

# Низкодозовая антихолинергическая комбинированная терапия у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами гиперактивного мочевого пузыря

Won Hee PARK<sup>1</sup>, Hyeong GON KIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение урологии, Университетский медицинский колледж Inha, Инхэон, Корея

<sup>2</sup>Отделение урологии, Медицинская школа, Университет Konkuk, Сеул, Корея

LUTS (2012) 4, 102–109

Перевод – М.Г. Романюк. – Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

У большинства мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) отмечают как симптомы накопления, так и обструктивную симптоматику. Симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) наблюдаются у 50–75% мужчин с доброкачественной простатической обструкцией. Альфа-блокаторы, как правило, являются первым выбором врачей среди препаратов для консервативной терапии. Даже при том, что выраженность обструктивных симптомов уменьшается при помощи препаратов или трансуретральной резекции предстательной железы, симптомы накопления продолжают у 30–65% пациентов. Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокаторами и антихолинергическими препаратами у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и симптомами ГАМП, значительно уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни. В клинической практике эффективность и безопасность антихолинергической комбинированной терапии не может быть сравнима с результатами хорошо контролируемых исследований. Симптомы ГАМП обычно требуют длительного лечения, а ДГПЖ имеет тенденцию прогрессировать со временем. Когда пациенты с СНМП получают антихолинергическую комбинированную терапию, остаются еще некоторые опасения по поводу развития острой задержки мочи, затруднений мочеиспускания, а также других побочных эффектов холинолитиков. Однако если препарат назначать в относительно низкой дозе, этот подход может быть привлекательным в отношении меньшего количества побочных эффектов. Существует относительно небольшое число клинических данных по комбинированной терапии низкими дозами. В них представляются обнадеживающие результаты, хотя уровень достоверности остается низким. Мы ждем окончательных результатов.

**Ключевые слова:** антихолинергические препараты, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, низкодозовая терапия, гиперактивный мочевой пузырь.

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) встречаются часто у пожилых мужчин, а доброкачественная простатическая обструкция (ДПО) является частой причиной СНМП [1]. Распространенность гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) увеличивается с возрастом и это подобно естественному пути развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [2]. Большинство мужчин с СНМП имеют и симптомы накопления, и симптомы

обструкции (симптомы мочеиспускания), что свидетельствует о том, что ДПО и гиперактивность детрузора (ДГА) могут сосуществовать. Симптомы ГАМП отмечают у 50–75% мужчин с ДПО [3–5].

При лечении ДГПЖ внимание традиционно фокусируется на обструктивных симптомах, которые корректируются путем операций, таких, как трансуретральная резекция предстательной железы, или при помощи лекарственных средств, таких, как  $\alpha_1$ -адреноблокаторы или ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Несмотря на то, что выраженность обструктивных симптомов уменьшается при помощи препаратов или трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ), симптомы накопления (ирритативные) продолжают почти у 30% пациентов [3, 6, 7]. Назначение антихолинергических препаратов должно помочь уменьшить выраженность симптомов накопления у пациентов с СНМП/ДГПЖ [8, 9]. Однако многие клиницисты опасаются использовать антихолинергические препараты для лечения ГАМП у пациентов с мочепузырной обструкцией (МПО) из-за риска развития острой задержки мочи (ОЗМ). Результаты многочисленных исследований в последнее время свидетельствовали о безопасности применения антихолинергических препаратов в отношении остаточной мочи (ОМ) и ОЗМ у пациентов с ДПО [10, 11]. Следовательно, ожидается, что комбинированная терапия альфа-1-адреноблокаторами и антихолинергическими препаратами у пациентов с ГАМП и ДПО может значительно уменьшить выраженность симптомов и улучшить качество жизни (QoL).

Так как пожилые пациенты часто принимают другие препараты вместе с антихолинергическими [12], существует высокий риск развития нежелательных эффектов. Тяжесть побочных эффектов может также повышаться, несмотря на то, что обычная доза антихолинергических препаратов безопасна для пожилых пациентов. В последнее время были предложены различные фармакологические препараты, такие, как бета-3-агонисты [13], блокаторы пуриновых рецепторов [14], или ингибиторы СОХ [15], для предотвращения побочных эффектов антихолинергических препаратов. Тем не менее, они все еще находятся в стадии разработки и до сих пор недоступны.

Когда мужчины с СНМП и симптомами ГАМП получают комбинированную терапию с использованием обычной дозы антихолинергического препарата, остаются некоторые сомнения по поводу развития ОЗМ, трудностей с мочеиспусканием и других антихолинергических побочных эффектов. В данном обзоре обсуждается клинический опыт использования антихолинергических препаратов в комбина-

ции с альфа-1-адреноблокаторами у мужчин с СНМП, связанными с ДППЖ, ДПО и с сопутствующими симптомами ГАМП. Описывается степень улучшения как ирритативных, так и обструктивных симптомов на фоне комбинированной терапии, а также новая возможность использования низкодозовой комбинированной терапии с целью уменьшения побочных антихолинергических эффектов.

### Клинический опыт антихолинергической комбинированной терапии

Традиционно, наиболее часто назначаемые препараты при СНМП, включающих ГАМП, направлены на предстательную железу. Альфа-блокаторы обычно являются первой линией консервативной терапии, вследствие своего быстрого начала действия, а ингибиторы 5-альфа-редуктазы часто назначают в комбинации при значительном увеличении предстательной железы [16].

В недавно проведенном исследовании на основании базы данных назначений мужчинам с впервые выявленным ГАМП, было установлено, что этим пациентам чаще выписывают альфа-блокаторы или ингибиторы 5-альфа-редуктазы, чем антихолинергические препараты. В обзоре фармацевтических баз данных 5000 мужчин с ГАМП и ДППЖ только 9% назначали препарат для ГАМП в монотерапии, в то время как 36% назначали только препараты для ДППЖ, а 8% назначали комбинированную терапию. Остальные не получали никакого лечения для лечения симптомов ГАМП. Более того, 56% мужчин с ГАМП, которым не устанавливали диагноз ДППЖ, но назначали какое-то лечение, получали препараты, действие которых направлено на предстательную железу [17].

Lee с соавторами [18] изучали наличие или отсутствие какого-либо преимущества от добавления антихолинергического препарата к терапии мужчин с мочепузырной обструкцией (МПО) и гиперактивностью детрузора (ДГА). Из 144 пациентов у 76 (53%) диагностировано МПО, а у 68 (47%) – МПО плюс ДГА. Среди мужчин с МПО и ДГА только 35% пациентов отмечали улучшение в конце 3-месячной монотерапии доксазозином. У остальных 65% улучшения не отмечено и им был назначен дополнительно толтеродин IR (2 мг два раза в день ежедневно). 73% пациентов, которым была назначена комбинированная терапия отмечали значительное улучшение в конце терапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что монотерапия альфа-блокаторами имеет ограниченную эффективность в лечении симптомов ГАМП, а комбинированная терапия с антихолинергическими препаратами клинически эффективна, когда прием только альфа-блокаторов не может устранить симптомы ГАМП. Любая терапия, которая направлена только на предстательную железу имеет ограниченный эффект на симптомы ГАМП.

Saito и соавторы [19] сообщали о терапевтическом преимуществе комбинации антихолинергических препаратов и альфа-1-адреноблокаторов, по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами. Они оценивали эффективность комбинации пропиверина (20 мг 1 раз в день ежедневно) и тамсулозина (0,2 мг 1 раз в день ежедневно) по сравнению с только тамсулозином (0,2 мг 1 раз в день ежедневно) у 134 пациентов с ДППЖ в рандомизированном слепом мультицентровом 4-недельном исследовании. У пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечен лучший результат в отношении дневной частоты мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи, императивных позывов и ноктурии. Объем ОМ оставался неизменным в обеих группах, в то время как ОЗМ произошла только у одного пациента (1,5%) в группе комбинированной терапии. Результаты исследования свидетельствуют, что комбинированная терапия является перспективной для пациентов с ДППЖ.

Lee и соавторы [20] опубликовали проспективное рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследова-

ние, в котором сравнивали эффективность и безопасность комбинированной терапии пропиверином и доксазозином у пациентов с синдромом ГАМП и уродинамически доказанной МПО. 211 пациентов были рандомизированы (1:2) на группу доксазозина (4 мг 1 раз в день ежедневно) и группу пропиверина гидрохлорида (20 мг 1 раз в день ежедневно) плюс доксазозина, в течение 8-недельной терапии. Эта дозировка 20 мг была относительно ниже, чем доза в Европейских странах. В обеих группах отмечалось достоверное снижение частоты мочеиспусканий, пиковой скорости мочеиспускания, среднего объема мочеиспускания и шкалы IPSS. Тем не менее, по сравнению с группой монотерапии доксазозином, у пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечали лучшие показатели положительной динамики в отношении частоты мочеиспускания (23,5% и 14,3%) и среднего объема мочеиспускания (32,3% и 19,2%). К тому же, в группе комбинированной терапии более активно улучшался средний показатель накопления шкалы IPSS (41,3% и 32,6%) и показатель императивных позывов (42,9% и 28,0%), а комбинация препаратов не ухудшала показатель обструктивных симптомов. Уровень удовлетворенности терапией был значительно выше в группе комбинированной терапии. Общий уровень нежелательных эффектов был выше также в группе комбинированной терапии (28,6% и 13,9%), что обусловлено антихолинергическими побочными эффектами, которые были незначительными. Изменения пиковой скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) не различались в двух группах. Объем ОМ достоверно увеличился на 20,7 мл в группе комбинированной терапии, но не в группе доксазозина. Это количество остаточной мочи считалось клинически незначительным. Не наблюдалось ни одного эпизода ОЗМ, а частота выхода из исследования была одинаковой в обеих группах.

Karlan с соавторами [21] оценивали эффективность и безопасность толтеродина с замедленным высвобождением (ER; 4 мг 1 раз в день ежедневно) в монотерапии, тамсулозина (0,4 мг 1 раз в день ежедневно) в монотерапии и их комбинации на 879 мужчинах с ГАМП и ДППЖ в 95 урологических клиниках в США (исследование TIMES). Это первое крупное рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, использующее дневники мочеиспусканий для документирования симптомов ГАМП. Первичным критерием эффективности было восприятие успешности лечения самим пациентом на 12-й неделе. Вторичное измерение эффективности включало изменения показателей дневников мочеиспускания, такие, как изменение по сравнению с начальным количеством эпизодов ургентного недержания мочи (УНМ), эпизодов императивных позывов, количества мочеиспусканий за день и за ночь. Также включали показатели шкалы IPSS и объем ОМ. В первичном анализе эффективности 172 мужчины (80%), получающих толтеродин ER плюс тамсулозин, отмечали улучшение по сравнению со 132 пациентами (62%), получающими плацебо, 146 (71%) получающими тамсулозин и 135 (65%) получающими толтеродин ER. Во вторичном анализе эффективности пациенты, получающие толтеродин ER плюс тамсулозин, имели достоверно более выраженное уменьшение эпизодов УНМ (-0,88 и -0,31), эпизодов императивных позывов без недержания (-3,33 и -2,54), количества мочеиспусканий днем (-2,54 и -1,41) и ночью (-0,59 и -0,39). У пациентов в группе толтеродина ER отмечалось достоверно более выраженное уменьшение только эпизодов УНМ по сравнению с плацебо. Тем не менее, изменения по дневникам не различались достоверно между группой монотерапии тамсулозином и группой плацебо. Пациенты, получавшие толтеродин ER плюс тамсулозин, продемонстрировали достоверные улучшения общего балла IPSS (-8,02 и -6,19 в группе плацебо) и качества жизни (DoL) (-1,6 и -1,17 в группе плацебо). Хотя общий балл IPSS достоверно увеличи-

чился у пациентов, которые получали только тамсулозин, по сравнению с группой плацебо этот показатель достоверно не различался между группами толтеродина ER и плацебо. Изменения объема ОМ, Q<sub>max</sub> или частоты ОЗМ не различались достоверно между четырьмя группами. Авторы убеждены, что терапия толтеродином ER плюс тамсулозином в течение 12 нед является успешной у мужчин с умеренными и тяжелыми СНМП, включающими ГАМП. Они также определили, что пациенты с меньшими размерами предстательной железы (<29 мл) и умеренно тяжелыми СНМП, включающими ГАМП, успешно отвечали на терапию толтеродином ER, в то время как комбинированная терапия толтеродином ER плюс тамсулозином была эффективна независимо от размеров предстательной железы [22].

Sharple и соавторы [23] опубликовали данные об эффективности толтеродина ER в отношении СНМП у мужчин на фоне терапии альфа-блокаторами с персистирующими симптомами накопления, предположительно ГАМП (исследование ADAM). Это исследование отразило превалирующую на сегодня терапевтическую парадигму и было одним из первых проспективных рандомизированных исследований по оценке состояния мужчин, которых продолжали беспокоить частые мочеиспускания и императивные позывы, несмотря на терапию альфа-блокаторами. Это двойное слепое исследование включало мужчин в возрасте старше 40 лет с учащенным мочеиспусканием, императивными позывами и, как минимум, с умереннотяжелой степенью проблемы, по данным анкеты PPBC (Восприятие Пациентом Состояния Мочевого пузыря), несмотря на прием стабильной дозы альфа-блокатора в течение более 1 мес. Пациенты были рандомизированы на группы, принимающие толтеродин ER по 4 мг в сутки или плацебо в течение 12-недельного срока, вместе с альфа-блокатором. Вначале и на 12-й неделе пациенты заполняли PPBC, IPSS, Опросник ГАМП (ОАВ-q) и 5-дневные дневники мочеиспускания при помощи пятибалльной Шкалы Мочевых Ощущений (USS). «Сумма частота–императивные позывы» определялась как сумма оценок всех мочеиспусканий. Улучшение по PPBC отмечалось у 63,6% и 61,6% пациентов, получавших толтеродин ER плюс альфа-блокатор и плацебо плюс альфа-блокатор соответственно. Эта разница в эффективности терапии, что было первичным показателем эффективности, была статистически недостоверна. На 12-й неделе пациенты, получавшие толтеродин ER плюс альфа-блокатор, имели достоверно лучшие показатели количества мочеиспусканий за сутки и в дневное время, количества императивных позывов за сутки, в дневное и в ночное время, а также сумма частота–императивные позывы, показатели подшкалы накопления IPSS, а также показатели разделов беспокойства и успешной адаптации в Опроснике ГАМП. ОЗМ отмечалась у менее чем 1% пациентов в обеих группах. Клинически значимые изменения объема ОМ или Q<sub>max</sub> не зарегистрированы. Авторы сделали заключение, что у мужчин с симптомами ГАМП, несмотря на продолжение терапии альфа-блокаторами, отмечено достоверное улучшение при добавлении к лечению толтеродина ER. Тем не менее, в исследовании было определено количество ограничений. Отсутствовала настоящая группа без лечения. Более того, использование дневников мочеиспускания могло привести к поведенческой модификации показателей, связанной с повышенной обеспокоенностью симптомами. Авторы также не могли оценить, был ли ответ на терапию связан с размерами предстательной железы, так как его просто не определяли. Наконец, длительность этого исследования была ограничена 12 нед. Необходимо изучить долгосрочный результат.

Karlan с соавторы [24] выполнили 12-недельное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности и переносимости солифенацина (5 мг 1 раз в день ежедневно) плюс тамсулозина (0,4 мг один раз в день ежед-

невно) у мужчин с остаточными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином (исследование VICTOR). Всего 398 мужчин в возрасте 45 лет и старше были рандомизированы. Пациенты, участвующие в исследовании, имели 8 и больше мочеиспусканий за сутки, после приема тамсулозина в течение 4 или более недель общий показатель IPSS 13 или выше, показатель PPBC 3 или выше, объем ОМ 200 мл или меньше и Q<sub>max</sub> 5 мл/с или выше. Первичным показателем эффективности было среднее изменение количества мочеиспусканий за сутки, с начала исследования до 12-й недели. Вторичными показателями были среднее изменение количества эпизодов императивных позывов за сутки, а также изменения PPBC, UPS и общего показателя IPSS. Наиболее частыми нежелательными эффектами в группах солифенацин плюс тамсулозин и плацебо плюс тамсулозин были сухость во рту (7% и 3%) и головокружение (3% и 2%). Из пациентов, получавших солифенацин плюс тамсулозин, 7 (3%) отмечали задержку мочи и 3 была необходима катетеризация. Ни у одного пациента в группе плацебо плюс тамсулозин задержки мочи не отмечено. Пациенты в группе солифенацина плюс тамсулозина по сравнению с группой плацебо плюс тамсулозин демонстрировали более выраженное уменьшение частоты мочеиспусканий, но эта разница не была достоверной. Также не отмечалось статистически достоверного уменьшения количества эпизодов императивных позывов. Авторы сделали заключение, что схема солифенацин плюс тамсулозин хорошо переносится. Отмечена низкая частота ОЗМ, когда требуется катетеризация. На 12-й неделе применения схемы солифенацин плюс тамсулозин уменьшилась частота мочеиспусканий и императивных. При проведении дальнейших исследований необходимы большие популяции пациентов и более длительные сроки терапии. Хотя антимиокаринные препараты хорошо переносятся пациентами с МПО, необходимы данные о лечении мужчин с различной степенью МПО.

Недавно Yamaguchi и соавторы [25] оценили эффективность и безопасность добавления солифенацина к тамсулозину у мужчин с СНМП, с остаточными симптомами ГАМП, несмотря на терапию тамсулозином (исследование ASSIST). Это было рандомизированное мультицентровое двойное слепое исследование. Пациенты в возрасте старше 50 лет с более чем двумя эпизодами императивных и более чем с 8 мочеиспусканиями за сутки были рандомизированы на 3 группы 12-недельной терапии: тамсулозин (0,2 мг 1 раз в день ежедневно) плюс плацебо (ТАМ+ПБО), тамсулозин + солифенацин 2,5 мг ежедневно и тамсулозин плюс солифенацин по 5 мг ежедневно (ТАМ+СОЛ). Первичным критерием эффективности были изменения количества императивных позывов и мочеиспусканий за сутки, а также сравнивали показатели noctурии, эпизодов УНМ, показателей шкалы IPSS и шкалы симптомов ГАМП (ОАВSS). Безопасность оценивали по наличию побочных эффектов, объему ОМ и Q<sub>max</sub>. 638 мужчин были рандомизированы. Императивы снизились на 2,2 и 2,4 эпизода в группах ТАМ+СОЛ 2,5 и 5 мг соответственно. В группе ТАМ+СОЛ 5 мг отмечалось достоверное улучшение по сравнению с ТАМ+ПБО (-2,4 и -1,9). Количество мочеиспусканий в обеих группах ТАМ+СОЛ достоверно снизилось по сравнению с ТАМ+ПБО. Симптомы накопления по шкале IPSS и ОАВSS достоверно улучшились в обеих группах ТАМ+СОЛ по сравнению с ТАМ+ПБО. Изменения obstructивных симптомов по шкале IPSS и Q<sub>max</sub> были схожими во всех группах. У 4 пациентов (1,9%) в группе ТАМ+СОЛ 5 мг была задержка мочи, но все показатели восстановились после катетеризации. Все пациенты имели объем предстательной железы 30 мл или больше, более высокий уровень ПСА и низкую Q<sub>max</sub> в начале исследования. Было сделано заключение, что добавление солифенацина к

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты пяти важных рандомизированных исследований

Количество	Lee KS et al. [20]	Kaplan SA et al. [21]	Kaplan SA et al. [24]	Chapple C et al. [23]	Yamaguchi O et al. [25]
	228	664	398	652	638
Препарат/доза	Доксазозин ER (4 мг) /пропиверин (20 мг)+ доксазозин ER (4 мг)	Плацебо/толтеродин ER (4 мг)/ тамсулозин (0,4 мг)/ оба	Солифенацин (5 мг) или плацебо + тасулозин (0,4 мг)	Толтеродин ER (4 мг) или плацебо + альфа-блокатор	Тамсулозин (0,2 мг)+ солифенацин 2,5 мг/5 мг/плацебо
Период исследования (нед)	8	12	12	12	12
Успешность лечения (оценка пациента)	-	61,7% vs 65,1% vs 70,5% vs 80,0% (p<0,001)	-	-	-
Объем ОМ (мл)	+20,8 vs -4,7 (p=0,002)	-3,61 vs 5,27 vs 0,11 vs 6,42; Н/Д	0,02 (0) vs -13,5 (-8,0)	13,6 vs 1,0 (p=0,0231)	13,19 vs 22,59 (p<0,001) vs 5,92
Частота мочеиспусканий	-1,9 vs -0,9 (p=0,004)	-1,4 vs -1,6 vs -1,6 vs -2,6 (p<0,001)	-1,05 vs -0,67 (p=0,135)	-1,8 vs -1,2 (p=0,0079)	-1,27 vs -1,06 vs -0,22 (p<0,001)
Императивы	-	-2,5 vs -2,7 vs -2,3 vs -3,4 (p<0,05)	-2,18 vs -1,10 (p<0,001)	-2,9 vs -1,8 p=0,0010	-2,18 vs -2,36 vs -1,93 (Н/Д)
ОЗМ	Нет	3/220 vs 2/216 vs 0/215 vs 2/225	7(3%) vs 0(0%)	1,8% (6/329) vs 1,8% (6/323)	1,9% (4/213) в группе солифенацин (5 мг) + тамсулозин
IPSS, QoL	-1,2 vs -1,3 (Н/Д)	-1,1 vs -1,3 vs -1,3 vs -1,6 (p=0,003)	-	Без изменений	Без изменений - 1,1 vs -1,1 vs 1,0
PPBC				Шкала беспокойства симптомов - 17,9 vs -14,4	-
Q <sub>max</sub>	+1,0 vs 1,7 (Н/Д)	-0,53 vs -0,60 vs -0,22 vs 0,07 (Н/Д)	-	-0,2 vs 0,5 (p=0,1420)	-0,74 vs -0,66 vs -0,13 (Н/Д)

*Примечания:* ОЗМ – острая задержка мочи; IPSS – международная шкала простатических симптомов; Н/Д – недостаточно; PPBC – анкета Восприятия Пациентом Состояния Мочевого пузыря; Q<sub>max</sub> – пиковая скорость мочеиспускания; QoL – качество жизни.

тамсулозину оказывает незначительное влияние на obstructивные симптомы и хорошо переносится. Авторы также заключили, что комбинированная терапия тамсулозином и солифенацином демонстрирует свою эффективность в отношении императивных позывов и хорошо переносится мужчинами с СНМП с остаточными симптомами ГАМП, несмотря на прием тамсулозина. Исследование ASSIST было первым, в котором императивные позывы к мочеиспусканию были использованы как первичный критерий эффективности у пациентов с СНМП и остаточными симптомами ГАМП.

#### Дозирование антихолинергических препаратов

Систематический обзор и мета-анализ роли антихолинергических препаратов в СНМП у мужчин были опубликованы в 2006 году. Четыре рандомизированных контролируемых исследования включали 633 пациента, которые были включены в мета-анализ. Антихолинергические препараты не влияли значительно на Q<sub>max</sub>. Объем ОМ увеличился на 11,6 мл, хотя в отношении ОЗМ достоверной разницы не было. Общий балл шкалы IPSS также достоверно не изменялся, но отмечались достоверные улучшения симптомов по подшкале накопления IPSS в одном из исследований. Уровень ОЗМ был 0,3% при 12-недельном наблюдении за 365 мужчинами. Авторы уверены, что использование антихолинергических препаратов у мужчин с СНМП безопасно [26].

В последних рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) альфа-блокаторы и антимиокарбиновые препараты имеют уровень доказательности 1b и B-степень рекомендаций для умеренных и тяжелых СНМП, неконтролируемую монотерапией каждого из препаратов. А у пациентов с подозрением на МПО комбинированная терапия имеет уровень доказательности 2b и B-степень рекомендаций [27]. Современные исследования безопасности антихолинергической комбинированной терапии свидетельствуют, что антихолинергические препараты не повышают частоту ОЗМ у мужчин с или без МПО. Тем не менее, популяции исследований формировались при помощи строгих критериев включения и исключения, и пациенты с тяжелой МПО или большим объемом ОМ исключались. Когда лечат пациентов с увеличенным объемом ОМ, сниженной активностью детрузора или миогенной дисфункцией «старееющего» мочевого пузыря, эффективность и безопасность антихолинергических препаратов может не быть сравнимой с данными хорошо контролируемых исследований в реальной практике. Более того, симптомы ГАМП часто требуют длительного лечения, а МПО, связанная с ДГПЖ, имеет тенденцию прогрессировать со временем. Проспективные исследования должны включать большие популяции, более длительную терапию и другие антихолинергические препараты, а также должны симулировать настоящую клиническую практику. При помощи проведения крупных плацебо-контролируемых исследований должен быть определен оптимальный режим терапии,

который учитывает такие факторы, как адекватная доза и длительность, характеристики пациентов и клинически значимые побочные эффекты, кроме ОЗМ, особенно у пожилых пациентов [28]. Тем не менее, все еще существует опасение, что такая схема лечения может ухудшать обструктивные симптомы, повышать риск развития ОЗМ и частоту побочных эффектов. Нет объективных данных о каких-нибудь сложностях с мочеиспусканием, но некоторые пациенты все еще испытывают прерывистость мочеиспускания, слабую струю мочи и другие обструктивные симптомы мочеиспускания после комбинированной терапии. Таким образом, мы можем принять решение о снижении дозы антихолинергических препаратов (к примеру, низкодозовая терапия). Данные пяти важных рандомизированных контролируемых исследований приведены в таблице.

Мы изучили отношение корейских урологов к терапии антихолинергическими препаратами мужчин с ГАМП. Было проведено опросное исследование 145 урологов, 71 уролог, принявший участие в исследовании, работал в больницах общего профиля, а 74 – в маленьких частных клиниках. Урологи сами заполняли опросники. Опросники включали восприятие возможности комбинированной терапии альфа-блокаторами и антихолинергическими препаратами и безопасность такой комбинированной терапии. 59% урологов предпочитали добавлять антихолинергические препараты только после того, как альфа-блокатор был использован в течение какого-то времени. Этот период колебался от 2 до 8 нед у большинства урологов. 17% выбрали комбинированную терапию с самого начала, но 17% назначали только альфа-блокатор. Для принятия решения о добавлении антихолинергического препарата часто использовалось определение количества ОМ. Часть комбинированной терапии составляла 20–30% всех назначений для мужчин с ГАМП. От 50% до 70% пациентов, принимавших комбинированную терапию, были удовлетворены ею, по мнению урологов. Период назначения такой терапии варьировал, но длительность более 6 мес была самой распространенной. Для оценки безопасности терапии самым важным считался объем ОМ. Большинство сомнений было по поводу ОЗМ и трудности мочеиспускания при назначении антихолинергического препарата. Уровень остановки приема антихолинергических препаратов составлял 20–30% и самой частой причиной становилась трудность мочеиспускания. Коэффициент опыта развития ОЗМ были ниже 10% у 74% урологов. 92% урологов были заинтересованы в половинной дозе антихолинергической терапии [29].

### **Объяснения низкодозовой комбинированной терапии**

Существует много доступных антихолинергических препаратов. Среди самых часто используемых препаратов следует отметить пропиверина гидрохлорид, который используют в Европе в дозе 45–180 мг в сутки. Однако в Корее и Японии 20 мг является стандартной дозой. По сравнению с Европой, 20 мг – это сравнительно низкая доза. В случае солифенадина доступны 3 вида доз (2,5, 5 и 10 мг). Если препарат назначают в относительно низкой дозе, его эффективность может быть неудовлетворительной. Какая же минимальная доза для достижения какой-либо эффективности без побочных эффектов? Определение или точная доза низкодозовой терапии до сих пор неизвестна. Более того, предполагается, что очень трудно доказать эффект низкодозовой комбинированной терапии при помощи рандомизированных контролируемых исследований.

Недавнее исследование выявило механизм действия антиму斯卡риновых препаратов в отношении ГАМП [30, 31]. Механизм действия был описан как снижение сократимос-

ти мочевого пузыря из-за блокады му斯卡риновых рецепторов на мембранах гладкомышечных клеток детрузора. Тем не менее, в дозах, используемых для лечения симптомов ГАМП, считается, что сократимость детрузора уменьшается незначительно. Более того, антиму斯卡риновые препараты уменьшают симптомы накопления по предполагаемому механизму во время фазы накопления, когда парасимпатическая эфферентная активность обычно отсутствует. Во время фазы накопления ацетилхолин может высвобождаться как из нейронных, так и из ненейронных источников, и прямо или опосредованно возбуждать афферентные нервы в субэпителиальном слое и внутри детрузора. Этот механизм может быть важным в патофизиологии процесса ГАМП и быть возможной целью для действия антиму斯卡риновых препаратов.

Ученые начали исследовать влияние антиму斯卡риновых препаратов на чувствительность мочевого пузыря, проливая свет на потенциальный сенсорный механизм действия [32]. Существуют хорошие экспериментальные данные, что антиму斯卡риновые препараты действуют во время фазы накопления путем снижения активности в афферентных нервах (С- и А-дельта-волокна), идущих от мочевого пузыря [33, 34]. Уротелий мочевого пузыря стал фокусом активного интереса вследствие того, что он может высвобождать афферентные сигнальные молекулы (включая ацетилхолин и АТФ) и содержать му斯卡риновые рецепторы [32]. Уротелий имеет базальный уровень высвобождения ацетилхолина ненейронного происхождения, который увеличивается с растяжением мочевого пузыря [35]. Дальнейшая работа связала уротелиальный ацетилхолин с активацией му斯卡риновых рецепторов и никотиновых рецепторов с последующим высвобождением АТФ [36]. Последний влияет на пуринергические рецепторы (P2X) на афферентных нервных окончаниях, возможно, обеспечивая важную связь между ацетилхолином и сенсорным механизмом действия [37]. Учитывая эту находку, кажется очевидным, что антиму斯卡риновые препараты действуют во время наполнения мочевого пузыря и влияют на сенсорную активацию с небольшим или с его отсутствием в отношении моторной функции при приеме в обычных рекомендуемых дозах. Более высокие дозы могут вызвать снижение сократительности детрузора и даже задержку мочи [38].

Блокада му斯卡риновых рецепторов в детрузорной и недетрузорной зонах могут предотвращать симптомы ГАМП и детрузорной гиперактивности без подавления сокращения во время мочеиспускания. Даже если концентрация антиму斯卡риновых препаратов невысокая, они могут оказывать определенное влияние на афферентную активность. В этом случае побочные эффекты также могут быть уменьшены.

### **Клинический опыт низкодозовой антихолинергической комбинированной терапии**

В принципе, существуют несколько клинических результатов по низкодозовой комбинированной терапии. Уровень доказательности клинических случаев низкий. Тем не менее, такие результаты могут обусловить использование нового подхода к низкодозовой комбинированной терапии. Для пропиверина 20 мг считается обычной дозой, а 10 мг – низкой дозой в Восточной Азии.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии тамсулозином по 0,2 мг и низкой дозой антихолинергического препарата (пропиверина HCl 10 мг) у пациентов с ДППЖ и симптомами ГАМП изучали проспективно. 119 мужчин с объемом предстательной железы 20 мл и более, IPSS больше 8 и с симптомами ГАМП включали в исследование. 74 пациента получали тамсулозин по 0,2 мг плюс пропиверина HCl по 10 мг (группа А) и 45 пациентов получали

только тамсулозин по 0,2 мг (группа В). Показатели IPSS, QoL, объем мочеиспускания, Qmax и объем ОМ значительно улучшились через 3 мес терапии. Начальные характеристики практически не отличались между двумя группами ни по одному параметру. Изменения QoL были статистически достоверными (-1,9±1,1 и -1,5±0,9 для группы А и группы В). Изменения всех остальных параметров достоверно не отличались между двумя группами. Авторы сделали заключение, что комбинированная терапия альфа-блокатором и низкой дозой антихолинергического препарата может быть оправданным и эффективным вариантом в виде начальной терапии [39].

Также ретроспективно было изучено относительное преимущество антихолинергических препаратов по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами в отношении эффективности опорожнения и симптомов накопления. 168 мужчин с СНМП с более чем 8 баллами IPSS и более чем 2 баллами по шкале императивных позывов были включены в исследование. Альфа-блокаторы плюс антихолинергические препараты были использованы у 109 пациентов и только альфа-блокаторы – у 59. Среди использованных антиму斯卡риновых препаратов были толтеродин в дозе 1 и 2 мг и пропиверин по 10 и 20 мг. Комбинированная терапия значительно улучшила показатели подшкалы накопления IPSS, императивные позывы и QoL по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами. Не было разницы среди пациентов, получавших комбинированную терапию, в зависимости от типа и дозы препарата [40].

Эффективность и безопасность низкодозового пропиверина у мужчин с СНМП с более выраженными симптомами накопления были изучены в проспективном рандомизированном слепом мультицентровом клиническом исследовании [41]. 209 мужчин с СНМП/ДГПЖ с симптомами накопления (IPSS ≥12; ирритативные симптомы ≥4) были рандомизированы на контрольную группу (альфузозин 10 мг 1 раз в день ежедневно) и группу комбинированной терапии (альфузозин 10 мг 1 раз в день ежедневно и пропиверин 10 мг 1 раз в день ежедневно) для прохождения терапии в течение 2 мес. IPSS, Qmax и объем ОМ использовали для объективизации симптомов, оценки побочных эффектов и влияния на QoL. В группе комбинированной терапии общий балл шкалы IPSS и показатель подшкалы симптомов накопления IPSS достоверно улучшились по сравнению с контрольной группой. Изменения подшкалы симптомов мочеиспускания IPSS, QoL, Qmax и объем ОМ достоверно не различались. Серьезных побочных эффектов не было ни в одной группе. В нашем исследовании с использованием пропиверина по 20 мг для комбинированной терапии [20], частота сухости во рту составляла 18,3%, а в этом исследовании – только 1,5%. Тем не менее, это исследование имеет несколько слабых мест. Это проспективное мультицентровое, но открытое одностороннее исследование. Период наблюдения был всего 8 нед, что короче, чем в других исследованиях. Qmax не брали за критерий включения, а средний размер предстательной железы был малым. Кроме того, первичным критерием оценки эффективности был только показатель – улучшились ли симптомы накопления по шкале IPSS.

Недавно Nishizawa и соавторы [42] опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии тамсулозином с пропиверином у мужчин с ДГПЖ и ГАМП (исследование ТААВО). Мужчины 50 лет и старше с IPSS 8 и больше, показателем шкалы императивных позывов 1 или выше и QoL – 2 и выше включали в исследование. После 8 нед приема тамсулозина по 0,2 мг/сут пациенты, которые соответствовали критериям включения (восемь мочеиспусканий и хотя бы один эпизод императивного позыва за

сутки, что оценивалось при помощи дневника мочеиспусканий), продолжали Терапию II в течение 12 нед. Были включены 515 пациентов. После этого 214 пациентов были рандомизированы либо на получение тамсулозина в монотерапии (n=67), тамсулозина плюс пропиверина в дозе 10 мг (n=72) или тамсулозина плюс пропиверина в дозе 20 мг (n=75) в Терапии II. Первичным критерием эффективности было изменение количества мочеиспусканий в течение суток, задокументированное в дневниках мочеиспусканий. Изменения по сравнению с начальными показателями количества императивных за сутки, IPSS, IPSS/QoL подшкалы, скорости мочеиспускания и объема ОМ были оценены как вторичные критерии эффективности. Всего 141 пациент (47 тамсулозин, 49 тамсулозин плюс пропиверин 10 мг и 45 тамсулозин плюс пропиверин 20 мг) были оценены на 12-й неделе. По сравнению с группой тамсулозина, пациенты, получавшие тамсулозин плюс пропиверин в дозе 10 мг, имели значительно меньше мочеиспусканий, императивных позывов за сутки, ниже показатели симптомов накопления и императивов IPSS. Авторы сделали заключение, что комбинация тамсулозина и 10 мг пропиверина в течение 12 нед обеспечивает дополнительную эффективность для таких пациентов. Тамсулозин плюс пропиверин в дозе 20 мг значительно увеличивал объем ОМ. Однако побочных эффектов практически не было. Авторы убеждены, что пропиверин в дозе 10 мг может подавлять действие преимущественно только ненейронного ацетилхолина, который высвобождается из уротелия, принимая участие в патофизиологии ГАМП, что дает значительные результаты.

Комбинация тамсулозина и солифенацина по 2,5 мг была оценена в исследовании ASSIST. Первичным критерием эффективности было среднее изменение количества эпизодов императивных позывов, что оценивалось при помощи 3-дневного дневника мочеиспусканий. Этот показатель достоверно уменьшался в группе тамсулозин плюс солифенацин 5 мг по сравнению с группой тамсулозин плюс плацебо. Эпизоды императивных позывов за сутки также уменьшились в группе тамсулозин плюс солифенацин 2,5 мг, однако эти изменения были статистически недостоверными. Статистически значимое уменьшение шкалы императивных позывов OABSS отмечалось в обеих группах комбинированной терапии (солифенацин 2,5 мг и 5 мг) по сравнению с группой тамсулозин плюс плацебо. Авторы предположили, что комбинация альфа-блокаторов и антиму斯卡риновых препаратов может уменьшить необходимую дозу вторых для избежания риска развития побочных эффектов в будущем [25].

## ВЫВОДЫ

У большинства мужчин с СНМП отмечены также симптомы накопления и симптомы мочеиспускания. Это свидетельствует о том, что ДПО и ДГА могут сосуществовать. ГАМП наблюдается у 50–75% мужчин с ДПО. Предполагается, что комбинированная терапия альфа-блокаторами и антихолинергическими препаратами у пациентов с ГАМП и ДПО может значительно уменьшить выраженность симптомов и улучшить QoL. Однако все еще существуют некоторые опасения того, что такой подход может ухудшить обструктивные симптомы, повысить риск развития острой задержки мочи или повысить риск побочных эффектов. Определение низкодозовой терапии до сих пор не сформулировано. Тем не менее, можно ожидать определенную эффективность при легких побочных эффектах или их отсутствии на фоне низкодозовой комбинированной терапии. К сожалению на сегодня имеется небольшое количество клинических данных по комбинированной низкодозовой терапии. Необходимы крупные объективные контролируемые исследования для доказательства эффекта данного подхода.

**Низькодозова антихолінергічна комбінована терапія у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози і симптомами гіперактивного сечового міхура**  
**Won Hee PARK, Hyeong GON KIM**

У більшості чоловіків із симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ) відзначають як симптоми накопичення, так і обструктивну симптоматику. Симптоми гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) спостерігаються у 50-75% чоловіків із доброякісною простатичною обструкцією. Альфа-блокатори, як правило, є першим вибором лікарів серед препаратів для консервативної терапії. Навіть при тому, що вираженість обструктивних симптомів зменшується за допомогою препаратів або трансуретральної резекції передміхурової залози, симптоми накопичення тривають у 30-65% пацієнтів. Комбінована терапія альфа-1-адреноблокаторами та антихолінергічними препаратами у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) і симптомами ГАСМ, значно зменшує вираженість симптомів і покращує якість життя. У клінічній практиці ефективність і безпеку антихолінергічної комбінованої терапії не може бути порівнянн з результатами добре контрольованих досліджень. Симптоми ГАСМ зазвичай вимагають тривалого лікування, а ДГПЗ має тенденцію прогресувати з часом. Коли пацієнти з СНМП отримують антихолінергічну комбіновану терапію, залишаються ще деякі сумніви з приводу розвитку гострої затримки сечі, утруднень сечовивідання, а також інших побічних ефектів холінолітиків. Однак якщо препарат призначати у відносно низькій дозі, цей підхід може бути привабливим відносно меншої кількості побічних ефектів. Існує відносно невелике число клінічних даних щодо комбінованої терапії низькими дозами. В них представляються обнадійливі результати, хоча рівень достовірності залишається низьким. Ми чекаємо остаточних результатів.

**Ключові слова:** антихолінергічні препарати, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, низькодозова терапія, гіперактивний сечовий міхур.

**Low-Dose Anticholinergic Combination Therapy in Male Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Overactive Bladder Symptoms**  
**Won Hee PARK, Hyeong GON KIM**

Most men with lower urinary tract symptoms have both storage and voiding symptoms. Overactive bladder symptoms occur in 50-75% of men with benign prostatic obstruction. Alpha-blockers are usually the first option in medical therapy. Even though voiding symptoms are alleviated by the use of medicines or transurethral resection of the prostate, storage symptoms continue in 30-65% of patients. Combination therapy with an alpha1-receptor antagonist and an anticholinergic agent in benign prostatic hyperplasia patients with overactive bladder symptoms significantly alleviates symptoms and improves quality of life. In clinical practice, the efficacy and safety of anticholinergic combination therapy may not be comparable with well-controlled studies. Overactive bladder symptoms usually require long-term treatment, and benign prostatic hyperplasia tends to progress with time. When male LUTS patients are treated with anticholinergic combination therapy, there are still some concerns about the development of acute urinary retention, voiding difficulty, and other anticholinergic side-effects. If the drug is prescribed in a relatively low dosage, however, this approach could be appealing regarding adverse effects. There is a relatively small number of clinical reports about low-dose combination therapy, which is in its early stages. Promising results are being reported, though the level of evidence is low. We await the final results.

**Key words:** anticholinergic drug, benign prostatic hyperplasia, low dose, overactive bladder

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994; 44: 153-5.
- 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.
- Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol* 1979; 121: 640-2.
- Chapple CR, Carter P, Christmas TJ et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74: 50-6.
- Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction—an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 237-47.
- Kakizaki H, Machino R, Koyanagi T. Clinical experience in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2001; 88(Suppl 2): 23-6.
- Seaman EK, Jacobs BZ, Blaiwas JG, Kaplan SA. Persistence or recurrence of symptoms after transurethral resection of the prostate: a urodynamic assessment. *J Urol* 1994; 152: 935-7.
- Engström G, Henningsohn L, Walker-Engström ML, Leppert J. Impact on quality of life of different lower urinary tract symptoms in men measured by means of the SF 36 questionnaire. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 485-94.
- Sountoulides P, van Dijk MM, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Michel MC. Role of voiding and storage symptoms for the quality of life before and after treatment in men with voiding dysfunction. *World J Urol* 2010; 28: 3-8.
- Abrams P. Evidence for the efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1685-701.
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbaliyas G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253-6.
- Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303-10.
- Otsuka A, Shinbo H, Hasebe K, Matsumoto R, Ozono S. Effects of a novel beta(3)-adrenoceptor agonist, AJ-9677, on relaxation of the detrusor muscle: an in vitro study. *Int J Urol* 2008; 15: 1072-6.
- Zagorodnyuk VP, Brookes SJ, Spencer NJ, Gregory S. Mechanotransduction and chemosensitivity of two major classes of bladder afferents with endings in the vicinity of the urothelium. *J Physiol* 2009; 587: 3523-38.
- Jang J, Park EY, Seo SI, Hwang TK, Kim JC. Effects of intravesical instillation of cyclooxygenase-2 inhibitor on the expression of inducible nitric oxide synthase and nerve growth factor in cyclophosphamide-induced overactive bladder. *BJU Int* 2006; 98: 435-9.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 565-78.
- Jumadilova Z, Harris H, del Aguilla M, Wagner S, Boccuzzi S, Bavendam T. Agent selection for overactive bladder patients with and without documented comorbid benign prostatic hyperplasia. The 35th Annual Meeting of the International Continence Society; 28 Aug- 2 Sep 2005, Montreal, Canada. 2005.
- Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817-20.
- Saito H, Yamada T, Oshima H et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride alone and combination of propiverine hydrochloride and tamsulosin hydrochloride in the benign prostatic hypertrophy with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999; 12: 525-36.
- 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.
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
- 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: 472-9.
- Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Franklin Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534-43.
- Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolera-

- bility of solifenacin add-on therapy to alfablocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825–30.
25. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al., on behalf of the ASSIST Study Group. 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.
26. 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 systemic review and meta-analysis. *BJU Int* 2006; 99: 85–96.
27. Djavan B, Margreiter M, Dianat SS. An algorithm for medical management in male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2011; 21: 5–12.
28. Lee KS, Lee HW, Han DH. Does anticholinergic medication have a role in treating men with overactive bladder and benign prostatic hyperplasia? *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 377: 491–501.
29. Kim JC, Lee KS, Choo MS, Park WH. Survey on the perception of Korean urologists toward the usage of anticholinergics in the treatment for male overactive bladder(OAB) patients. *Korean J Urol* 2010; 51(Suppl 1): 94.
30. Andersson KE. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46–53.
31. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor—which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003; 43: 1–5.
32. Yamaguchi O. Antimuscarinics and overactive bladder: other mechanism of action. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 112–5.
33. De Laet K, De Wachter S, Wyndaele JJ. Systemic oxybutynin decreases afferent activity of the pelvic nerve of the rat: new insights into the working mechanism of antimuscarinics. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 156–61.
34. Iijima K, De Wachter S, Wyndaele JJ. Effects of the M3 receptor selectivemuscarinic antagonist darifenacin on bladder afferent activity of the rat pelvic nerve. *Eur Urol* 2007; 52: 842–7.
35. Yoshida M, Inadome A, Maeda Y et al. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology* 2006; 67: 425–30.
36. Birder LA, Barrick SR, Roppolo JR et al. Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F423–9.
37. Fry CH, Sui GP, Kanai AJ, Wu C. The function of suburothelial myofibroblasts in the bladder. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 914–9.
38. Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, Stewart LH. Antimuscarinic drugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions? *BJU Int* 2006; 98: 503–7.
39. Seo KI, Hong SZ, Lee JB. The efficacy and safety of combination therapy with alpha-blocker and low-dose propiverine hydrochloride for benign prostatic hyperplasia accompanied by overactive bladder symptoms. *Korean J Urol* 2009; 50: 1078–82.
40. Lee KC, Cho IR. A study on the efficacy of combination therapy with alpha-blockers and anticholinergics in the lower urinary tract symptoms patients accompanied with overactive bladder symptoms. *J Korean Continence Soc* 2007; 11: 63–7.
41. Bae JH, Kim SO, Yoo ES, Moon KH, Kyung YS, Kim HJ. Efficacy and safety of low-dose propiverine in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with storage symptoms: a prospective, randomized, singleblinded and multicenter clinical trial. *Korean J Urol* 2011; 52: 274–8.
42. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *LUTS* 2011; 3: 29–35.

Статья поступила в редакцию 24.09.2014