапии солифенацина и тамсулозина были проведены на большем числе пациентов с более длительным периодом наблюдения.

Masumori N. и соавт. изучали дополнительный эффект солифенацина в дозах 5 мг и 2,5 мг у мужчин с ДГПЖ и резидуальными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином в 12-недельном нерандомизированном исследовании без группы плацебо [14]. Авторы выявили, что симптомы наполнения мочевого пузыря и качество жизни (QoL) пациентов значительно улучшались после добавления к лечению солифенацина. В этом исследовании не была отмечена зависимость эффективности терапии от дозы солифенацина, а также серьезные побочные явления, включая ОЗМ.

Следующее 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASSIST проведено в Японии [15]. Цель работы также заключалась в оценке эффективности и безопасности дополнительного назначения солифенацина мужчинам с

ДГПЖ и резидуальными симптомами наполнения на фоне монотерапии тамсулозином. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: тамсулозин плюс плацебо; тамсулозин плюс солифенацин 2,5 мг; тамсулозин плюс солифенацин 5 мг. Анализ данных показал уменьшение числа эпизодов urgency в обеих группах комбинированной терапии в сравнении с группой тамсулозин плюс плацебо. В то же время статистически достоверные различия были получены только в группе комбинированной терапии тамсулозин плюс солифенацин в дозе 5 мг. Пациенты в группах комбинированной терапии отметили снижение частоты дневного мочеиспускания и выраженности симптомов наполнения по сравнению с группой монотерапии плюс плацебо. Увеличение среднего объема остаточной мочи было клинически незначимо в группах комбинированной терапии. ОЗМ наблюдалась в 1,9% случаев.

Van Kerrebroeck P. и соавт. в 2013 г. опубликовали данные многоцентрового 12-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования II фазы SATURN в параллельных группах с целью определения оптимальной дозы комбинации солифенацина (3, 6, 9 мг) с тамсулозином ОКАС – таблеткой с контролируемым высвобождением, покрытой оболочкой (ТОКАС), у мужчин с СНМП и ДГПЖ [16]. В исследовании приняли участие мужчины в возрасте 45 лет и старше с СНМП из 102 медицинских центров 17 Европейских стран. Критериями включения были IPSS  $\geq$  13, Q max-4,0-15,0 мл/сек при объеме выделенной мочи  $\geq$  120 мл. Размеры предстательной железы, определяемые при трансректальном ультразвуковом исследовании, не учитывались. Пациенты с объемом остаточной мочи более 200 мл, признаками инфекции нижних мочевых путей, имевшие оперативные вмешательства на шейке мочевого пузыря и предстательной железы в анамнезе, а также расширение верхних мочевых путей исключались из исследования.

В исследование SATURN из 1 163 обследованных мужчин с СНМП были включены 1 079 и рандомизированы 937 пациентов. Пациенты были рандомизированы в соответствующие 8 подгрупп: плацебо; монотерапия ТОКАС 0,4 мг; солифенацин 3, 6, 9 мг плюс ТОКАС 0,4 мг или солифенацин 3, 6, 9 мг как монотерапия. Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности терапии, согласно данным опросника IPSS, дополнительными критериями являлись данные дневника мочеиспускания и специализированных опросников: PPBC, PPIUS – шкала восприятия пациентом интенсивности urgency (0 – нет urgency, 1 – легкая urgency, 2 – средняя urgency, 3 – тяжелая urgency, 4 – urgency недержание мочи), опросника по качеству жизни (IPSS QoL). Лечение солифенацином тяжелых СНМП, сопровождающихся urgency, оценивалось по шкале urgency и частоты мочеиспусканий TUFs (Total Urgency and Frequency Score), которая валидирована для пациентов с ГАМП и СНМП. При заполнении дневника мочеиспусканий в течение 3 дней пациенты отмечали уровень urgency каждого мочеиспускания в соответствие со шкалой PPIUS (от 0 до 4 баллов). TUFs вычисляли путем добавления шкалы PPIUS для каждого мочеиспускания в дневник мочеиспусканий, и полученное число делили на

количество дней, записанных в дневнике. Параметры безопасности включали сообщения пациентов о побочных эффектах или нежелательных явлениях, увеличение объема остаточной мочи по данным УЗИ.

В результате анализ данных показал отсутствие статистически значимых различий в отношении снижения общего балла IPSS во всех группах по сравнению с плацебо, значимых различий между группами с комбинированной терапией и монотерапией ТОКАС получено не было. Уменьшение частоты и увеличение объемов мочеиспусканий было достоверно выше и коррелировало с увеличением дозы солифенацина в группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ТОКАС ( $p = 0,0008$ ;  $p = 0,044$ ;  $P < 0,0001$ ). В изучаемой популяции дополнительное назначение солифенацина к ТОКАС не привело к улучшению клинической картины в соответствии с показателями IPSS, QoL и PPBC. Тем не менее в последующем анализе было показано улучшение качества жизни мужчин с симптомами наполнения на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ТОКАС.

Исследователями отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии, включая пациентов, получавших солифенацин в самой высокой дозировке. Наиболее частыми побочными реакциями были сухость во рту: при комбинированной терапии – 8,8%; в группе ТОКАС (монотерапия) – 2,3%; монотерапии солифенацином – 6,2%. Средний объем остаточной мочи нарастал с увеличением дозы солифенацина в группах комбинированной и монотерапии. Тем не менее различия между объемом остаточной мочи были клинически незначимыми, меньше в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии солифенацином, и не приводили к увеличению случаев ОЗМ. В ходе исследования было зарегистрировано шесть случаев ОЗМ, пять из них наблюдались в течение первых 32 дней приема препаратов. Одному пациенту в каждой группе – солифенацин 9 мг; ТОКАС (монотерапия), солифенацин 3 мг и ТОКАС; солифенацин 9 мг плюс ТОКАС потребовалась катетеризация мочевого пузыря.

**Исследователями отмечена хорошая переносимость комбинированной терапии, включая пациентов, получавших солифенацин в самой высокой дозировке**

К особенностям исследования можно отнести, что в него были включены мужчины с СНМП и размерами предстательной железы в среднем больше, чем в общей популяции (39,5 мл – 37,0 мл). Последующий анализ показал, что 40% мужчин имели тяжелые симптомы наполнения:  $\geq$  2 эпизода urgency в течение 24 ч (PPIUS градация 3 или 4) и  $\geq$  8 мочеиспусканий в течение 24 ч исходно и нуждались в дополнительной терапии антиминоскаринным препаратом (солифенацин) к монотерапии альфа-блокатора (ТОКАС).

Таким образом, при применении солифенацина в комбинации с тамсулозином ОКАС 0,4 мг наблюдалось статистически значимое улучшение СНМП, связанных с

накоплением мочи (ургентные позывы, частота мочеиспусканий), и качества жизни по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС 0,4 мг. Комбинированная терапия обладала хорошей переносимостью. У пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами накопления и опорожнения комбинированная терапия солифенацина 6 и 9 мг с тамсулозином ОКАС 0,4 мг обладали наилучшими профилями эффективности и безопасности в сравнении с монотерапией альфа-блокатором. Именно поэтому эти дозы были выбраны для дальнейшего изучения в исследованиях III фазы NEPTUNE (NEPTUN, NEPTUN II) [17]. В этих исследованиях применялась специально выпущенная таблетированная форма, содержащая комбинацию 6 или 9 мг солифенацина сукцината и тамсулозина гидрохлорида ОКАС 0,4 мг в фиксированной дозе для однократного приема (FDC – fixed-dose combination).

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо- контролируемое исследование III фазы NEPTUN в течение 12 нед. было проведено для сравнения эффективности и безопасности FDC с монотерапией ТОКАС и группой плацебо у мужчин с симптомами накопления и опорожнения умеренной и тяжелой степени [18]. Исследование проходило с января 2010 г. по март 2011 г. в 112 центрах и 13 странах. Было включено 1 690 пациентов старше 45 лет с симптомами наполнения и опорожнения в течение не менее 3 мес., имеющих IPSS  $\geq$  13, Q<sub>max</sub> 4–12 мл/сек,  $\geq$  2 эпизодов ургентности (PPIUS градация 3 или 4) и не менее 8 мочеиспусканий в течение 24 ч, объем выделенной мочи  $\geq$  120 мл. Рандомизировано 1 334 пациента в соотношении 1:1:1 в следующие группы – плацебо (n = 341), монотерапии ТОКАС (n = 327), FDCsolі (FDC Солифенацин) 6 мг плюс ТОКАС 0,4 мг (n = 339) и FDCsolі 9 мг плюс ТОКАС 0,4 мг (n = 327). Выбор дозы препаратов основывался на исследовании SATURN, в котором три дозы солифенацина – 3, 6 и 9 мг – были ниже, чем разрешенные к применению при ГАМП (5, 10 мг), и назначались совместно с тамсулозином. Данное решение было принято для определения потенциальных различий профиля безопасности у пациентов с СНМП, главным образом в отношении риска развития ОЗМ. Первичными конечными точками эффективности являлись значения общего балла IPSS и TUFS, а вторичными – показатели подшквал накопления и опорожнения IPSS, параметры дневника мочеиспусканий (максимальный и средний объем мочи, выделенный за микцию, частота мочеиспусканий, эпизоды ургентности и ургентного недержания мочи, ноктурия и количество использованных прокладок), которые оценивались в течение 24 ч. Качество жизни также оценивалось по валидным опросникам IPSS QoL, OAB-q, Health-related QoL (HRQoL), Patient Global Impression (PGI), Clinician Global Impression (CGI).

В результате в обеих группах пациентов, принимавших FDCsolі 6 мг плюс ТОКАС 0,4 мг, наблюдалось снижение общего IPSS и TUFS как и в группе с FDCsolі 9 мг плюс ТОКАС 0,4 мг в сравнении с монотерапией ТОКАС и плацебо. Прием солифенацина 6 мг плюс ТОКАС значительно уменьшал выраженность симптомов согласно значением

подшквал наполнения и опорожнения опросника IPPS, улучшал качество жизни в сравнении с плацебо и монотерапией ТОКАС, в то время как прием солифенацина 9 мг плюс ТОКАС только в сравнении с плацебо у мужчин с умеренными и выраженными СНМП. Назначение FDCsolі 6 мг и 9 мг показало значительное снижение частоты мочеиспусканий (p < 0,001) и эпизодов ургентности (p < 0,001), увеличение среднего и максимального объема выделенной мочи (p < 0,001 и p = 0,012) в сравнении с группой плацебо. Исследователи отметили значительное уменьшение симптомов ноктурии по сравнению с плацебо при приеме FDCsolі 6 мг (p = 0,021). В обеих группах FDC по сравнению с монотерапией ТОКАС наблюдалось достоверное увеличение среднего объема мочи (p < 0,001), в то время как уменьшение частоты мочеиспусканий было выявлено только в группе FDCsolі 6 мг (p < 0,001).

Качество жизни пациентов улучшилось в соответствии с данными IPSS, QoL, PGI, CGI в обеих группах комбинированной терапии в сравнении с плацебо (p < 0,001) и по IPSS QoL, PGI (p < 0,05) в сравнении с ТОКАС. Монотерапия альфа-блокатором показала улучшение качества жизни по шкалам CGI по сравнению с плацебо (p < 0,05), но не IPSS QoL и PGI.

Острая задержка мочеиспускания отмечалась у 8 пациентов, катетеризация мочевого пузыря потребовалась 5 больным в группах ТОКАС и FDCsolі 6 мг по одному (0,3%) и трем – FDCsolі 9 мг (0,9%). Незначительное увеличение объема остаточной мочи на 3,8 и 12,3 мл наблюдалось в обеих группах, принимавших FDCsolі 6 мг и 9 мг соответственно. Только 2 пациента были исключены из исследования в связи с увеличением объема остаточной мочи более 150 мл. Значение Q<sub>max</sub> не изменилось к концу исследования во всех группах. Отметим, что из исследования NEPTUN были исключены пациенты с остаточной мочой > 150 мл в сравнении с исследованием SATURN, где объем остаточной мочи был > 200 мл для выявления риска развития острой задержки мочи.

Таким образом, вышеизложенные результаты подтвердили данные, полученные в исследовании SATURN II фаза, у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами накопления и опорожнения. В исследовании фазы III NEPTUN было обнаружено, что комбинация солифенацина и тамсулозина ОКАС приносит дополнительную пользу по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС и применением плацебо при лечении на протяжении 12 нед. у мужчин с умеренными и выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи и опорожением на фоне ДГПЖ. Обе дозы солифенацина показали снижение общего IPSS более чем на 3 балла от исходного значения. В исследовании было достигнуто достоверное снижение частоты мочеиспускания, увеличение среднего объема выделенной мочи, улучшение параметров качества жизни пациента.

Пациентам, завершившим 12-недельное исследование NEPTUN, было предложено продолжить участие в мультицентровом открытом 40-недельном исследовании III фазы NEPTUN II [19]. Все участники исследования NEPTUN II получали, помимо 0,4 мг тамсулозина, FDCsolі 6 мг в течение 4 нед. Затем пациенты имели возможность

поменять дозировку солифенацина с 6 мг на 9 мг и, наоборот, на 16, 28 и 40-й неделе от начала приема препарата в исследовании NEPTUN.

В итоге из 1 199 пациентов, закончивших исследование NEPTUN, 1 066 (88,9%) были включены в NEPTUN II. По разным причинам были исключены из исследования 106 пациентов. В исследование были включены пациенты старше 45 лет, IPSS  $\geq 13$ ,  $Q_{\max}$  4–12 мл/сек, размеры предстательной железы по данным ультразвукового исследования  $< 75$  мл, которые имели  $\geq 2$  эпизодов ургентности (PPIUS градация 3 или 4) и  $\geq 8$  мочеиспусканий в течение 24 ч. Критериями исключения являлись: количество остаточной мочи более 150 мл, рецидивирующая инфекция мочевых путей, наличие в анамнезе заболеваний, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты. Параметры безопасности оценивались на каждом визите и включали наличие и тяжесть, сообщенных пациентом побочных реакций, объем остаточной мочи,  $Q_{\max}$ , Qave, АД, пульс, ЭКГ, лабораторные тесты.

Анализ результатов в течение 4 нед. терапии FDCsolі 6 мг показал снижение общего балла опросника IPSS на 9 баллов с 18,7 до 9,7 (48,1%); средний балл по подшкалам наполнения и опорожнения уменьшился от исходных на 4,3 и 4,7 соответственно на 48,3 и 48%. TUFs снизился на 10,1 пункта с 27,2 до 17,1 (37,1%). Число мочеиспусканий, ургентных эпизодов и эпизодов недержания мочи в течение 24 ч снизилось на 2,5 (21,9%), 3,1 (57,4%) и 4,1 (77,8%) в сравнении с исходными данными. Средний объем выделенной мочи за микцию увеличился на 39 мл (24%). Средний показатель QoL уменьшился на 1,9 балла, и у 46,3% пациентов качество жизни стало удовлетворительным.

На шестом визите 241 пациент выбрал увеличение дозы до FDCsolі 9 мг для улучшения эффективности лечения. На 7 визите 49 пациентов увеличили дозу, а 6 пациентов вернулись к FDCsolі 6 мг. На последнем визите 681 (70,2%) из 970 пациентов выбрали бы FDCsolі 6 мг и 289 (29,8%) пациентов выбрали бы FDCsolі 9 мг, если бы исследование продолжалось.

Из всех участников исследования 87,1% пациентов были удовлетворены безопасностью, 82,9% – эффективностью и 78,3% – эффективностью и безопасностью проведенного лечения. В группе пациентов, закончивших исследование на FDCsolі 6 мг, 87,7% были удовлетворены безопасностью и 87% – эффективностью в сравнении с 85,8 и 73,3% соответственно с теми, кто закончил исследование на FDCsolі 9 мг. Прием FDC в течение 52 нед. снизил общий IPSS на 9 баллов, что свидетельствует о значительной степени улучшения качества мочеиспускания и уменьшения СНМП. В исследованиях получено снижение TUFs на 10,1 балла в течение 52 нед. терапии FDC, что еще раз подтверждает устойчивое уменьшение ургентности и частоты мочеиспусканий и доказывает улучшение качества жизни пациентов. Известно, что TUFs коррелирует с удовлетворенностью пациентов от лечения и улучшением качества жизни QoL.

Увеличение объема остаточной мочи составило 26–32 мл. У 6,4% пациентов объем остаточной мочи увеличился  $> 150$  мл

в течение всего исследования, включая 4 пациентов (0,4%), у которых объем остаточной мочи увеличился  $\geq 300$  мл. Острая задержка мочи, требующая катетеризации расценивалась авторами как серьезное нежелательное явление и была отмечена в 6 случаях, 4 из которых, возможно, были связаны с приемом препаратов. Острая задержка мочеиспускания развилась в 0,7% случаев в течение первых 16 нед. лечения у пациентов, принимавших FDC в исследованиях NEPTUN и NEPTUN II. Исходно в исследовании NEPTUN II размер предстательной железы был ограничен 75 мл, в исследование попали 50% мужчин с увеличенной предстательной железой (36–74 мл), что являлось фактором риска развития острой задержки мочеиспускания, несмотря на ограничение по наличию остаточной мочи до 150 мл.

**Антимускариновые препараты являются препаратами первой линии при симптомах ГАМП. Они хорошо переносятся мужчинами с ИВО, однако ошибочно считается, что их назначение связано с повышенным риском развития задержки мочи**

Клиническое исследование NEPTUN II позволило оценить безопасность и эффективность длительной комбинированной терапии антимускариновыми препаратами и альфа-блокаторами у мужчин с СНМП. Его результаты подтвердили, что применение комбинированной терапии солифенацина и тамсулозина в течение 12 нед. (NEPTUN) как в исследовании SATURN безопасно, эффективно, улучшает качество жизни пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами накопления и опорожнения в сравнении с монотерапией тамсулозином.

Интерпретация результатов исследования NEPTUN II ограничена, т. к. отсутствует группа плацебо и контрольная группа в отличие от исследования NEPTUN, которое продемонстрировало превосходство комбинированной терапии по основным параметрам над плацебо и монотерапией тамсулозином. Полученные результаты NEPTUN II не позволяют сравнить терапию 6 и 9 мг FDCsolі, т. к. пациентам было позволено менять дозу препарата. Тем не менее показан интерес пациентов к выбору дозы препарата. Большинство пациентов продолжили бы прием 6 мг FDC, если бы исследование продолжилось.

*На основании результатов NEPTUN и NEPTUN II комбинированная таблетированная форма FDC, содержащая солифенацин 6 мг и тамсулозин OKAC 0,4 мг, зарегистрирована в некоторых европейских странах.*

Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY провели исследование эффективности и безопасности солифенацина в качестве первоначальной терапии у корейских мужчин с ДГПЖ и ГАПМ [20]. В соответствии с протоколом исследования, пациенты в течение 4 нед. получали либо тамсулозин 0,2 мг в качестве монотерапии, либо тамсулозин 0,2 мг плюс солифенацин 5 мг, затем в течение 8 нед. обе группы получали комбинированную терапию. Всего в исследовании приняли участие 156 пациентов. Результаты

показали, что в первой фазе исследования у пациентов, получавших комбинированную терапию, выявлено снижение балла по подшкале наполнения IPSS и улучшение QoL в сравнении с группой монотерапии. В конце исследования отмечено значительное улучшение клинической картины, обусловленной симптомами наполнения в сравнении с исходными данными, однако статистически значимых различий по эффективности терапии между группами не выявлено. Побочные эффекты были легкой степени, и частота ОЗМ была низкой, наблюдаясь у одного пациента получавшего солифенацин. Авторы показали, что раннее назначение комбинированной терапии приводит к быстрому улучшению симптомов наполнения и качества жизни у мужчин с ДГПЖ и ГАМП.

Shin YS и соавт. провели 12-недельное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения антихолинергических и антидиуретических препаратов, назначаемых в качестве дополнительной терапии при сохранении ноктурии у мужчин с ДГПЖ на фоне приема тамсулозина [21]. В исследовании приняли участие 405 пациентов, которые в течение первых 4 нед. терапию не получали, затем 4 нед. – тамсулозин 0,2 мг, затем 4 нед. – тамсулозин 0,2 мг плюс солифенацин 5 мг, затем 4 нед. – тамсулозин 0,2 мг плюс десмопрессин 0,2 мг в сравнении с монотерапией тамсулозином 0,2 мг. Анализ результатов показал, что добавление солифенацина к тамсулозину приводит к уменьшению балла по подшкале наполнения IPSS и снижению частоты ноктурии, а также эпизодов ургентности.

Yun JH с соавт. обследовали 344 пациента мужского пола, которые были разделены на две группы в зависимости от преобладания симптомов наполнения (60%) или опорожнения (40%) на основании данных шкалы IPSS [22]. Пациенты были рандомизированы в группы монотерапии тамсулозином 0,2 мг или комбинированной терапии тамсулозином 0,4 мг плюс солифенацин 5 мг. Продолжительность терапии составила 4 нед. Улучшение показателей IPSS и QoL наблюдалось у пациентов с симптомами ГАМП в группе комбинированной терапии, в то время как у пациентов с преобладанием симптомов ИВО – в группе, получавшей только альфа-адреноблокатор.

В настоящее время для лечения симптомов наполнения мочевого пузыря возможно назначение агонистов  $\beta_3$ -адренорецепторов. Мирабегрон является первым селективным агонистом  $\beta_3$ -адренорецепторов, вошедших в клиническую практику и разрешенных для лечения симптомов ГАМП в Европе, Японии, Канаде и России. Препарат стал доступен в Японии с 2011 г. Исследования эффективности и безопасности мирабегрона проведены в Японии, США, Европе, Канаде, Австралии. Экспериментально доказано, что мирабегрон расслабляет гладкую мускулатуру мочевого пузыря человека за счет блокирования  $\beta_3$ -адренорецепторов, 95% которых представлено в мочевом пузыре [23]. Частота побочных эффектов агонистов  $\beta_3$ -адренорецепторов гораздо ниже, чем у антихолинергических препаратов.

В Японии проведено мультицентровое (21 центра) рандомизированное открытое контролируемое исследо-

вание по оценке эффективности и безопасности агониста  $\beta_3$ -адренорецепторов (мирабегрон) при симптомах ГАМП, сохраняющихся на фоне лечения альфа-блокаторами (тамсулозин) у мужчин с ИВО [24]. В исследование были включены мужчины  $\geq 50$  лет, имевшие ИВО, ургентные эпизоды, по крайней мере, один раз в неделю, значение по шкале OABSS  $\geq 3$  (Overactive bladder severity score – OABSS), получавшие терапию  $\geq 8$  нед. тамсулозином. Критериями исключения были объем остаточной мочи  $>100$  мл,  $Q_{\max} < 5$  мл. Пациенты были случайным образом распределены на группы, в которых в течение 8 нед. пациентам назначалась терапия тамсулозином 0,2 мг в день или тамсулозином 0,2 мг плюс 50 мг мирабегрона в день. Эффективность лечения оценивалась по общему баллу шкалы OABSS, IPSS, QoL,  $Q_{\max}$ . Оценка безопасности включала изменение объема остаточной мочи и регистрацию побочных эффектов. С января 2012 г. по сентябрь 2013 г. было рандомизировано 94 пациента, из них 76 завершили лечение по протоколу. Средний возраст пациентов составил  $74,5 \pm 8,2$  года, продолжительность предшествующей терапии тамсулозином  $779 \pm 118$  дня и средний объем предстательной железы  $34,2 \pm 16,2$  мл.

Анализ результатов показал, что изменение общего балла OABSS, частоты ургентных эпизодов, дневного мочеиспускания, показателя по подшкале симптомов наполнения IPSS и QoL на 8 нед. были статистически значительно выше в группе комбинированной терапии. Достоверное увеличение объема остаточной мочи было отмечено в группе комбинированной терапии, задержка мочи наблюдалась только у 1 пациента. Авторами была не выявлена связь между размерами предстательной железы и увеличением количества остаточной мочи у пациентов, принимавших комбинированную терапию.

## ОБСУЖДЕНИЕ

СНМП, не поддающиеся традиционной медикаментозной коррекции, у пациентов мужского пола представляют значительную проблему в клинической практике. Альфа-адреноблокаторы являются препаратами первой линии в лечении СНМП. Но они имеют незначительный эффект при симптомах наполнения, которые оказывают наиболее сильное влияние на качество жизни пациента. Антимускариновые препараты являются препаратами первой линии при симптомах ГАМП. Они хорошо переносятся мужчинами с ИВО, однако ошибочно считается, что их назначение связано с повышенным риском развития задержки мочи.

Проведен ряд исследований эффективности и безопасности комбинированного лечения альфа-блокаторов и антимускариновых препаратов (солифенацин, толтеродин, фезотеродин) у мужчин с СНМП. В 2015 г. Mancheng Gong с соавт. был представлен метаанализ 7 крупных исследований по данной проблеме. Работа включала данные 3 063 пациентов, а именно 1 985 человек (64,81%), получавших комбинированную терапию, и 1 078 (35,19%) – монотерапию [25]. Все рассмотренные исследования имели различные критерии включения пациентов: TIPSS  $\geq 12$  до  $\geq 14$ ;

Омакс от  $\leq 15$  до 4–12 мл/мин и дизайн: длительность терапии от 4 до 12 нед., разные дозы тамсулозина 0,2–0,4 и солифенацина от 5 до 10 мг. Авторами было показано, что комбинированная терапия тамсулозином с солифенацином в сравнении с монотерапией имеет преимущество по показателям подшкалы симптомов наполнения IPSS, уменьшению частоты мочеиспусканий и ургентных эпизодов в течение 24 ч и QoL. Но статистически значимых различий по общему баллу IPSS и подшкалы симптомов опорожнения IPSS, Qmax отмечено не было. Выявлено увеличение среднего объема остаточной мочи в группе комбинированной терапии в отличие от монотерапии, но это было клинически незначимо.

В настоящем обзоре представлены исследования, которые оценивали тамсулозин и солифенацин в комбинированной терапии у мужчин с СНМП, обусловленные увеличением предстательной железы или ДГПЖ.

В клинических исследованиях SATURN, NEPTUN, NEPTUN II все случаи ОЗМ составили 1,3% в группе комбинированной терапии, в то время как в группе монотерапии тамсулозином 0,6 и 0,3%, в первых двух работах. Другие работы, проведенные с применением комбинированной терапии антимускариновых препаратов и альфа-блокато-

ров, показали, что риск острой задержки мочи низкий у мужчин с СНМП, поэтому применение препаратов этих двух классов в комбинации показано этим пациентам.

Два исследования оценивали применение комбинированной терапии в виде фиксированной дозы FDC, содержащей солифенацин и тамсулозин у мужчин с СНМП: NEPTUN и NEPTUN II. Было продемонстрировано потенциальное превосходство FDC в сравнении с монотерапией. В настоящее время FDCsoli 6 мг и 0,4 мг ТОКАС (Vesomni™, Astellas Pharma Europe BV, Leiden, the Netherlands) разрешены к применению у мужчин с умеренными и тяжелыми симптомами наполнения и опорожнения, обусловленными ДГПЖ, при отсутствии адекватного ответа на монотерапию. Комбинированная терапия FDC может улучшить приверженность пациентов к лечению и уменьшить стоимость терапии.

В дальнейшем крайне актуальным является проведение дополнительных исследований эффективности и безопасности комбинированной терапией у пациентов с большим размером предстательной железы и СНМП. Последующие исследования должны быть направлены на создание алгоритма, предназначенного для отбора пациентов к проведению комбинированной терапии СНМП.



## ЛИТЕРАТУРА

- Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*, 2006 Apr, 49(4): 651-8.
- Chapple C. Systematic review of therapy for men with overactive bladder. *Can Urol Assoc J*. 2011 Oct, 5(5 Suppl 2): S143-5.
- Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*, 2009 Jul, 56(1): 81-8.
- Knutson T, Edlund C, Fall M et al. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction—an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn*, 2001, 20(3): 237-47.
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA. *BJU Int*, 2009 Apr, 103(Suppl 3): 12-23.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006, 50(6): 1306-1314, discussion 1314-1315.
- van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013, 64:398-407.
- Oelke M, Bachmann A, Descalzeau A et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 2013, 64: 118-40.
- Bishr M, Boehm K, Trudeau V, Tian Z, Dell'Oglio P, Schiffmann J, Jeldres C, Sun M, Shariat SF, Graefen M, Saad F, Karakiewicz PI. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study. *Can Urol Assoc J*, 2016 Jan-Feb, 10(1-2): 55-9. doi: 10.5489/auaj.3058.
- Cornu JN, Cussenot O, Haab F et al. A wide-spread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urology*, 2010, 58: 450-6.
- Helfand BT, Evans RM, McVary KT. A comparison of the frequencies of medical therapies for overactive bladder in men and women: analysis of more than 7.2 million aging patients. *Eur Urol*, 2010 Apr, 57(4): 586-91.
- Gratzke C, Bachmann A, Descalzeau A et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 2015 Jun, 67(6): 1099-109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.
- Kaplan SA, McCammon K, Fincher R et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*, 2009 Dec, 182(6): 2825-30.
- Masumori N, Tsukamoto T, Yanase M, Horita H, Aoki M. The add-on effect of solifenacin for patients with remaining overactive bladder after treatment with tamsulosin for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Adv Urol*, 2010: 205251.
- Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms - ASSIST, randomized controlled study. *Urology*, 2011, 78: 126-33.
- Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013 Sep, 64(3): 398-407.
- Drake MJ, Sokol R, Coyne K et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption system: results from the NEPTUNE study. *BJU Int*, 2016 Jan, 117(1): 165-72.
- van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol*, 2013 Dec, 64(6): 1003-12.
- Drake MJ, Chapple C, Sokol R et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*, 2015 Feb, 67(2): 262-70.
- Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(3): 523-529.
- Shin YS, Zhang LT, Zhao C, Kim YG, Park JK. Twelve-week, prospective, open-label, randomized trial on the effects of an anticholinergic agent or antidiuretic agent as add-on therapy to an alpha-blocker for lower urinary tract symptoms. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1021-1030.
- Yun JH, Kim JH, Kim JH et al. Can we decide the optimal initial treatment for male lower urinary tract symptoms patients with overactive bladder by the most bothersome symptom? A randomized, prospective open-label study. *Urol Int*, 2014, 93(3): 338-343.
- Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, Sasamata M, Miyata K, Uchida H, Yamaguchi O. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl] acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *Pharmacol Exp Ther*, 2007 May, 321(2): 642-7. Epub 2007 Feb 9.
- Cui Y, Zong H, Yang C et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46: 275.
- Gong M, Dong W, Huang G et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(9): 1781-92.