

# Использование антимускариновых препаратов для лечения симптомов нижних мочевых путей у мужчин: систематический обзор

S.A. Kaplan, C.G. Roehrborn, P. Abrams, C.R. Chapple, T. Bavendam, Z. Guan  
(США, Великобритания)

Int J Clin Pract, April 2011, 65, 4, 487–507. Перевод – М.Г. Романюк, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Несмотря на потенциальные преимущества, клиницисты нередко избегают назначения антимускариновых препаратов у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) из соображений безопасности. Чтобы оценить эффективность и безопасность антимускариновых препаратов в виде монотерапии или в комбинации с альфа-блокаторами для лечения мужчин с симптомами ГАМП, мы провели систематический обзор статей, опубликованных до 22 июля 2010 года, при помощи PubMed. Данные 12-недельных рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований толтероидина с замедленным высвобождением (ER), оксibuтина и солифенацина свидетельствуют о том, что комбинация антимускариновых препаратов и альфа-блокаторов в целом более эффективна, чем монотерапия или плацебо у мужчин с симптомами ГАМП. Эффективность комбинации толтероидина ER + альфа-блокатора не зависела от размеров предстательной железы (ПЖ) или уровня простатоспецифического антигена (ПСА). У мужчин, которые соответствовали критериям включения в исследования, с ГАМП и обструкцией, связанной с доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ), толтероидин ER был эффективным исключительно у мужчин с размерами ПЖ и уровнями ПСА ниже средних показателей в исследовании. Частота острой задержки мочи (ОЗМ) у мужчин, получающих холинблокаторы с или без альфа-блокаторов, составляла  $\leq 3\%$  во всех этих исследованиях; изменения количества остаточной мочи и пиковой скорости мочеиспускания не были клинически значимыми. Post hoc анализ в двойных слепых, плацебо-контролируемых и проспективных исследованиях фезотеродина, оксibuтина, пропиверина, солифенацина и толтероидина также свидетельствуют о том, что антимускариновые препараты в целом безопасны и эффективны у мужчин. При ретроспективном изучении баз данных установлено, что риск ОЗМ у мужчин был самым высоким в первый месяц лечения и снижался значительно в дальнейшем. Антимускариновые препараты в виде монотерапии или совместно с альфа-блокаторами являются эффективными и безопасными у многих мужчин с преобладающими симптомами ГАМП или персистенцией этих симптомов независимо от терапии альфа-блокаторами или ингибиторами 5-альфа-редуктазы. Однако пока антимускариновые препараты официально не одобрены для терапии ДГПЖ. Мониторинг мужчин на предмет ОЗМ рекомендован главным образом для тех, которые относятся к группе повышенного риска, особенно, в течение первых 30 дней после начала лечения антимускариновыми препаратами.

ДГПЖ является распространенным заболеванием среди пожилых мужчин [1]. В некоторых случаях ДГПЖ прогрессирует с увеличением ПЖ, что приводит к доброкачественной простатической обструкции (ДПО). Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), связанные с ДПО, также распро-

странены среди пожилых мужчин [2]. СНМП опорожнения, связанные с мочеиспусканием, включающие слабую струю мочи, прерывистую струю, раздвоение или разбрызгивание струи мочи, задержку и затруднение мочеиспускания, а также раздробление последней порции мочи, преимущественно связаны с обструкцией мочевого пузыря (ОМП), вследствие доброкачественного увеличения ПЖ [3–5]. Симптомы накопления включают императивные позывы, повышенную частоту дневных мочеиспусканий, noctурию и недержание мочи [5]. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) является синдромом СНМП накопления, который характеризуется императивными позывами с или без ургентного недержания мочи, обычно с повышенной частотой дневных мочеиспусканий и noctурией и чаще всего связывается с гиперактивностью детрузора (ДГА) [5, 6]. Приблизительно 11–16% мужчин в Европе и Северной Америке имеют симптомы ГАМП и много мужчин с ДПО и ОМП имеют сопутствующую ДГА [4, 7–12]. Преобладание симптомов ГАМП увеличивается с возрастом у мужчин, а симптомы, которые беспокоят, больше всего варьируют индивидуально [10–13].

Доступные данные свидетельствуют о том, что симптомы ГАМП могут появляться либо вторично, либо независимо от ДПО у мужчин [3]. Первичную терапию СНМП у пожилых мужчин обычно составляют альфа-адреноблокаторы или ингибиторы 5-альфа-редуктазы в виде монотерапии или в комбинации, при учете того, что мочевые симптомы у мужчин связаны с ПЖ [14]. Но ни один из этих классов препаратов не влияет на ДГА [14]. Таким образом, антимускариновая терапия может быть рекомендована мужчинам с персистирующими симптомами ГАМП после лечения альфа-блокаторами или ингибиторами 5-альфа-редуктазы [15, 16]. В прошлом использование антимускариновых препаратов у пожилых мужчин не проводили в клинической практике из-за осторожности в отношении возможного усугубления трудностей с мочеиспусканием, увеличения количества остаточной мочи (ОМ) или возможного возникновения ОЗМ, в частности у мужчин с ОМП [3, 4, 14, 15, 17]. Мы провели обзор литературы по эффективности и безопасности использования антимускариновых препаратов у мужчин в виде монотерапии или в комбинации с альфа-блокаторами для информирования клиницистов о том, что они могут принимать решение в отношении антимускариновых, с целью лечения симптомов ГАМП индивидуально для каждого пациента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор статей по эффективности и безопасности антимускариновых препаратов у мужчин, которые были опубликованы до 22 июля 2010 года, был проведен при помощи программы PRISMA [18]. Статьи подходили для включения в базу данных, если они оценивали эффективность и безопасность антагонистов мускариновых рецепто-

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1

**Детали исследований и их результаты**

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
Abrams и соавт. (2006)	[32]	<p>Дизайн: уродинамический.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 40</math> лет; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; императивные позывы с или без ургентного недержания мочи <math>\geq 1</math> эпизода в сутки; уродинамически подтвержденная гиперактивность детрузора.</p> <p>Ключевые критерии исключения: операция в анамнезе или амбулаторные процедуры для ОМП, количества остаточной мочи <math>&gt;40\%</math> максимальной цистометрической способности; задержка мочи в течение предшествующих 12 мес.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин по 2 мг два раза в день (n=152); плацебо (n=72)	Только исследование эффективности
Athanasopoulos и соавт. (2003)	[26]	<p>Дизайн: проспективный.</p> <p>Ключевые критерии включения: уродинамически задокументированная легкая или средней степени ОМП + нестабильность детрузора.</p> <p>Ключевые критерии исключения: тяжелая ОМП, патологический неврологический статус, рак ПЖ или мочевого пузыря, консервативная терапия для ДГПЖ в течение предыдущих 3 мес.</p> <p>Длительность: 12 нед.</p>	Толтеродин по 2 мг два раза в день + тамсулозин по 0,4 мг (n=25); тамсулозин по 0,4 мг (n=25)	Уродинамика: толтеродин + тамсулозин достоверно улучшили вместимость мочевого пузыря, давление максимального нестационарного сокращения и объем при первом нестационарном сокращении (все $p < 0,003$ по сравнению с тамсулозином) Urolife: толтеродин + тамсулозин достоверно улучшил показатели опросника по качеству жизни Urolife ( $p < 0,0003$ по сравнению с начальным показателем; $p < 0,002$ по сравнению с тамсулозином)
Chapple и соавт. (2009) (исследование ADAM)	[24]	<p>Дизайн: РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 40</math> лет; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки, включая императивные позывы с или без ургентного недержания мочи <math>\geq 1</math> эпизода в сутки; стабильная доза альфа-блокатора в течение <math>\geq 1</math> мес.</p> <p>Ключевые критерии исключения: объем ОМ <math>&gt; 200</math> мл; ОЗМ в анамнезе, которая нуждалась в катетеризации; слабая функция детрузора или клинически значимая ОМП; рак простаты в анамнезе, или ПСА <math>&gt; 10</math> нг/мл.</p> <p>Длительность: 12 нед.</p>	Толтеродин ER + альфа-блокатор (n=329); плацебо + альфа-блокатор (n=323)	Дневник мочеиспусканий и IPSS: толтеродин ER + альфа-блокатор достоверно уменьшали суточное, дневное и ночное количество эпизодов императивных позывов; суточные и дневные мочеиспускания; сумму частота-императивные позывы; показатель симптомов накопления по шкале IPSS (все $p < 0,05$ по сравнению с плацебо + альфа-блокатор) OAB-q: толтеродин ER + альфа-блокатор достоверно улучшили показатель шкалы беспокойства симптомами и домена психической адаптации опросника OAB-q (все $p < 0,05$ по сравнению с плацебо + альфа-блокатор)
Chapple и соавт. (2010) (post hoc анализ исследования ADAM)	[25]	<p>Дизайн: post hoc анализ данных РКТ, распределенных по уровню ПСА.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER + альфа-блокатор (n=326); плацебо + альфа-блокатор (n=319)	Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER + альфа-блокатор достоверно уменьшали суточное и дневное количество мочеиспусканий, эпизодов императивных позывов и сумму частота-императивные позывы у мужчин с ПСА $< 1,41$ нг/мл (все $p < 0,05$ по сравнению с плацебо + альфа-блокатор) Толтеродин ER + альфа-блокатор достоверно уменьшили дневное количество мочеиспусканий и императивных позывов у мужчин с $\geq 1,41$ нг/мл (все $p < 0,05$ по сравнению с плацебо + альфа-блокатор)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
Chung и соавт. (2010)	[32]	<p>Дизайн: открытое.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 45</math> лет; IPSS <math>\geq 12</math>; IPSS показатель качества жизни <math>\geq 3</math>; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; <math>\geq 3</math> эпизодов императивных позывов в сутки (с или без ургентного недержания мочи), хотя бы «умеренной степени беспокойства» по данным PPBC; прием дутастерида (ДУТ) по 0,5 мг в день в течение <math>\geq 6</math> мес перед началом исследования; размеры ПЖ <math>\geq 30</math> мл. Ключевые критерии исключения: ОЗМ в анамнезе; неврологические заболевания, которые могут вызывать нарушение мочеиспускания; ПСА <math>\geq 10</math> нг/мл.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER (n=51)	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER достоверно уменьшили количество мочеиспусканий за 24 ч, эпизоды ГАМП, острые эпизоды ГАМП и ночные мочеиспускания (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>IPSS: Комбинированная терапия ДУТ + толтеродин ER достоверно уменьшили общий балл IPSS, показатели симптомов накопления и мочеиспускания (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>
Elinoff и соавт. (2006) (исследование IMPACT)	[13]	<p>Дизайн: открытое.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 18</math> лет; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки с <math>\geq 2</math> императивных позывов или ургентного недержания мочи в 3-дневном дневнике.</p> <p>Ключевые критерии исключения: стрессовое, функциональное недержание или недержание наполнения, острые ИМП, клинически значимая патология нижних мочевых путей.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER (n мужчин=155)	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER достоверно улучшал дневную, ночную частоту мочеиспусканий, частоту эпизодов императивных позывов и УНМ у мужчин, которые считали этот симптом самым беспокоящим (<math>p &lt; 0,0001</math> по сравнению с начальным показателем)</p>
Herschorn и соавт. (2010)	[44]	<p>Дизайн: post hoc анализ объединенных данных 358 пациентов, включенных в два РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: мужчины <math>\geq 18</math> лет; симптомы ГАМП в течение <math>\geq 6</math> мес (<math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; или <math>\geq 6</math> эпизодов императивных позывов, или <math>\geq 3</math> эпизодов УНМ); хотя бы умеренные проблемы, связанные с мочевым пузырем по шкале Likert.</p> <p>Ключевые критерии исключения: стрессовое недержание мочи, уролитиаз, интерстициальный цистит, уротелиальные опухоли, предыдущая фармакотерапия, электростимуляция или тренировка мочевого пузыря, неврологические заболевания, которые могут вызывать ДГА, сердечная патология.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Фезотеродин по 4 мг (n=120); фезотеродин по 8 мг (n=114); плацебо (n=124)	<p>Дневник мочеиспусканий: фезотеродин по 8 мг был достоверно более эффективным, чем фезотеродин по 4 мг в отношении эпизодов УМН и СОМ за одну микцию</p>
Hofner и соавт. (2007)	[30]	<p>Дизайн: РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 45</math> лет; IPSS <math>\geq 12</math>; IPSS показатель качества жизни <math>\geq 3</math>; самооценка состояния мочевого пузыря – как минимум умеренные проблемы по шкале PPBC; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; <math>\geq 3</math> эпизодов императивных позывов в сутки.</p> <p>Ключевые критерии исключения: объем ОМ <math>&gt; 200</math> мл; <math>Q_{max} &lt; 5</math> мл; ОЗМ в анамнезе, которая нуждалась в катетеризации; ПСА <math>&gt; 10</math> нг/мл с риском развития рака ПЖ.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER по 4 мг (n=217); тамсулозин по 0,4 мг (n=215); Толтеродин ER + тамсулозин (n=225); плацебо (n=222)	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER достоверно уменьшал эпизоды императивных позывов, суточную, ночную частоту мочеиспусканий, частоту эпизодов (все <math>p &lt; 0,001</math> по сравнению с начальным показателем)</p> <p>IPSS: толтеродин ER достоверно улучшил общий балл IPSS и показатель качества жизни (<math>p &lt; 0,001</math> по сравнению с начальным показателем)</p> <p>OAB-q: толтеродин ER достоверно улучшил показатели по всем шкалам и доменам OAB-q (<math>p &lt; 0,001</math> по сравнению с начальным показателем)</p>

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
Hofner и соавт. (2000)	[31]	<p>Дизайн: РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: СНМП, связанные с ДГПЖ; либо отсутствие ОМП, либо симптомы накопления, не отвечающие на терапию альфа-блокаторами в течение <math>\geq 6</math> нед (мнение исследователя); <math>Q_{\max} \geq 15</math> мл/с.</p> <p>Ключевые критерии исключения: РПЖ; предварительная терапия антихолинергическими препаратами; хирургическое лечение ДГПЖ или хирургическое вмешательство в мочевой пузырь или мочеиспускательный канал в анамнезе; ОЗМ в анамнезе; хроническая задержка мочи.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER по 4 мг (n=741)	Результаты терапии, оцененные пациентом: общий балл IPSS, показатель качества жизни, показатели OAB-q достоверно улучшились на 12-й неделе, по сравнению с начальным показателем. Начальные показатели IPSS и OAB-q имели значительное влияние на результаты лечения; улучшения были более выраженными у пациентов с более выраженными симптомами и беспокойством в начале исследования
Kaplan и соавт. (2006) (исследование TIMES)	[19]	<p>Дизайн: РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 40</math> лет; общий балл IPSS <math>\geq 12</math>; IPSS показатель качества жизни <math>\geq 3</math>; самооценка состояния мочевого пузыря - как минимум умеренные проблемы по шкале PPBC; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; <math>\geq 3</math> эпизодов императивных позывов в сутки.</p> <p>Ключевые критерии исключения: объем ОМ <math>&gt; 200</math> мл; <math>Q_{\max} &lt; 5</math> мл; ОЗМ в анамнезе, которая нуждалась в катетеризации; ПСА <math>&gt; 10</math> нг/мл с риском развития рака ПЖ.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER по 4 мг (n=217); тамсулозин по 0,4 мг (n=215); толтеродин ER + тамсулозин (n=225); плацебо (n=222)	<p>Дневник мочеиспусканий и IPSS: толтеродин ER + тамсулозин достоверно уменьшали количество эпизодов императивных позывов; суточные и ночные мочеиспускания, эпизоды УНМ (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо)</p> <p>Толтеродин ER достоверно уменьшал количество эпизодов УМН (<math>p &lt; 0,01</math> по сравнению с плацебо)</p> <p>IPSS: толтеродин ER + тамсулозин достоверно улучшали общий балл IPSS и показатель качества жизни (<math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо)</p> <p>Успех лечения: больший процент пациентов, получающих толтеродин ER + тамсулозин сообщали о хорошем эффекте терапии, по сравнению с плацебо, тамсулозином или толтеродином ER (все <math>p &lt; 0,05</math>)</p>
Kaplan и соавт. (2006) (post hoc анализ исследования TIMES)	[21]	<p>Дизайн: post hoc анализ РКТ исследования.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER по 4 мг (n=210); тамсулозин по 0,4 мг (n=209); Толтеродин ER + тамсулозин (n=217); плацебо (n=215)	IPSS: толтеродин ER + тамсулозин достоверно улучшали показатели симптомов накопления, а также частоту мочеиспусканий, императивных позывов и ноктурии по шкале IPSS (все $p \leq 0,001$ по сравнению с плацебо)
Kaplan и соавт. (2005)	[33]	<p>Дизайн: проспективное, открытое.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 50</math> лет; ШС-АУА 8-35; <math>Q_{\max}</math> 4-15 мл/с; СОМ <math>\geq 125</math> мл/с.</p> <p>Ключевые критерии исключения: ПСА <math>&gt; 10</math> нг/мл; предварительная терапия ДГПЖ; предварительная терапия антиму斯卡риновыми препаратами или ингибиторами 5-альфа-редуктазы.</p> <p>Длительность: 24 нед</p>	Толтеродин ER по 4 мг (n=43)	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER достоверно уменьшал количество мочеиспусканий за сутки и за ночь (оба показателя <math>p &lt; 0,03</math>, по сравнению с плацебо)</p> <p>ШС-АУА: толтеродин ER достоверно улучшал показатели шкалы ШС-АУА, и каждый индивидуальный показатель (все <math>p \leq 0,02</math> по сравнению с начальными показателями)</p>
Kaplan и соавт. (2006)	[34]	<p>Дизайн: post hoc анализ объединенных данных пациентов, включенных в два РКТ, большинство из мужчин нормально удерживали мочу (73%).</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 18</math> лет; симптомы ГАМП <math>\geq 6</math> мес; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки и <math>\geq 2,5</math> эпизодов ноктурии/ночь в начале исследования.</p> <p>Ключевые критерии исключения: СОМ <math>&gt; 200</math> мл; объем мочеиспускания за сутки <math>&gt; 3000</math> мл; объем ночных мочеиспускания <math>&gt; 40\%</math> общего суточного объема.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER по 4 мг (n=371); плацебо (n=374)	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER достоверно уменьшал суточное и дневное количество мочеиспусканий, а также суточное, дневное и ночное количество императивных позывов (все <math>p \leq 0,05</math> по сравнению с плацебо)</p>

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
Kaplan и соавт. (2009) (исследование VICTOR)	[42]	<p>Дизайн: РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: мужчины в возрасте <math>\geq 45</math> лет с остаточными симптомами ГАМП (в среднем <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; <math>\geq 1</math> эпизодов императивных позывов за сутки) после приема по 0,4 мг тамсулозина один раз в день в течение <math>\geq 4</math> нед; СНМП <math>\geq 3</math> мес; общий балл IPSS <math>\geq 13</math> баллов; показатель шкалы PPBC <math>\geq 3</math>; объем ОМ <math>\leq 200</math> мл; <math>Q_{\max} &lt; 5</math> мл.</p> <p>Ключевые критерии исключения: антимускариновая терапия за 1 мес и прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы в течение <math>\leq 3</math> мес до начала исследования; задержка мочи; склонность к запорам; ИМП; ПСА <math>\geq 10</math> нг/мл.</p> <p>Длительность: 12 нед.</p>	Солифенацин по 5 мг + тамсулозин по 0,4 мг (n=195); плацебо + тамсулозин по 0,4 мг (n=202) один раз в день	<p>Дневник мочеиспусканий: между группами терапии различия по частоте мочеиспусканий не были достоверными, по императивным позывам – были достоверны</p> <p>Результаты терапии, оцененные пациентом: между группами терапии различия в шкалах IPSS, PPBC и UPS были достоверными на 12-й неделе; показатели симптомов накопления по шкале IPSS достоверно различались (солифенацин по 5 мг + тамсулозин, -3,15; плацебо + тамсулозин, -2,40; <math>p &lt; 0,006</math>).</p> <p>Подшкалы симптомов накопления и мочеиспускания достоверно не отличались, кроме подшкалы императивных позывов на 12-й неделе (солифенацин по 5 мг + тамсулозин -1,39; плацебо + тамсулозин, -1,06; <math>p = 0,01</math>)</p>
Kaplan и соавт. (2010)	[43]	<p>Дизайн: post hoc анализ данных VOLT и VERSUS.</p> <p>Ключевые критерии включения: VOLT включал начавших лечиться первично и со стажем лечения (365 мужчин); VERSUS включал мужчин, которые перешли с толтероидина ER на солифенацин вследствие наличия остаточных симптомов (52 мужчины).</p> <p>Ключевые критерии исключения: клинически значимая ОМП (мнение исследователя).</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Гибкая доза солифенацина 1 раз в день (5-10 мг)	<p>Результаты терапии, оцененные пациентом: у мужчин с доказанной ОМП, солифенацин достоверно улучшал показатели беспокойства, качества жизни, связанного со здоровьем, и общее восприятие проблем с мочевым пузырем</p>
Lee и соавт. (2004)	[27]	<p>Дизайн: проспективное.</p> <p>Ключевые критерии включения: симптоматика ОМП.</p> <p>Ключевые критерии исключения: ПСА <math>&gt; 6</math> нг/мл; урологические операции в анамнезе или прием урологических препаратов в настоящее время, включающих альфа-блокаторы, финастерид или антимускариновые препараты.</p> <p>Длительность: 20 нед</p>	Толтеродин по 2 мг 2 раза в день + доксазозин (n=60); доксазозин 2-4 мг (n=84)	<p>IPSS: У мужчин только с ОМП (n=76), IPSS улучшился (<math>&gt; 3</math> баллов) у 60 мужчин, принимавших только доксазозин, и дополнительно у 6 мужчин, принимавших толтеродин + доксазозин. У мужчин с ГАМП + ОМП (n=68) IPSS улучшился (<math>&gt; 3</math> баллов) у 24 мужчин с доксазозин и дополнительно у 32 мужчин с толтероидином + доксазозин</p>
Lee и соавт. (2005)	[40]	<p>Дизайн: проспективное РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст 50-80 лет; симптомы ГАМП <math>\geq 6</math> мес; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки и <math>\geq 1</math> эпизод императивных позывов/день в начале исследования; уродинамически диагностированная ОМП.</p> <p>Ключевые критерии исключения: рак мочевого пузыря или ПЖ; консервативная терапия ДПО; терапия антимускариновыми препаратами в течение 3 мес перед рандомизацией; начальный объем ОМ <math>&gt; 30\%</math> максимальной цистометрической способности.</p> <p>Длительность: 8 нед</p>	Пропиверин по 20 мг + доксазозин по 4 мг (n=152); доксазозин (n=76)	<p>Дневник мочеиспусканий: Пропиверин + доксазозин достоверно снизили суточное и дневное количество мочеиспусканий и СОМ (все <math>p = 0,05</math> по сравнению с доксазозинином)</p> <p>IPSS: улучшение подшкалы симптомов накопления и показателя императивных позывов были достоверно лучше на фоне пропиверина + доксазозина (оба показателя <math>p &lt; 0,03</math> по сравнению с доксазозинином)</p> <p>Удовлетворенность лечением: достоверно больший процент пациентов были удовлетворены лечением на фоне комбинации пропиверин + доксазозин, по сравнению с монотерапией доксазозинином (<math>p = 0,014</math>)</p>

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
MacDiarmid и соавт. (2008)	[37]	<p>Дизайн: РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 45</math> лет; терапия тамсулозином в настоящее время по 0,4 мг в течение <math>\geq 4</math> нед; общий балл IPSS <math>\geq 13</math>; показатель симптомов накопления по шкале IPSS <math>\geq 8</math>; <math>Q_{\max} \geq 4</math> мл/с; объем ОМ <math>\leq 200</math> мл (при <math>Q_{\max} \geq 8</math> мл/с, объем ОМ <math>\leq 150</math> мл).</p> <p>Ключевые критерии исключения: задержка мочи в анамнезе; рак ПЖ или мочевого пузыря; ПСА <math>\geq 4</math> нг/мл; другие препараты для СНМП, кроме тамсулозина в течение последних 4 мес.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Оксибутинин ER по 10 мг + тамсулозин по 0,4 мг (n=209); плацебо + тамсулозин (n=209)	IPSS: оксибутинин ER + тамсулозин достоверно улучшали общий балл IPSS, показатели симптомов накопления и качества жизни (все $p \leq 0,006$ по сравнению с плацебо + тамсулозин)
Michel и соавт. (2002)	[36]	<p>Дизайн: наблюдательное, открытое.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин	Достоверного ответа пациентов мужчин на прием толтеродина в отношении императивных позывов или частоты мочеиспусканий, по сравнению с женским полом, не отмечалось; у мужчин был более выраженный ответ на толтеродин в отношении недержания (все $p < 0,02$ по сравнению с женским полом)
Roehborn и соавт. (2009) (post hoc анализ исследования TIMES)	[22]	<p>Дизайн: post hoc анализ данных РКТ классифицированных по размеру ПЖ.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER (n=210); тамсулозин (n=209); толтеродин ER + тамсулозин (n=217); плацебо (n=215)	<p>Дневник мочеиспусканий и IPSS: толтеродин ER + тамсулозин достоверно уменьшали суточное количество мочеиспусканий, сумму частоты мочеиспусканий и императивных позывов и показатели симптомов накопления по шкале IPSS у мужчин с объемом ПЖ <math>&lt; 29</math> мл (все <math>p \leq 0,05</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>Толтеродин ER достоверно уменьшал суточное количество мочеиспусканий и показатели симптомов накопления по шкале IPSS у мужчин с объемом ПЖ <math>&lt; 29</math> мл (все <math>p \leq 0,01</math> по сравнению с плацебо). Толтеродин ER + тамсулозин достоверно уменьшали суточное количество мочеиспусканий, сумму частоты мочеиспусканий и императивных позывов, показатели симптомов накопления и мочеиспускания и общий балл по шкале IPSS у мужчин с объемом ПЖ <math>\geq 29</math> мл (все <math>p \leq 0,01</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>Достоверной разницы между толтеродином и плацебо не отмечалось в группе мужчин с объемом ПЖ <math>\leq 29</math> мл</p>
Roehborn и соавт. (2008) (post hoc анализ исследования TIMES)	[23]	<p>Дизайн: post hoc анализ данных РКТ, классифицированных по уровню ПСА.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER (n=210); тамсулозин (n=209); толтеродин ER + тамсулозин (n=218); плацебо (n=215)	<p>Дневник мочеиспусканий и IPSS: толтеродин ER + тамсулозин достоверно уменьшали суточное и дневное количество мочеиспусканий, сумму частоты мочеиспусканий и императивных позывов и показатели симптомов накопления по шкале IPSS у мужчин с ПСА <math>&lt; 1,3</math> нг/мл (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо). Толтеродин ER достоверно уменьшал суточное и дневное количество мочеиспусканий, сумму частоты мочеиспусканий и императивных позывов и показатели симптомов накопления по шкале IPSS у мужчин с ПСА <math>&lt; 1,3</math> нг/мл (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо). Толтеродин ER + тамсулозин достоверно уменьшали суточное и дневное количество мочеиспусканий, эпизодов императивных позывов, сумму частоты мочеиспусканий и императивных позывов, показатели симптомов накопления и общий балл по шкале IPSS у мужчин с ПСА <math>\geq 1,3</math> нг/мл (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>Достоверной разницы между толтеродином и плацебо не отмечалось в группе мужчин с ПСА <math>\geq 1,3</math> нг/мл</p>

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
Roehborn и соавт. (2006)	[35]	<p>Дизайн: post hoc анализ данных РКТ; включаются только данные мужчин, у которых было недержание.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 18</math> лет; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий за сутки и <math>\geq 5</math> эпизодов УНМ в неделю.</p> <p>Ключевые критерии исключения: значительные заболевания печени или почек, ИМП, стрессовое недержание, клинически значимая ОМП.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	Толтеродин ER (n=77); плацебо (n=86)	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER достоверно уменьшал УНМ (<math>p \leq 0,05</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>Успех лечения: достоверно больший процент пациентов, получавших толтеродин ER, сообщали об общей эффективности терапии (<math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо)</p>
Ronchi и соавт. (2009)	[41]	<p>Дизайн: проспективное.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 40</math> лет; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий за сутки; императивные позывы с или без УНМ (<math>\geq 1</math> эпизода в сутки); уродинамически диагностированная гипоактивность детрузора.</p> <p>Ключевые критерии исключения: ИМП; операции на ПЖ; урогенитальные опухоли; терапия антиму斯卡риновыми или альфа-адренергическими препаратами в течение 3 нед до исследования; терапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы в течение 6 мес.</p> <p>Длительность: 120 дней.</p>	Солифенацин по 5 мг/день (n=49)	<p>Дневник мочеиспусканий: солифенацин достоверно уменьшал дневное и ночное количество эпизодов мочеиспусканий, эпизодов УНМ и СОМ (все <math>p &lt; 0,001</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>РРВС: солифенацин достоверно улучшал показатели шкалы РРВС (<math>p &lt; 0,0001</math> по сравнению с начальными показателями)</p>
Rovner и соавт. (2008) (post hoc анализ исследования TIMES)	[20]	<p>Дизайн: post hoc анализ данных РКТ.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	<p>Толтеродин ER (n=210); тамсулозин (n=209); толтеродин ER + тамсулозин (n=217); плацебо (n=215)</p>	<p>Дневник мочеиспусканий: толтеродин ER + тамсулозин достоверно уменьшали дневное и ночное количество эпизодов императивных позывов и сумму частоты мочеиспусканий и императивных позывов (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>ОАВ-q: толтеродин ER + тамсулозин достоверно улучшали показатели беспокойства симптомами, общий показатель качества жизни, связанный со здоровьем, а также показателей психической адаптации, беспокойства и сна шкалы ОАВ-q (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>РРВС и UPS: достоверно больший процент пациентов, получавших терапию толтеродином ER + тамсулозином демонстрировали улучшение по шкалам РРВС и UPS (оба показателя <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо).</p> <p>Удовлетворенность терапией и желание продолжать: достоверно больший процент пациентов, получающих толтеродин ER + тамсулозин сообщали об удовлетворенности терапией и желанием продолжать его (оба показателя <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с плацебо)</p>
Staskin и соавт. (2008)	[38]	<p>Дизайн: проспективное, рандомизированное, открытое исследование.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 18</math> лет; <math>\geq 1</math> симптомы ГАМП (императивные позывы, частые мочеиспускания, УНМ). Ключевые критерии исключения: задержка мочи; ИМП; опухоли или камни мочевого пузыря; простатит; рак предстательной железы.</p> <p>Длительность: 6 мес</p>	Трансдермальный оксибутирин по 3,9 мг в день (n=369)	<p>РРВС: меньший процент пациентов, получавших терапию трансдермальным оксибутирином, сообщали об умеренных, тяжелых и очень тяжелых проблемах по шкале РРВС на 6-м месяце, по сравнению с начальным показателем.</p> <p>КНҚ: трансдермальный оксибутирин достоверно улучшал 8 из 10 показателей этой шкалы в конце исследования (все <math>p &lt; 0,01</math>, по сравнению с начальным показателем).</p> <p>Удовлетворенность терапией: 70% пациентов сообщали о том, что были удовлетворены или очень удовлетворены терапией на 6-м месяце</p>

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 (продолжение)

Исследование	Источник	Детали исследования	Терапия	Эффективность
Yang и соавт. (2007)	[28]	<p>Дизайн: проспективное.</p> <p>Ключевые критерии включения: СНМП, связанные с ДГПЖ, оцененные при помощи IPSS, размеров ПЖ и урофлоуметрии.</p> <p>Ключевые критерии исключения: <math>Q_{max} &lt; 10</math> мл/с; объем ОМ &gt; 50 мл; размеры ПЖ &gt; 50 мл; ИМП; ПСА &gt; 4 нг/мл, заболевания мочевого пузыря или прием терапии, которая может влиять на функцию мочевого пузыря и вызывать СНМП.</p> <p>Длительность: 12 нед</p>	<p>Мужчины с продолжающимся СНМП после получения terazозина по 2 мг в течение 1 нед были рандомизированы на получение terazозина (n=36) или terazозина по 2 мг + толтеродина по 2 мг два раза в день (n=33)</p>	<p>IPSS: Улучшения общего балла и показателя симптомов накопления шкалы IPSS были достоверно выше на фоне terazозина + толтеродина, по сравнению с монотерапией terazозином.</p> <p>Достоверное улучшение показателей симптомов мочеиспускания по шкале IPSS наблюдались только в группе terazозина + толтеродина</p>
Yokoyama и соавт. (2009)	[39]	<p>Дизайн: проспективное, РКТ.</p> <p>Ключевые критерии включения: возраст <math>\geq 50</math> лет; <math>\geq 8</math> мочеиспусканий в сутки; <math>\geq 1</math> мочеиспускания ночью; <math>\geq 1</math> эпизода императивных позывов в сутки; общий балл IPSS <math>\geq 8</math>.</p> <p>Ключевые критерии исключения: объем ОМ &gt; 50 мл.</p> <p>Длительность: 4 нед</p>	<p>Пропиверин по 20 мг (n=23); нафтопидил по 50 мг (n=20); пропиверин + нафтопидил (n=23)</p>	<p>Дневники мочеиспускания: пропиверин + нафтопидил достоверно улучшали суточную, дневную и ночную частоту мочеиспусканий; суточный и дневной СОМ; количество эпизодов императивных позывов и УНМ (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с начальными показателями); улучшения суточного СОМ, дневного СОМ и УНМ были достоверно больше на фоне нафтопидила (все <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Пропиверин достоверно улучшал суточную и дневную частоту мочеиспусканий и эпизодов УНМ (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с начальными показателями).</p> <p>Нафтопидил достоверно улучшал количество ночных мочеиспусканий и СОМ (все <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с начальными показателями).</p> <p>IPSS: пропиверин + нафтопидил достоверно улучшали показатель симптомов накопления и общий балл шкалы IPSS, индекс качества жизни, а также показатели императивов, частоты мочеиспускания, ноктурии, неполного опорожнения мочевого пузыря и слабой струи мочи (все <math>p &lt; 0,03</math> по сравнению с начальными показателями).</p> <p>Пропиверин достоверно улучшал показатель симптомов накопления и общий балл шкалы IPSS, индекс качества жизни, а также показатели императивов и частоты мочеиспускания (все <math>p \leq 0,05</math> по сравнению с начальными показателями).</p> <p>Нафтопидил достоверно улучшал показатель симптомов накопления и общий балл шкалы IPSS, индекс качества жизни, а также показатели императивов, частоты мочеиспускания, ноктурии, неполного опорожнения мочевого пузыря (все <math>p \leq 0,01</math> по сравнению с начальными показателями)</p>

ADAM – двойное слепое исследование препарата Detrol LA, ER – с замедленным высвобождением, IMPACT – открытое исследование «Улучшение у Пациентов: Оценка симптоматического Контроля на фоне Толтеродина», IPSS – международная шкала простатических симптомов, KHQ – опросник здоровья King, OAB-q – опросник по гиперактивному мочевому пузырю, PPBC – шкала восприятия пациентом состояния мочевого пузыря, TIMES – исследование «Толтеродин и тамсулозин у мужчин с СНМП, включая ГАМП: оценка эффективности и безопасности», UPS – шкала ощущения императивных позывов, VICTOR – исследование «Исследование препарата Везикар в комбинации с тамсулозином при остаточных симптомах ГАМП»; ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПО – доброкачественная простатическая обструкция, ИМП – инфекции мочевых путей, ОЗМ – острая задержка мочи, ОМ – остаточная моча, ОМП – обструкция мочевого пузыря, ПСА – простатоспецифический антиген, РКТ – рандомизированное клиническое исследование, СОМ – средний объем мочеиспускания, УНМ – ургентное недержание мочи, ШС-АУА – шкала симптомов Американской урологической ассоциации.



ров, используемых для лечения СНМП, включая ДГА у мужчин. Статьи, которые были исключены, составляли: обзорные статьи; исследования по проверке достоверности данных; статьи, фокусирующиеся на результатах хирургического лечения, комплаенсе и оценке стоимости; статьи без абстрактов; тезисы конференций и других научных встреч; и статьи, которые не фокусировались первично на антимускариновой терапии мужчин с СНМП, включая ДГА.

Статьи идентифицировались при помощи PubMed, основываясь на таких терминах поиска: мускариновые антагонисты, дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин, троспиум, мочевого пузыря, нижние мочевые пути. Ограничения по языкам – английский; испытуемые – люди; пол – мужской: было включено в поиск PubMed. Полученные статьи фильтровались по максимальному соответствию критериям включения и исключения. Полные версии статей, которые максимально соответствовали, были получены и оценены всеми авторами обзора, а данные из статей были получены при помощи специальных таблиц (табл. 1, 2). Необходимая информация включала: детали исследования (дизайн, критерии включения и исключения, вид терапии и длительность), результаты эффективности и безопасности (ОЗМ, пиковая скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) и ОМ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск PubMed насчитывал 399 статей, из которых 354 были исключены на основе поиска по ключевым словам. Среди 45 оставшихся статей 27 были включены в количественный анализ, результаты которых приведены в табл. 1 и 2.

#### Толтеродин

Толтеродин и тамсулозин у мужчин с СНМП, включая ГАМП: оценка эффективности и безопасности (TIMES) – исследование было рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое у мужчин в возрасте  $\geq 40$  лет, которые соответствовали критериям включения для исследования по ГАМП и ДПО. Пациенты получали препараты один раз в день: толтеродин с замедленным высвобождением (ER) по 4 мг, тамсулозин 0,4 мг, толтеродин ER+тамсулозин или плацебо. Значительно больший процент мужчин, принимающих толтеродин ER + тамсулозин, отмечали положительный эффект терапии на 12-й неделе (первичная контрольная точка), по сравнению с плацебо, монотерапией тамсулозином или толтеродином ER [19]. Комбинация толтеродин ER + тамсулозин также значительно снизила показатели симптомов ГАМП на 12-й неделе по сравнению с плацебо, включая данные дневников мочеиспусканий, общие показатели и показатели симптомов наполнения Международной шкалы простатических симптомов (IPSS), так же как показатели по каждому из симптомов наполнения этой шкалы [19–21]. Достоверно больший процент мужчин, принимавших толтеродин ER + тамсулозин, сообщили об удовлетворенном лечении, о желании продолжать, об улучшении восприятия пациентом состояния мочевого пузыря (PPBC), показателей шкалы ощущения императивных позывов (UPS) и показателя качества жизни шкалы IPSS по сравнению с плацебо на 12-й неделе. Улучшение показателей опросника по ГАМП (OAB-q), шкалы беспокойства симптомами и шкалы качества жизни, связанного со здоровьем, также параметров психической адаптации, беспокойства и сна также были достоверно выше на фоне приема толтеродин ER + тамсулозина, чем на фоне приема плацебо [20]. Многие из этих эффектов появились уже

на 1-й неделе. Толтеродин ER в виде монотерапии достоверно снижал частоту эпизодов ургентного недержания мочи на 12-й неделе, но никакие другие показатели.

Post hoc анализ показал, что толтеродин ER+тамсулозин были эффективны у пациентов, независимо от того, были ли их начальные размеры ПЖ и уровни ПСА выше или ниже соответствующих медиан в исследовании [22, 23]. Толтеродин ER в виде монотерапии достоверно улучшал некоторые показатели дневников мочеиспускания и параметры симптомов накопления шкалы IPSS по сравнению с плацебо у мужчин с размером ПЖ или уровнем ПСА ниже медианы исследования (приблизительно 30 г и 1,3 нг/мл соответственно), но не отмечалось достоверного улучшения ни на одном из визитов пациентов по сравнению с плацебо, у которых размер ПЖ и ПСА были выше медианы [22, 23].

В исследовании TIMES, ОЗМ, которая требовала катетеризации отмечалась у 1 из 225 пациентов (<1%), получавших толтеродин ER + тамсулозин, и у 1 из 217 мужчин, получавших монотерапию толтеродином ER (<1%); оба пациента имели размер ПЖ и сывороточный уровень ПСА выше медианы исследования [19, 22, 23]. Изменения количества ОМ и  $Q_{max}$  у пациентов, которые получали терапию толтеродином ER + тамсулозином или монотерапию толтеродином ER, ни клинически, ни статистически не отличались от плацебо. Достоверной разницы в изменениях количества ОМ и  $Q_{max}$  между пациентами, у которых в начале исследования отмечен больший или меньший размеры ПЖ и уровни сывороточного ПСА, не было ни в одной группе [19, 22, 23].

В двойном слепом исследовании препарата Detrol LA (толтеродин ER) ADAM [24] мужчины в возрасте  $\geq 40$  лет с СНМП, включая ГАМП, были рандомизированы на группы назначения 4 мг толтеродин ER или плацебо. Все пациенты получали альфа-блокатор в течение  $\geq 1$  мес перед исследованием и продолжали принимать этот препарат в течение всего исследования. Разница между группами в проценте пациентов, которые сообщали об улучшении по шкале PPBC на 12-й неделе (первичная контрольная точка) не была достоверной. Однако снижение с начала исследования до 12-й недели количества мочеиспусканий (за сутки и в дневное время) и количества эпизодов императивных позывов (за сутки, в дневное время и за ночь), а также улучшение показателей подшкалы симптомов накопления по шкале IPSS, улучшение показателей доменов беспокойства и психической адаптации опросника по ГАМП (OAB-q), были значительно более выраженными в группе толтеродин ER + альфа-блокатор по сравнению с группой плацебо + альфа-блокатор. Уменьшение количества эпизодов ургентного недержания мочи достоверно не различалось между группами, но только 16% пациентов сообщали о таких эпизодах до начала терапии. Так же как и в TIMES, post hoc анализ показал, что толтеродин ER + альфа-блокатор были более эффективны, чем плацебо + альфа-блокатор у мужчин с начальными уровнями ПСА ниже медианы исследования [25].

В исследовании ADAM о побочных эффектах, включая ОЗМ, сообщали 2% мужчин в обеих группах терапии [24, 25]. Катетеризация была необходима 1 из 329 пациентов (<1%) в группе толтеродин ER + альфа-блокатор (у пациента ПСА был выше медианы исследования) и 2 из 323 пациентов (<1%) в группе плацебо + альфа-блокатор (1 с ПСА выше медианы исследования, 1 с ПСА ниже медианы) [24, 25]. Среднее увеличение остаточной мочи было достоверно выше в группе толтеродин ER + альфа-блокатор, по сравнению с группой плацебо + альфа-блокатор, но оно не было клинически значимым. Ни в одной из групп не произошло клинически

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2

**Сводная таблица результатов исследований по безопасности.**

Исследование	Источник	Терапия	ОЗМ, требующая катетеризации	$Q_{\max}$	Объем остаточной мочи
Abrams и соавт. (2006)	[32]	Толтеродин по 2 мг два раза в день (n=152); плацебо (n=72)	1 случай (1,2%) в группе плацебо	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений по сравнению с плацебо во всех группах	Достоверное (p<0,0038), но клинически незначимое увеличение на фоне толтеродина, по сравнению с плацебо
Athanasopoulos и соавт. (2003)	[26]	Толтеродин по 2 мг два раза в день + тамсулозин по 0,4 мг (n=25); тамсулозин по 0,4 мг (n=25)	Не было случаев ни в одной группе	Достоверное увеличение (1,32 мл/с) на фоне толтеродина + тамсулозина (p=0,002 по сравнению с начальными показателями)	Отсутствие достоверных изменений на фоне толтеродина + тамсулозина по сравнению с начальными показателями
Chapple и соавт. (2009) (исследование ADAM)	[24]	Толтеродин ER + альфа-блокатор (n=329); плацебо + альфа-блокатор (n=323)	1 случай (< 1%) в группе толтеродина + альфа-блокатор и 2 случая (< 1%) в группе плацебо + альфа-блокатор	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений во всех группах	Достоверное (p=0,02), но клинически незначимое увеличение на фоне толтеродина ER + альфа-блокатор, по сравнению с плацебо + альфа-блокатор
Chapple и соавт. (2010) (post hoc анализ исследования ADAM)	[25]	Толтеродин ER + альфа-блокатор (n=326); плацебо + альфа-блокатор (n=319)	1 случай в группе толтеродина ER + альфа-блокатора (ПСА $\geq$ 1,41 нг/мл; < 1%) и 2 случая (< 1%) в группе плацебо + альфа-блокатор (по 1 в каждой из подгрупп с ПСА $\geq$ 1,41 нг/мл и ПСА < 1,41 нг/мл; оба < 1%)	Отсутствие достоверных изменений в группе толтеродина ER + альфа-блокатора среди мужчин с ПСА < 1,41 нг/мл; статистически значимое снижение в группе толтеродина ER + альфа-блокатора среди мужчин с ПСА $\geq$ 1,41 нг/мл (p<0,05 по сравнению с плацебо + альфа-блокатор) но не считалось клинически значимым	Отсутствие достоверных изменений в группе толтеродина ER + альфа-блокатора среди мужчин с ПСА < 1,41 нг/мл; статистически, но не клинически значимое снижение в группе толтеродина ER + альфа-блокатора среди мужчин с ПСА $\geq$ 1,41 нг/мл (p<0,05 по сравнению с плацебо + альфа-блокатор)
Chung и соавт. (2010)	[29]	Толтеродин ER (n=51)	Не было случаев в группе ДУТ + толтеродин ER	Отсутствие достоверного снижения $Q_{\max}$ на фоне приема ДУТ + толтеродина ER	Отсутствие достоверного повышения объема ОМ на фоне приема ДУТ + толтеродина ER
Elinoff и соавт. (2006) (исследование IMPACT)	[13]	Толтеродин ER (n мужчин=155)	Не было случаев в группе толтеродина ER	-	-
Herschorn и соавт. (2010)	[44]	Фезотеродин по 4 мг (n=120); фезотеродин по 8 мг (n=114); плацебо (n=124)	1 пациент в группе фезотеродина по 8 мг	-	Изменения объема ОМ составляли 9,62 и 20,19 в группах фезотеродина по 4 и 8 мг, по сравнению с -0,58 в группе плацебо, соответственно
Hofner и соавт. (2007)	[30]	Толтеродин ER по 4 мг (n=217); тамсулозин по 0,4 мг (n=215); Толтеродин ER + тамсулозин (n=225); плацебо (n=222)	6 случаев (1%) в группе толтеродина ER; 4 случая были при нарушении критериев включения ( $Q_{\max} \geq 15$ мл/с, использование запрещенных препаратов)	-	Снижение -3,9 мл на фоне толтеродина ER

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2 (продолжение)

Исследование	Источник	Терапия	ОЗМ, требующая катетеризации	Q <sub>max</sub>	Объем остаточной мочи
Карпан и соавт. (2006) (исследование TIMES)	[19]	Толтеродин ER по 4 мг (n=217); тамсулозин по 0,4 мг (n=215); Толтеродин ER + тамсулозин (n=225); плацебо (n=222)	1 случай (< 1%) в группе толтеродин ER + тамсулозин; 1 случай (< 1%) в группе толтеродин ER	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений во всех группах	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений во всех группах
Карпан и соавт. (2005)	[33]	Толтеродин ER по 4 мг (n=43)	Не было случаев в группе толтеродина ER	Достоверное увеличение в группе толтеродина ER (p < 0,001, по сравнению с начальными показателями)	Достоверное уменьшение в группе толтеродина ER (p < 0,03, по сравнению с начальными показателями)
Карпан и соавт. (2006)	[34]	Толтеродин ER по 4 мг (n=371); плацебо (n=374)	Не было случаев ни в одной группе	-	-
Карпан и соавт. (2009) (исследование VICTOR)	[42]	Солифенацин по 5 мг + тамсулозин по 0,4 мг (n=195); плацебо + тамсулозин по 0,4 мг (n=202) один раз в день	3 случая в группе солифенацина по 5 мг + тамсулозина по 0,4 мг; ни одного случая в группе плацебо + тамсулозин по 0,4 мг	-	
Карпан и соавт. (2010)	[43]	Гибкая доза солифенацина 1 раз в день (5-10 мг)	VOLT: 12 (0,05%) случаев у женщин; ни одного случая у мужчин		
VERSUS: ни одного случая	-	-			
Lee и соавт. (2004)	[27]	Толтеродин по 2 мг 2 раза в день + доксазозин (n=60); доксазозин 2-4 мг (n=84)	2 случая (3,3%) с толтеродином + доксазозином	-	-
Lee и соавт. (2005)	[40]	Пропиверин по 20 мг + доксазозин по 4 мг (n=152); доксазозин (n=76)	Не было случаев ни в одной группе	Отсутствие достоверной разницы между группами пропиверин + доксазозин и доксазозин	Достоверное увеличение на фоне пропиверина + доксазозина
MacDiarmid и соавт. (2008)	[37]	Оксибутинин ER по 10 мг + тамсулозин по 0,4 мг (n=209); плацебо + тамсулозин (n=209)	Не было случаев ни в одной группе	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений по сравнению с плацебо во всех группах	Достоверное увеличение на фоне оксибутинина ER + тамсулозина (p < 0,02 по сравнению с плацебо + тамсулозин)
Roehborn и соавт. (2009) (post hoc анализ исследования TIMES)	[22]	Толтеродин ER (n=210); тамсулозин (n=209); толтеродин ER + тамсулозин (n=217); плацебо (n=215)	Ни одного случая среди мужчин с размерами ПЖ < 29 мл; 1 случай (1%) на фоне толтеродина ER + тамсулозин и 1 случай (1%) на фоне толтеродина ER среди мужчин с размером ПЖ ≥ 29 мл.	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений по сравнению с плацебо во всех группах	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений по сравнению с плацебо во всех группах

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2 (продолжение)

Исследование	Источник	Терапия	ОЗМ, требующая катетеризацию	Q <sub>max</sub>	Объем остаточной мочи
Roehborn и соавт. (2008) (post hoc анализ исследования TIMES)	[23]	Толтеродин ER (n=210); тамсулозин (n=209); толтеродин ER + тамсулозин (n=218); плацебо (n=215)	Ни одного случая среди мужчин с ПСА < 1,3 нг/мл; среди мужчин с ПСА ≥ 1,3 нг/мл, 1 случай (1%) на фоне толтеродина ER + тамсулозин и 1 случай (1%) на фоне толтеродина ER прекратили исследование из-за ОЗМ (неясно, необходима была ли катетеризация)	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений по сравнению с плацебо во всех группах	Отсутствие клинически или статистически значимых изменений по сравнению с плацебо во всех группах
Roehborn и соавт. (2006)	[35]	Толтеродин ER (n=77); плацебо (n=86)	Не было случаев ни в одной группе	-	-
Ronchi и соавт. (2009)	[41]	Солифенацин по 5 мг/день (n=49)	1 случай (2%) на фоне солифенацина	Статистически достоверное снижение на фоне солифенацина (p=0,007 по сравнению с начальными показателями)	Увеличение на фоне солифенацина статистически недостоверно
Staskin и соавт. (2008)	[38]	Трансдермальный оксибутинин по 3,9 мг/день (n=369)	Ни одного случая на фоне трансдермального оксибутинина	-	-
Yang и соавт. (2007)	[28]	Мужчины с продолжающимися СНМП после получения теразозина по 2 мг в течение 1-й недели были рандомизированы на получение теразозина (n=36) или теразозина по 2 мг + толтеродина по 2 мг два раза в день (n=33)	-	Достоверные улучшения в обеих группах	Достоверное улучшение только в группе теразозин + толтеродин
Yokoyama и соавт. (2009)	[39]	Пропиверин по 20 мг (n=23); нафтопидил по 50 мг (n=20); пропиверин + нафтопидил (n=23)	1 случай (5,5%) с пропиверином	Не было статистически значимых изменений ни в одной из групп	Достоверное снижение на фоне нафтопидила и достоверное увеличение с пропиверином + нафтопидилом и пропиверином (все p<0,05 по сравнению с начальными показателями)

ки или статистически достоверного изменения Q<sub>max</sub>. Когда данные были распределены в зависимости от начального уровня ПСА, увеличение объема остаточной мочи и снижение Q<sub>max</sub> было статистически достоверным в группе толтеродин ER + альфа-блокатор по сравнению с группой плацебо + альфа-блокатор среди мужчин с уровнем ПСА выше медианы исследования, но эти изменения не являлись клинически значимыми [25]. Достоверной разницы между группами среди мужчин с ПСА ниже медианы исследования не было [25].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Athanasoroulos и коллегами [26], мужчины с уродинамически подтвержденной МПО и сопутствующей ДГА получали тамсулозин по 0,4 мг в течение 1 нед, затем

были рандомизированы для продолжения терапии на группу только тамсулозина и группу тамсулозин + толтеродин 2 мг два раза в день. На 12-й неделе Q<sub>max</sub> и объем мочи при первом произвольном сокращении были значительно выше в обеих группах по сравнению с начальными значениями. У мужчин, которые получали тамсулозин + толтеродин, но не монотерапию тамсулозином, достоверное улучшение отмечали в отношении максимального детрузорного давления во время микции, максимального давления при произвольном сокращении и показатель качества жизни, связанного со здоровьем. ОЗМ не было ни у одного пациента, ни в одной группе (n=25 в каждой группе). Объем остаточной мочи снизился через 12 нед терапии толтеродином + тамсулозином, но

эти изменения не были клинически или статистически значимыми.

Lee и соавторы провели проспективное исследование, в котором мужчины только с уродинамически подтвержденной МПО или с уродинамически подтвержденными МПО плюс ДГА, получали доксазозин по 2 мг в течение 12 нед; мужчины, которые не отмечали улучшения (уменьшение IPSS < 3 баллов), начинали терапию доксазозин + толтеродином по 2 мг 2 раза в день с течение 8 нед [27]. Среди мужчин только с МПО симптомы улучшились у 60 из 76 пациентов (79%) после 12 нед монотерапии доксазозин. Добавление толтеродина улучшало симптомы у 6 из 16 мужчин (38%) только с МПО, которые не отметили улучшения после монотерапии доксазозин. Среди пациентов с МПО+ДГА, симптомы улучшились у 24 из 68 пациентов (35%) после 12 нед монотерапии доксазозин. Добавление толтеродина на 8-й неделе улучшило симптомы у 32 из 44 пациентов (73%) с МПО+ДГА, у которых не отмечено улучшения от монотерапии альфа-блокатором. ОЗМ, которая требовала катетеризации, развилась у 2 из 60 мужчин (3%), которые принимали толтеродин + доксазозин.

Yang и соавторы провели исследование, в котором мужчины с СНМП, преимущественно связанными с ДПО, получали теразозин по 2 мг в течение 1 нед; те, у которых симптомы персистировали, были рандомизированы на прием только теразозина или теразозина + толтеродина по 2 мг 2 раза в день в течение 6 нед [28]. Общий балл и показатели симптомов накопления шкалы IPSS, а также  $Q_{max}$  достоверно улучшились в обеих группах; улучшения общего балла и показателя симптомов накопления шкалы IPSS были достоверно выше в группе теразозин + толтеродин по сравнению только с теразозин. Достоверное улучшение показателя симптомов мочеиспускания шкалы IPSS и объема ОМ наблюдались только в группе теразозин + толтеродин.

12-недельное открытое исследование было проведено Chang и соавторами [29], в котором оценивали эффективность и безопасность толтеродина ER в комбинации с ингибитором 5-альфа-редуктазы дутастеридом у мужчин в возрасте  $\geq 45$  лет с размером ПЖ >30 г, которые не отвечали на терапию дутастеридом в течение  $\geq 6$  мес. Комбинированная терапия толтеродином ER + дутастеридом обеспечивала достоверное улучшение в отношении частоты мочеиспускания за сутки, частоты ночных мочеиспусканий, эпизодов императивных позывов в течение дня и ночи, а также улучшала показатели симптомов мочеиспускания и накопления по шкале IPSS по сравнению с монотерапией дутастеридом [29]. Комбинированная терапия толтеродином ER + дутастеридом не привела к достоверным изменениям объема ОМ или  $Q_{max}$ ; не были ни одного случая ОЗМ и ни один пациент не требовал катетеризации.

В проспективном наблюдательном исследовании Hofner и соавторы оценили действие толтеродина ER у мужчин с ГАМП, у которых либо не было предполагаемой ОМП, либо отмечена персистенция симптомов несмотря на лечение альфа-блокаторами [30]. Пациентам, которые принимали альфа-блокаторы, было разрешено продолжить эту терапию в течение исследования, но результаты не были представлены отдельно для мужчин, которые принимали (42%) и не принимали (58%) альфа-блокаторы. Терапия толтеродином ER по 4 мг в течение 12 нед значительно улучшила показатели частоты мочеиспусканий, количества императивных позывов, ноктурии и недержания, как и общий балл по шкале IPSS, показатель качества жизни и все шкалы и домены опросника по ГАМП (OAB-q). При полномерном анализе ОЗМ, кото-

рая требовала катетеризации, отмечена у 2 из 741 пациента (0,3%), соответствующих критериям включения. Четыре дополнительных пациента, не соответствующие критериям включения, также имели ОЗМ, которая требует катетеризации, а двое прекратили исследование из-за побочных эффектов, в частности задержки мочи. Эти пациенты имели либо начальную  $Q_{max} < 15$  мл/с, или получали сопутствующее лечение, которое может вызвать ОЗМ. Средний показатель и медиана объема ОМ не изменились в течение терапии. Регрессивный анализ показал, что терапия альфа-блокаторами прямо не влияла на объем ОМ; о том, имело ли какое-то влияние сопутствующее лечение альфа-блокаторами на риск развития ОЗМ, не сообщалось. Другой анализ данных этого исследования [31] свидетельствовал, что ни показатель IPSS, ни начальный показатель шкалы OAB-q никакого влияния на эффект терапии не оказывал; самые выраженные улучшения отмечены у пациентов с более тяжелыми симптомами и беспокойством перед исследованием.

Abrams и коллеги оценивали безопасность и переносимость толтеродина по 2 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо у мужчин с уродинамически подтвержденными ОМП + ДГА и определили, что изменения с начала исследования  $Q_{max}$  и детрузорного давления при  $Q_{max}$  были одинаковыми между группами толтеродина и плацебо на 12-й неделе [32]. ОЗМ произошла только у одного из 72 пациентов (1,4%) в группе плацебо. Хотя медианное изменение объема ОМ было статистически более выраженным на фоне толтеродина, чем на фоне плацебо, эта разница не была клинически значимой. Не отмечалось никаких клинических признаков ухудшения затрудненного мочеиспускания у мужчин, получающих толтеродин.

В открытом проспективном исследовании, выполненном Kaplan и соавторами, мужчины в возрасте  $\geq 50$  лет, у которых терапия альфа-блокаторами была неэффективной из-за низкой эффективности препарата или плохой переносимости, получали толтеродин ER в течение 24 нед после 4-недельного отбора [33]. В конце исследования частота мочеиспусканий и ноктурия достоверно снизились, показатели шкалы симптомов накопления и мочеиспускания Американской урологической ассоциации значительно улучшились. Задержка мочи не произошла ни у одного из 43 мужчин.  $Q_{max}$  и объем ОМ достоверно улучшились после терапии.

В post hoc анализе собранных данных о мужчинах в 2 рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых 12-недельных исследованиях, в которых принимали толтеродин по 4 мг или плацебо на ночь, Kaplan и соавторы описали, что снижение по некоторым показателям дневников были значительно выше на фоне толтеродина, чем плацебо [34]. Не отмечено не одного случая ОЗМ, которая требовала катетеризации, хотя 3 из 374 мужчин (0,5%) в группе плацебо вышли из исследования из-за симптомов, похожих на задержку мочи. Roehborn и соавторы провели post hoc анализ, используя данные мужчин, вошедших в рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое регистрационное исследование по толтеродину ER, и нашли, что уменьшение количества эпизодов ургентного недержания было достоверно больше на фоне толтеродина ER, чем при приеме плацебо, и статистически достоверно большее количество мужчин сообщили о преимуществе терапии толтеродином ER [35]. Симптомы, похожие на задержку мочи, отмечал 1 из 77 мужчин (1,3%), получавших толтеродин; ни один пациент в обеих группах не требовал катетеризации.

В открытом исследовании ИМПАСТ (улучшение у пациентов: оценка симптоматического контроля на фоне толтеро-

дина) оценивали эффективность толтеродин ER в отношении самого беспокоящего клинического симптома ГАМП [13]. Среди 155 мужчин, участвующих в исследовании IMPACT, 49 (32%) считали частоту дневных мочеиспусканий самым тревожащим симптомом, 48 (31%) считали таковым ноктурию, 33 (21%) – императивные позывы и 22 (14%) – urgentное недержание мочи. Толтеродин ER статистически достоверно улучшал каждый из симптомов ГАМП с начала исследования до 12-й недели у мужчин, которые считали данный симптом самым тревожащим. Два из 155 мужчин (1%), получающих толтеродин, отмечали симптомы, похожие на задержку мочи. Оба мужчины были  $\geq 75$  лет и у них в анамнезе отмечена длительно протекающая ДГПЖ. Один случай классифицировали как легкий, второй – как тяжелый. Но ни один пациент не был катетеризирован.

Michel и соавторы провели регрессионный анализ данных открытого наблюдательного исследования пациентов с ГАМП, которые получали в течение 12 нед толтеродин; совместное применение альфа-блокаторов с толтеродином не было запрещено. Результаты свидетельствуют, что мужчины значительно лучше избавлялись от эпизодов недержания, но у них не снижалось количество мочеиспусканий  $< 8$  в день или императивных позывов  $< 2$  в день [36]. Количество ОЗМ в этом исследовании осталось неизвестным, так как побочные эффекты отмечались у 5 пациентов, без уточнения.

#### Солифенацин

Ronchi и соавторы оценивали эффективность солифенацина по 5 мг один раз в день в несравнительном проспективном исследовании 49 мужчин в возрасте  $\geq 40$  лет с ГАМП и уродинамически подтвержденной детрузорной гипоактивностью [41]. После 4 мес солифенацин достоверно улучшил показатели дневников мочеиспускания и шкалы PPVC. Наблюдалось небольшое, но достоверно значимое снижение  $Q_{max}$  и давления детрузора при  $Q_{max}$ . Средний объем ОМ увеличился, но эти изменения не были статистически достоверными. Восприятие пациентами трудности мочеиспускания достоверно не изменилось. ОЗМ развилась у 1 из 49 пациентов (2%), этот пациент нуждался в катетеризации и вышел из исследования.

Препарат Везикар в комбинации с тамсулозином при остаточных симптомах ГАМП (VICTOR) изучали в 12-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании по оценке безопасности и переносимости солифенацина в дозе 5 мг + тамсулозина в дозе 0,4 мг один раз в день у мужчин с остаточными симптомами ГАМП в виде императивных позывов и частых мочеиспусканий, которые были нечувствительны к предыдущему лечению тамсулозином [42]. Пациенты, получавшие солифенацин + тамсулозин, отмечали более выраженное уменьшение частоты микций и императивных позывов на 12-й неделе лечения по сравнению с группой плацебо + тамсулозин; тем не менее, только различия между изменением количества эпизодов императивных позывов были достоверно значимыми. Различия влияния терапии на показатели шкал PPVC, UPS и IPSS на 12-й неделе между группами были недостоверны. Не отмечалось достоверных различий в объеме ОМ на 12-й неделе (солифенацин + тамсулозин 0,02 мл по сравнению с плацебо – 13,5 мл). Среди мужчин, получавших солифенацин + тамсулозин, 7 (3%) сообщали об ОЗМ с 3 случаями катетеризации; в группе плацебо + тамсулозин случаев ОЗМ не было.

В post hoc анализе мужских подгрупп двух открытых исследований с гибкими дозами прием солифенацина по 5 или 10 мг был связан с достоверным улучшением на 12-й неделе

по сравнению с начальными показателями по шкалам PPVC, OAB-q, шкале качества жизни, связанного со здоровьем [43]. В одном из исследований также собирали данные дневников, которые свидетельствовали о том, что солифенацин достоверно улучшал показатели частоты императивных позывов, частоты мочеиспусканий, недержания и ноктурии через 12 нед по сравнению с начальными показателями.

#### Общие исследования по безопасности антимускариновой терапии у мужчин

Факторы риска в отношении ОЗМ включают: возраст, увеличение ПЖ, высокие уровни ПСА, выраженность СНМП, низкую пиковую скорость мочеиспускания и большой объем ОМ [46]. Связь между антимускариновыми препаратами и ОЗМ у мужчин была оценена в недавнем ретроспективном исследовании, проведенном в Великобритании, с использованием электронной базы данных сети улучшения здоровья [47]. Частота ОЗМ среди мужчин, которые получали антимускариновые препараты, возростала с возрастом, варьируя от 0,1 на 1000 человеко-лет среди мужчин в возрасте 20–49 лет до 6,9 на 1000 человеко-лет среди мужчин 80–84 лет. Риск ОЗМ был самым высоким в течение первых 30 дней приема антимускариновых препаратов, особенно в течение первых 14 дней и значительно уменьшался после. Клинические диагнозы: простатизм, ДГПЖ, рак ПЖ, инфекция урогенитального тракта, недержание/ГАМП, гематурия, цистит и ОМП были связаны с повышенным риском развития ОЗМ среди мужчин, которые принимали антимускариновые препараты. Дозировка этих препаратов не влияла на риск развития ОЗМ.

#### ВЫВОДЫ

Клиницисты зачастую обычно относят СНМП у мужчин с ОМП к проблемам ДГПЖ и назначают терапию, направленную только на ПЖ [3, 14]. Однако у мужчин могут быть симптомы ГАМП или ДГА при отсутствии симптомов мочеиспускания или ОМП [8, 9, 48, 49] и многие мужчины продолжают испытывать симптомы ГАМП или ДГА несмотря на терапию, направленную на увеличенную ПЖ [27, 50]. Результаты рандомизированных двойных слепых исследований TIMES, ADAM, VICTOR и исследования MacDiarmid и соавторов свидетельствуют о наличии значительных доказательств того, что терапия комбинацией антимускариновых препаратов + альфа-блокаторов имеет выраженный эффект у мужчин с СНМП, включая симптомы ГАМП [19–21, 25, 37, 42]. В нескольких проспективных исследованиях также установлено, что антимускариновые препараты + альфа-блокаторы – более эффективны для симптомов ГАМП, чем монотерапия альфа-блокаторами у мужчин [26–28, 39]. Эти данные совпадают с результатом мета-анализа данных пяти рандомизированных и 15 наблюдательных исследований, которые включали мужчин с СНМП, предположительно связанными с ДПО [51], в котором было установлено, что антимускариновые препараты улучшают показатель шкалы IPSS, в частности показатели симптомов накопления, а также в целом улучшают качество жизни, связанное со здоровьем. Эти данные важны, так как симптомы накопления, которые вызываются ГАМП, довольно распространены среди мужчин, часто беспокоят их и отрицательно влияют на качество жизни, возможно, даже больше, чем симптомы мочеиспускания [12, 52, 53].

Большинство данных свидетельствуют о том, что антимускариновые препараты в монотерапии могут быть эффективными в лечении мужчин с симптомами ГАМП [13, 29, 33–36, 38, 41]. Однако монотерапия толтеродином ER была

Рекомендации по использованию антимускариновых препаратов при лечении СНМП у мужчин

Терапия только антимускариновыми препаратами	Терапия антимускариновыми препаратами + альфа-блокаторами
<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Для мужчин с СНМП накопления без тяжелого анамнеза СНМП мочеиспускания</li> <li>– Использование гибкой дозы антимускариновых препаратов, позволяющей режиму терапии координировать эффективность и переносимость у каждого пациента</li> </ul> <p><b>Не рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Для мужчин с клинически значимой ОМП, ОЗМ в результате увеличенной ПЖ в анамнезе, высокие уровни ПСА, большой объем ОМ и низкая скорость мочеиспускания</li> </ul>	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Для мужчин с ДПО и симптомами ГАМП вследствие сопутствующих или вторичных состояний мочевого пузыря, которые не отвечали на терапию альфа-блокаторами или ингибиторами 5-альфа-редуктазы в виде монотерапии</li> </ul> <p><b>Не рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Для мужчин с СНМП накопления без тяжелого анамнеза СНМП мочеиспускания или у мужчин с клинически выраженной ОМП</li> </ul>

ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь, ДПО – доброкачественная простатическая обструкция, ОЗМ – острая задержка мочи, ОМ – остаточная моча, ОМП – обструкция мочевого пузыря, ПСА – простатоспецифический антиген, СНМП – симптомы нижних мочевых путей.

не очень эффективна в общей популяции исследования TIMES [19–21], что скорее всего отображает уникальность популяции этого исследования. Выраженность СНМП в исследовании TIMES может быть более выражена, чем в других исследованиях СНМП у мужчин; начальный показатель шкалы IPSS варьировал от 19,5 до 20,6 среди групп лечения в исследовании TIMES по сравнению с 16,8–17,6 среди групп лечения в исследовании MTOPs (исследование медицинской терапии простатических симптомов) [54]. Кроме того, пациенты в TIMES должны были соответствовать критериям включения и ГАМП и ДПО исследований. Таким образом, у многих мужчин диагностируют СНМП, которые связаны как с патологией мочевого пузыря, так и с патологией ПЖ, и у некоторых могут быть симптомы накопления скорее как вторичные вследствие патологии ПЖ, чем как первичные вследствие мочепузырных проблем, и они могут быть более резко выражены, чем в основной популяции исследований. Post hoc анализ данных TIMES показал, что толтеродин ER был эффективным у мужчин с размерами ПЖ или уровнем ПСА ниже, чем средние показатели в популяции исследования [22, 23].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют, что монотерапия антимускариновыми препаратами может значительно облегчить СНМП у мужчин с симптомами ГАМП, которые возникли в результате первичной патологии мочевого пузыря с отсутствием или незначительными симптомами мочеиспускания. Антимускариновые препараты + альфа-блокаторы или ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут быть необходимы для достижения необходимого облегчения СНМП для мужчин с ДПО и симптомами ГАМП, которые возникли в результате сопутствующей или вторичной патологии мочевого пузыря (табл. 3). Размеры ПЖ или уровни ПСА могут давать информацию о том, какая тактика лечения будет наиболее успешной в каждом случае [22, 23], хотя терапия должна быть максимально специализированной для обеспечения наиболее высокой эффективности у каждого пациента индивидуально.

Исследования, обзор которых был проведен, также свидетельствуют, что осторожность в отношении назначения антимускариновых препаратов мужчинам с симптомами накопления, основанная на том, что эти препараты могут вызвать ОЗМ или повысить объем ОМ из-за своего механизма действия, должна быть пересмотрена. В исследованиях TIMES и ADAM изменения объема остаточной мочи и  $Q_{max}$  не были клинически значимыми и уровни ОЗМ были низкими у мужчин, получающих лечение толтеродином ER

с или без альфа-блокаторов несмотря на уровень ПСА и размеры ПЖ [19, 22–25]. Также в исследованиях по солифенацину, оксibuтинину и пропиверину были описаны незначительные указания на необходимость быть настороженным в отношении безопасности этих препаратов для мужчин, независимо от того, назначались ли они с или без альфа-блокаторов [37–39, 41, 42]. Данные меньших проспективных исследований и post hoc анализов также соответственны этим результатам.

Это очевидное незначительное небольшое влияние на частоту ОЗМ следует интерпретировать в контексте ограничений, связанных с дизайном клинических исследований. В исследовании по использованию антимускариновых препаратов у мужчин с ГАМП обычно не включают пациентов, у которых риск развития задержки мочи считается высоким (к примеру, начальный объем ОМ >200 мл, клинически выраженная ОМП по мнению исследователя и т.д.). Также средний размер ПЖ в исследованиях, в которых было выполнено УЗИ, был небольшим и мало известно о влиянии антимускариновых препаратов на мужчин с большим размером ПЖ или более высоким уровнем ПСА, которые являются предикторами ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства [46]. Поэтому использовать антимускариновые препараты не следует у мужчин с такими характеристиками (табл. 3). Общей информацией в отношении назначения антимускариновых препаратов для терапии состояния ГАМП является то, что эти лекарства следует применять с осторожностью у пациентов с резко выраженной ОМП из-за высокого риска развития задержки мочи. У мужчин с характеристиками, которые свидетельствуют о высоком риске развития ОЗМ (большая ПЖ, ОЗМ в анамнезе, большие объемы ОМ в анамнезе), оценку объема ОМ перед назначением антимускариновых препаратов необходимо проводить очень тщательно и следует активно мониторить таких пациентов в отношении ОЗМ в течение первого месяца терапии. Удобными средствами мониторинга являются УЗИ и/или сканирование мочевого пузыря.

Итак, антимускариновые препараты с или без альфа-блокаторов являются эффективным и безопасным средством для лечения императивных позывов, частых мочеиспусканий и ургентного недержания мочи, симптомов, связанных с ГАМП у мужчин, которые не имеют клинически выраженной обструкции мочевого пузыря, однако антимускариновые препараты пока не утверждены для терапии ДППЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12: S122–8.
2. Parsons JK, Bergstrom J, Silberstein J, Barrett-Connor E. Prevalence and characteristics of lower urinary tract symptoms in men aged > or = 80 years. *Urology* 2008; 72: 318–21.
3. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both? *Curr Urol Rep* 2002; 3: 445–51.
4. Athanasopoulos A, Mitropoulos D, Giannitsas K, Perimenis P. Safety of anticholinergics in patients with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 473–9.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37–49.
6. Abrams P, Artibani W, Cardozo L et al. Reviewing the ICS 2002 Terminology Report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 293.
7. Rosier PF, de la Rosette JJ, Koldewijn EL et al. Variability of pressure-flow analysis parameters in repeated cystometry in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 153: 1520–5.
8. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 2001; 166: 550–2.
9. Oelke M, Baard J, Wijkstra H et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 54: 419–26.
10. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.
11. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–36.
12. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306–15.
13. Elnoff V, Bavendam T, Glasser DB et al. Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 745–51.
14. 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; 49: 651–9.
15. Armitage J, Emberton M. The role of anticholinergic drugs in men with lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 11–5.
16. Rosenberg MT, Staskin DR, Kaplan SA et al. A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1535–46.
17. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987–1006.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009; 151: W65–94.
19. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319–28.
20. Rovner ES, Kreder K, Sussman DO et al. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2008; 180: 1034–41.
21. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008; 102: 1133–9.
22. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS et al. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472–81.
23. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061–7, discussion 7.
24. Chapple C, Herschorn S, Abrams P et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with  $\alpha$ -blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534–43.
25. Chapple CR, Herschorn S, Abrams P et al. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an  $\alpha$ -blocker: effect of baseline prostatespecific antigen concentration. *BJU Int* 2010; 106: 1332–8. 506. Antimuscarinics for storage LUTS in men a 2011 Blackwell Publishing Ltd *Int J Clin Pract*, April 2011, 65, 4, 487–507.
26. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253–6.
27. Lee JY, Kim HW, Lee SJ et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817–20.
28. Yang Y, Zhao XF, Li HZ et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 370–4.
29. Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. *Urology* 2010; 75: 1144–8.
30. Hofner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed nonobstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627–33.
31. Hofner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Symptomatic and quality of life response to tolterodine in subgroups of men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2010; 28: 353–7.
32. Abrams P, Kaplan SA, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999–1004.
33. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273–6.
34. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 68: 328–32.
35. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int* 2006; 97: 1003–6.
36. Michel MC, Schneider T, Krege S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002; 168: 1027–31.
37. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1002–10.
38. Staskin DR, Rosenberg MT, Dahl NV et al. Effects of oxybutynin transdermal system on health-related quality of life and safety in men with overactive bladder and prostate conditions. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 27–38.
39. Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T et al. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 307–14.
40. Lee KS, Choo MS, Kim DY et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005; 174: 1334–8.
41. Ronchi P, Gravina GL, Galatioto GP et al. Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 52–7.
42. 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; 182: 2825–30.
43. Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD et al. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. *Aging Male* 2010; 13: 100–7.
44. Herschorn S, Jones JS, Oelke M et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010; 75: 1149–55.
45. Malhotra BK, Wood N, Sachse R. Influence of age, gender, and race on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 570–8.
46. Roehrborn CG. Definition of at-risk patients: baseline variables. *BJU Int* 2006; 97(Suppl. 2): 7–11, discussion 21–2.
47. Martari-Merino E, Garcia-Rodríguez LA, Masso-Gonzalez EJ, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol* 2009; 182: 1442–8.
48. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z et al. Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder. *Euro Urol* 2009; 56: 14–20.
49. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A et al. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int* 2004; 94: 1283–6.
50. Machino R, Kakizaki H, Ameda K et al. Detrusor instability with equivocal obstruction: a predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 444–9.
51. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int* 2007; 99: 85–96.
52. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int* 2006; 97: 96–100.
53. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE et al. The International Continence Society 'Benign Prostatic Hyperplasia' Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157: 885–9.
54. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–98.