

Консервативное лечение ненейрогенных симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин

М. Oelke (Председатель Совета по разработке рекомендаций EAU),
A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel,
J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette

Перевод: М.Н. Климова
Научное редактирование: А.З. Винаров

The logo for the European Association of Urology (EAU), consisting of the lowercase letters 'eau' in a bold, stylized, rounded font.

European
Association
of Urology

СОДЕРЖАНИЕ

| | | |
|----------|--|----|
| 1. | ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| 1.1. | Литература | 4 |
| 2. | КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СНМП У МУЖЧИН | 5 |
| 2.1. | Динамическое наблюдение – поведенческая терапия | 5 |
| 2.2. | Отбор пациентов | 5 |
| 2.3. | Обучение, психологическая поддержка и периодическое обследование | 5 |
| 2.4. | Рекомендации относительно образа жизни | 6 |
| 2.5. | Практические вопросы | 6 |
| 2.6. | Рекомендации | 6 |
| 2.7. | Литература | 6 |
| 3. | ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ | 7 |
| 3.1. | Антагонисты альфа-адренорецепторов (альфа-блокаторы) | 7 |
| 3.1.1. | Механизм действия | 7 |
| 3.1.2. | Доступные препараты | 7 |
| 3.1.3. | Эффективность | 8 |
| 3.1.4. | Переносимость и безопасность | 9 |
| 3.1.5. | Практические вопросы | 9 |
| 3.1.6. | Рекомендации | 10 |
| 3.1.7. | Литература | 10 |
| 3.2. | Ингибиторы 5-альфа-редуктазы | 11 |
| 3.2.1. | Механизм действия | 11 |
| 3.2.2. | Доступные препараты | 12 |
| 3.2.3. | Эффективность | 12 |
| 3.2.4. | Переносимость и безопасность | 13 |
| 3.2.5. | Практические вопросы | 13 |
| 3.2.6. | Рекомендации | 13 |
| 3.2.7. | Литература | 13 |
| 3.3. | Антагонисты мускариновых рецепторов | 15 |
| 3.3.1. | Механизм действия | 15 |
| 3.3.2. | Доступные препараты | 15 |
| 3.3.3. | Эффективность | 16 |
| 3.3.4. | Переносимость и безопасность | 17 |
| 3.3.5. | Практические вопросы | 17 |
| 3.3.6. | Рекомендации | 18 |
| 3.3.7. | Литература | 18 |
| 3.4. | Растительные препараты – фитотерапия | 19 |
| 3.4.1. | Механизм действия | 19 |
| 3.4.2. | Доступные препараты | 19 |
| 3.4.3. | Эффективность | 20 |
| 3.4.4. | Переносимость и безопасность | 21 |
| 3.4.5. | Практические вопросы | 21 |
| 3.4.6. | Рекомендации | 22 |
| 3.4.7. | Литература | 22 |
| 3.5. | Десмопрессин – аналог вазопрессина | 23 |
| 3.5.1. | Механизм действия | 23 |
| 3.5.2. | Доступные препараты | 23 |
| 3.5.3. | Эффективность | 23 |
| 3.5.4. | Переносимость | 24 |
| 3.5.5. | Практические вопросы | 25 |
| 3.5.6. | Рекомендации | 25 |
| 3.5.7. | Литература | 25 |
| 3.6. | Комбинированная терапия | 26 |
| 3.6.1. | Альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы | 26 |
| 3.6.1.1. | Механизм действия | 26 |
| 3.6.1.2. | Доступные препараты | 26 |

| | | |
|--------|--|----|
| | 3.6.1.3. Эффективность | 26 |
| | 3.6.1.4. Переносимость и безопасность | 26 |
| | 3.6.1.5. Практические вопросы | 28 |
| | 3.6.1.6. Рекомендации | 28 |
| | 3.6.1.7. Литература | 28 |
| 3.6.2. | Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов | 28 |
| | 3.6.2.1. Механизм действия | 29 |
| | 3.6.2.2. Доступные препараты | 29 |
| | 3.6.2.3. Эффективность | 29 |
| | 3.6.2.4. Переносимость и безопасность | 29 |
| | 3.6.2.5. Практические вопросы | 30 |
| | 3.6.2.6. Рекомендации | 30 |
| | 3.6.2.7. Литература | 31 |
| 3.7. | Новые направления терапии | 31 |
| 3.7.1. | Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (с альфа-блокаторами или без них) | 32 |
| 3.7.2. | Механизм действия | 32 |
| 3.7.3. | Доступные препараты | 32 |
| 3.7.4. | Эффективность | 32 |
| 3.7.5. | Переносимость и безопасность | 32 |
| 3.7.6. | Практические вопросы | 33 |
| 3.7.7. | Рекомендации | 34 |
| 3.7.8. | Литература | 34 |
| 3.8. | Другие препараты нового поколения | 34 |
| 3.9. | Заключительные рекомендации по консервативной терапии | 35 |
| | | 35 |
| 4 | КОНТРОЛЬ ЗА ТЕРАПИЕЙ | |
| 4.1. | ДН – поведенческая терапия | 36 |
| 4.2. | Медикаментозное лечение | 36 |
| 4.3. | Рекомендации | 36 |
| | | 37 |
| 5. | СОКРАЩЕНИЯ | |
| | | 38 |

1. ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) у пожилых мужчин всегда считали прямо или косвенно связанными с наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественного увеличения предстательной железы (ПЖ) или доброкачественной обструкции ПЖ. Однако иногда бывает трудно или невозможно провести непосредственную связь между симптоматическими проявлениями и ДГПЖ. Последние научные данные и разработки свидетельствуют, что не все симптомы со стороны мочевого пузыря у пожилых мужчин обязательно связаны с ПЖ (ДГПЖ – СНМП), но могут быть вызваны поражениями самого мочевого пузыря (гиперактивность детрузора – синдром гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП), либо недостаточной активностью детрузора) или почек (ночная полиурия) [1]. Широкая распространенность ДГПЖ у пожилых мужчин, достигающая 40% в возрасте после 40 лет, а после 80 лет – 90% [2], приводит к тому, что у некоторых мужчин при микроскопическом исследовании ткани ПЖ изменения бессимптомно сочетаются с признаками других поражений мочевого пузыря или нарушениями функции почек. Это различие в подходе к СНМП заставило внести изменения в основные «Клинические рекомендации по ДГПЖ» Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) [3]. Теперь они представлены как «Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных СНМП у мужчин». Поскольку пациентам необходима помощь при СНМП, а не при ДГПЖ, то предполагается, что рекомендации, ориентированные на симптомы заболевания, предоставят более реалистичный и практический подход к клинической проблеме, чем рекомендации, специфичные для заболевания. Данные по исследованию и лечению ненейрогенных СНМП опубликованы в других материалах и относятся только к нарушениям функций мочевого пузыря у мужчин и женщин, обусловленных неврологическими заболеваниями [4].

В новый Совет по разработке клинических рекомендаций вошли урологи, фармацевт, эпидемиолог, статист. В течение 3 лет Совет работал над данной темой, не имея никакой финансовой заинтересованности. Новые рекомендации разработаны в отношении патоморфологии, определений, исследования, лечения и динамического наблюдения при различных формах ненейрогенных СНМП у мужчин в возрасте 40 лет и старше. Эти рекомендации охватывают в основном ДГПЖ – СНМП, ГАМП и ночную полиурию. СНМП у детей или женщин и СНМП, вызванные другими причинами (например, неврологические болезни, опухоли нижних мочевыводящих путей (НМП), мочекаменная болезнь или недержание мочи (НМ)) описаны в других разделах Клинических рекомендаций ЕАУ. Данные новые рекомендации предназначены в первую очередь для урологов, однако их могут использовать специалисты общего профиля.

Рекомендации ЕАУ по ненейрогенным СНМП у мужчин разработаны на основе неструктурного поиска в научной литературе на всех языках с использованием Кокрановской базы данных, Pubmed-Medline, Web of Science за период с 1966 г. по 31 декабря 2009 г. по ключевым словам: клинические (рандомизированные) исследования, метаанализ, взрослые мужчины. Каждую отдельно извлеченную статью анализировали, классифицировали, присваивали данному уровню доказательности в соответствии с Оксфордской системой классификации, начиная с метаанализа (уровень 1, высший уровень доказательности) до уровня мнения эксперта (уровень 4, самый низкий уровень доказательности) [5]. В каждом подразделе сделаны выводы, основанные на соответствующей значимой статье, уровне доказательности и настоятельных рекомендациях (степень А) до второстепенных (степень С).

Полностью завершен раздел «Клинических рекомендаций» по консервативному лечению СНМП у мужчин, они представлены здесь впервые. Разделы по патоморфологии и разработке определений, исследованию и хирургическому лечению ненейрогенных СНМП у взрослых мужчин находятся на стадии обсуждения и будут выпущены позднее. В будущем планируется обновлять рекомендации в отношении ненейрогенных СНМП у мужчин, в соответствии с существующими системами структуры и классификации, каждые 2 года.

1.1. Литература

1. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
3. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 Nov;46(5):547–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
4. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235>
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips,

2. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СНМП У МУЖЧИН

2.1. Динамическое наблюдение – поведенческая терапия

Часто при СНМП у мужчин не бывает значимых жалоб, в этих случаях допустимо не проводить лекарственное и нехирургическое лечение. Такой подход называют динамическим наблюдением (ДН). Обычно он включает следующие компоненты: обучение, психологическая поддержка, периодическое обследование, рекомендации относительно образа жизни. Нередко такой подход считают первым этапом каскада мероприятий, и многим мужчинам предлагают его проводить на разных стадиях обследования. ДН – значимый вариант во многих случаях, но иногда заболевание, если его не лечить, будет прогрессировать с развитием острой задержки мочи и таких осложнений, как, например, почечная недостаточность и мочекаменная болезнь [1, 2]. Аналогично в одних случаях симптомы могут купироваться самостоятельно, а в других – оставаться стабильными в течение многих лет [3].

2.2. Отбор пациентов

До начала любой терапии всем мужчинам с СНМП следует пройти обязательное обследование для выявления осложнений и их лечения. Для ДН подходят мужчины со слабо или умеренно выраженными неосложненными СНМП (не вызывающими опасений для здоровья), не имеющие значимых жалоб. Обширное исследование, сравнивающее ДН и трансуретральную резекцию простаты (ТУР) среди мужчин с умеренными симптомами, показало, что у тех, кому была сделана операция, функция мочевого пузыря оказалась лучше, чем в группе ДН (скорость потока мочи, остаточный объем мочи после мочеиспускания (PVR)), причем наилучшие результаты отмечены у пациентов с наиболее выраженными жалобами. В группе ДН 36% пациентов через 5 лет была проведена операция, тогда как у 64% пациентов ухудшений не произошло [4]. При ДН примерно у 85% мужчин состояние будет стабильным в течение года, но оно ухудшается через 5 лет в 65% случаев [5, 6]. Причина, по которой при ДН в одних случаях состояние ухудшается, а в других – нет, до конца не выявлена; жалобы на усиление симптомов заболевания и увеличение PVR наиболее достоверно указывают на неэффективность лечения.

2.3. Обучение, психологическая поддержка и периодическое обследование

В настоящее время получены доказательные данные уровня 1b, свидетельствующие, что самостоятельный контроль в рамках ДН снижает как выраженность симптомов, так и скорость прогрессирования заболевания. [7, 8] (табл. 1). В этом исследовании мужчинам, дополнительно к стандартному ДН, рандомизированно назначали 3 сеанса самостоятельного контроля, что приводило к более выраженному улучшению симптоматики и повышению качества жизни через 3 и 6 мес по сравнению с проведением только стандартного ДН. Эти различия оставались в течение 12 мес. Не выяснено, какие ключевые компоненты самостоятельного контроля являются эффективными, однако большинство специалистов уверено, что ими служат:

- информирование пациента о его состоянии;
- уверение пациента в том, что причиной симптомов со стороны мочевыделительной системы не является злокачественная опухоль;
- создание плана периодического наблюдения.

Таблица 1. Самостоятельный контроль как часть ДН уменьшает симптомы и прогрессирование [7]

| Исследование | Длительность, нед | Динамическое наблюдение (ДН) | Пациенты, n | I-PSS | Q _{max} мл/с | PVR (мл) | УД |
|---------------------------|-------------------|---|-------------|---------|-----------------------|----------|----|
| Brown и соавт. (2007) [7] | 52 | Стандартное ДН | 67 | -1,3 | – | – | 1b |
| | | Стандартное ДН + самостоятельный контроль | 73 | -5,7 *† | – | – | |

* Статистически значимо по сравнению со стандартным ДН ($p < 0,05$); † – статистически значимо по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); I-PSS – международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; Q_{max} – максимальная скорость потока мочи при свободной урфлоуметрии; УД – уровень доказательности.

2.4. Рекомендации относительно образа жизни

Точная роль рекомендаций относительно образа жизни в проведенных к настоящему времени исследованиях не установлена. Небольшие изменения образа жизни и поведения могут благоприятно воздействовать на улучшение симптомов и предотвратить ухудшение состояния, которое потребует лекарственного или хирургического лечения. Рекомендации относительно образа жизни можно разделить на обязательные и необязательные. Вероятно, мужчинам необходимо предложить следующие мероприятия.

- Снизить потребление жидкости в определенные моменты времени с целью уменьшить частоту мочеиспускания в наиболее неудобных условиях, например, по ночам или в общественных местах. Рекомендованный объем потребления жидкости составляет 1,5 л/сут, уменьшать его не следует.
- Избегать или ограничить употребление кофеина и алкоголя, которые могут оказывать диуретическое и раздражающее действие, тем самым повышая объем мочи и увеличивая частоту мочеиспусканий, позывов на мочеиспускание и выраженность ноктурии.
- Использовать методы релаксации и двукратного мочеиспускания.
- Пережимать уретру, чтобы избежать отделения мочи по каплям после мочеиспускания.
- Применять методы отвлечения, например, сжатие полового члена, дыхательные упражнения, сокращение мышц тазового дна и переключение внимания от мочевого пузыря и туалета, чтобы легче контролировать раздражающие симптомы.
- Повторная тренировка мочевого пузыря: следует задержать мочеиспускание при ощущении позывов, чтобы увеличить емкость мочевого пузыря (примерно до 400 мл) и время между мочеиспусканиями.
- Пересмотр списка принимаемых пациентом препаратов и оптимизация времени их приема, либо замена препаратов на аналогичные, но оказывающие меньшее влияние на мочевую систему.
- Обеспечить необходимую помощь при недостаточной сноровке, подвижности или нарушениях психики.
- Лечение запоров.

2.5. Практические вопросы

Компоненты системы самостоятельного контроля по отдельности не исследовали. Вышеописанные компоненты рекомендаций по изменению образа жизни разработаны согласно официальной консенсусной методологии [9]. В этой области необходимо провести дополнительные исследования.

2.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|--|----|----|
| Для участия в испытаниях с ДН подходят мужчины со слабо выраженными симптомами | 1b | A |
| При СНМП рекомендации по изменению образа жизни необходимо давать пациенту перед лечением, либо в ходе лечения | 1b | A |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

2.7. Литература

1. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. Br J Urol 1981 Dec;53(6):613–6 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
2. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology 2000 Nov;56(5 Suppl 1):3–6 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
3. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. Prostate 1990;3(Suppl):1–7 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166>
4. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998 Jul;160(1):12–6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
5. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. New Engl J Med 1995 Jan;332(2):75–9 (Level 1b).

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
6. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol* 1999 Feb;53(2):314–6. (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
 7. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. *BMJ* 2007 Jan 6;334(7583):25. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
 8. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1104–8. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
 9. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O'Flynn E, Emberton M. Defining the components of selfmanagement programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):254–63. (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

3.1. Антагонисты альфа-адренорецепторов (альфа-блокаторы)

3.1.1. Механизм действия

Ранее считалось, что альфа-блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ, и тем самым снижают тонус ПЖ и обструкцию выходных отделов мочевого пузыря. Сокращение клеток ПЖ у человека в основном регулируется опосредуемым альфа1А-адренорецептором [1]. Однако показано, что альфа-блокаторы слабо влияют на сопротивление выходных отделов мочевого пузыря, регулируемое уродинамически [2], а, связанное с лечением улучшение течения СНМП, с обструкцией коррелирует слабо [3]. В связи с этим было проведено активное обсуждение роли альфа1-адренорецепторов, расположенных вне ПЖ (например, в мочевом пузыре или в спинном мозге) и других подтипов альфа-адренорецепторов (альфа-1В- или альфа-1D-адренорецепторов) в качестве медиаторов благоприятного действия альфа-блокаторов. Воздействие альфа-блокаторов на альфа-адренорецепторы кровеносных сосудов, центральной нервной системы и гладкомышечных клеток, кроме находящихся в ПЖ, предположительно вызывает побочные эффекты; вероятно в этом процессе участвуют все 3 подтипа рецепторов. Это предположение благоприятствует применению селективных антагонистов альфа1А-адренорецепторов. Однако служит ли селективность альфа-1А единственным и главным фактором, влияющим на хорошую переносимость, остается неясным.

3.1.2. Доступные препараты

В настоящее время при лечении ДГПЖ – СНМП вслед за ранее применявшимся феноксибензамином и празозином в основном используют 4 альфа-блокатора:

- алфузозина гидрохлорид (алфузозин);
- доксазозина мезилат (доксазозин);
- тамсулозина гидрохлорид (тамсулозин);
- теразозина гидрохлорид (теразозин).

Какое-то время в странах Европы алфузозин был доступен в аптеках в трех лекарственных формах, доксазозин и тамсулозин – в двух, а теразозин – в одной (табл. 2). Хотя применение этих препаратов имеет разную фармакокинетику и профили переносимости, их общий клинический эффект невелик. В некоторых странах также доступны индорамин, нафтопидил и с недавнего времени – силодозин, клинических данных в отношении этих препаратов немного, поэтому в рамках данных рекомендаций они не обсуждаются.

Таблица 2. Основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы альфа-блокаторов, лицензированных в странах Европы для лечения симптомов ДГПЖ

| Препарат | t_{max} (ч) | $t_{1/2}$ (ч) | Рекомендуемая суточная доза |
|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Алфузозин IR | 1,5 | 4–6 | 3 x 2,5 мг |
| Алфузозин SR | 3 | 8 | 2 x 5 мг |
| Алфузозин XL | 9 | 11 | 1 x 10 мг |
| Доксазозин IR | 2–3 | 20 | 1 x 2–8 мг |

| | | | |
|-----------------|------|-------|-------------|
| Доксасозин GITS | 8–12 | 20 | 1 x 4–8 мг |
| Тамсулозин MR | 6 | 10–13 | 1 x 0,4 мг |
| Тамсулозин OCAS | 4–6 | 14–15 | 1 x 0,4 мг |
| Теразозин | 1–2 | 8–14 | 1 x 5–10 мг |

t_{max} – время достижения максимальной концентрации плазмы; $t_{1/2}$ – период полувыведения; IR – немедленное высвобождение; SR – замедленное высвобождение; GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система; MR – регулируемое высвобождение; OCAS – система контролируемой абсорбции при пероральном приеме.

3.1.3. Эффективность

Косвенные и ограниченные прямые сравнения продемонстрировали, что все альфа-блокаторы имеют схожую эффективность в соответствующих дозах [4]. В контролируемых исследованиях показано, что после вводного периода альфа-блокаторы обычно снижают показатель по I-PSS примерно на 35–40%, и повышают максимальную скорость потока мочи Q_{max} примерно на 20–25% (табл. 3). Однако значительные улучшения также происходят в соответствующих группах, получающих плацебо [4, 5]. В открытых исследованиях выявлено улучшение I-PSS до 50% и повышение Q_{max} до 40% [4, 6]. Хотя для полного развития этих улучшений требуется несколько недель, статистически значимая эффективность по отношению к плацебо была выявлена уже в первые часы или дни. Эффективность альфа-блокаторов, выраженная в процентном улучшении I-PPS, при легкой, среднетяжелой и тяжелой выраженности симптомов оказалась сходной [6]. Эффективность альфа-блокаторов не зависела от размера ПЖ [7] и оказалась в различных возрастных группах одинаковой [6]. Однако в длительных исследованиях выявлено, что альфа-блокаторы не уменьшают размер ПЖ и не предотвращают риск развития острой задержки мочеиспускания [8], поэтому с течением времени некоторым пациентам придется проводить хирургическое лечение. Несмотря на это очевидно, что эффективность альфа-блокаторов сохраняется в течение минимум 4 лет.

Таблица 3. Рандомизированные, плацебо–контролируемые испытания альфа-блокаторов при лечении СНПМ у мужчин (препараты в хронологическом порядке; отбор испытаний)

| Исследования | Длительность (нед) | Препарат (суточная доза) | Пациенты (n) | Изменения симптомов (%) | Изменение Q_{max} (мл/с) | Изменения PVR (%) | УД |
|--------------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------|----|
| Jardin и соавт. (1991) [14] | 24 | Плацебо | 267 | –32 ^a | +1,3 ^a | –9 | 1b |
| | | Алфузозин 3 x 2,5 мг | 251 | –42 ^{ab} | +1,4 ^a | –39 ^{ab} | |
| Buzelin и соавт. (1997) [15] | 12 | Плацебо | 196 | –18 | +1,1 | 0 | 1b |
| | | Алфузозин 2 x 5 мг | 194 | –31 ^{ab} | +2,4 ^{ab} | –17 ^{ab} | |
| van Kerrebroeck и соавт. (2000) [16] | 12 | Плацебо | 154 | –27,7 | +1,4 | – | 1b |
| | | Алфузозин 3 x 2,5 мг | 150 | –38,1 ^{ab} | +3,2 ^{ab} | – | |
| | | Алфузозин 1 x 10 мг | 143 | –39,9 ^{ab} | +2,3 ^{ab} | – | |
| MacDonald и Wilt (2005) [17] | 4–26 | Плацебо | 1039 | –0,9 ^b (Boyarski) † | +1,2 ^b | – | 1a |
| | | Алфузозин: все формы | 1928 | –1,8 ^b (I-PSS) † | – | – | |
| Kirby и соавт. (2001) [18] | 13 | Плацебо | 155 | –34 ^a | +1,1 ^a | – | 1b |
| | | Доксасозин IR 1 x 1–8 мг | 640 | –45 ^{ab} | +2,6 ^{ab} | – | |
| | | Доксасозин 1 x 4–8 мг GITS | 651 | –45 ^{ab} | +2,8 ^{ab} | – | |
| McConnell и соавт. (2003) [8] | 234 | Плацебо | 737 | –29 | +1,4 | – | 1b |
| | | Доксасозин 1 x 4–8 мг GITS | 756 | –39 ^b | +2,5 ^b | – | |
| Chapple и соавт. (1996) [19] | 12 | Плацебо | 185 | –25,5 | +0,6 | –13,4 | 1b |
| | | Тамсулозин MR 1 x 0,4 мг | 364 | –35,1 ^{ab} | +1,6 ^{ab} | –22,4 ^a | |
| Lepor (1998) [20] | 13 | Плацебо | 253 | –28,1 | +0,5 | – | 1b |
| | | Тамсулозин MR 1 x 0,4 мг | 254 | –41,9 ^{ab} | +1,8 ^{ab} | – | |
| | | Тамсулозин MR 1 x 0,8 мг | 247 | –48,2 ^{ab} | +1,8 ^{ab} | – | |
| Chapple и соавт. (2005) [21] | 12 | Плацебо | 350 | –32 | – | – | 1b |
| | | Тамсулозин MR 1 x 0,4 мг | 700 | –43,2 ^b | – | – | |
| | | Тамсулозин OCAS 1 x 0,4 мг | 354 | –41,7 ^b | – | – | |
| | | Тамсулозин OCAS 1 x 0,8 мг | 707 | –42,4 ^b | – | – | |
| Wilt и соавт. (2002) [22] | 4–26 | Плацебо | 4122 | –12 ^b (–1,1 Boyarski †) | +1,1 ^b | – | 1a |
| | | Тамсулозин MR 1 x 0,4–0,8 мг | – | –11 ^b (–2,1 I-PSS †) | – | – | |
| Brawer и соавт. (1993) [23] | 24 | Плацебо | 72 | –11 | +1,2 | – | 1b |
| | | Теразозин 1 x 1–10 мг | 69 | –42 ^{ab} | +2,6 ^{ab} | – | |
| Roehrborn и соавт. (1996) [24] | 52 | Плацебо | 973 | –18,4 | +0,8 ^a | – | 1b |
| | | Теразозин 1 x 1–10 мг | 976 | –37,8 ^{ab} | +2,2 ^{ab} | – | |

| | | | | | | | |
|---------------------------|------|----------------------|------|---|-------------------|---|----|
| Wilt и соавт. (2000) [25] | 4–52 | Плацебо Теразозин | 5151 | -37 b (-2,9 Boyarski †) -38b (-3,9 I-PSS †) | +1,7 ^b | - | 1a |
|---------------------------|------|----------------------|------|---|-------------------|---|----|

a – статистически значимо по сравнению с исходным значением (индексировано, если оценивали); *b* – статистически значимо по сравнению с плацебо; † – абсолютная величина.

3.1.4. Переносимость и безопасность

Хотя алфузозин, доксазозин и теразозин похожи с точки зрения молекулярной структуры и отсутствия избирательности связывания с альфа-адренорецепторами, по профилю побочных эффектов алфузозин более сходен с тамсулозином, чем с доксазозином и теразозином. Механизмы, вызывающие такие различия переносимости, изучены не полностью, но могут включать более активное распределение алфузозина и тамсулозина в тканях НМП. Профиль переносимости отдельных препаратов может также зависеть от других факторов, например, избирательности по подтипам рецепторов и фармакокинетических профилей определенных лекарственных форм.

Наиболее частые побочные эффекты от приема альфа-блокаторов – астения, головокружение и (ортостатическая) гипотензия. Хотя снижение артериального давления может помочь пациентам с гипертензией, иногда при этом наблюдаются астения и головокружение. Вазодилатирующие факторы наиболее выражены при применении доксазозина и теразозина, и они возникают гораздо реже при применении алфузозина и тамсулозина (вероятность неблагоприятных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы – 3,3, 3,7, 1,7 и 1,4 соответственно; последнее значение не достигает статистической значимости [5]). В частности, пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной альфа-блокаторами [9]. Сюда включаются гипотензивные препараты, например, антагонисты альфа-адренорецепторов, диуретики, блокаторы кальциевых каналов Ca²⁺, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего энзима и антагонисты рецепторов ангиотензина, а также ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ), назначаемые при эректильной дисфункции или СНМП у мужчин [9].

Несмотря на длительное и широкое применение альфа-блокаторов только в последнее время в рамках хирургического лечения катаракты было обнаружено их неблагоприятное действие на глаза в виде так называемого синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки (intra-operative floppy iris syndrome – IFIS) [10]. Хотя описано, что развитие IFIS происходит под действием всех альфа-блокаторов, большинство сообщений относятся к тамсулозину. Не выявлено, связан ли тамсулозин с большим риском, чем другие альфа-блокаторы. Также неясен эффект его более широкого применения, поскольку соотношения доз, вызывающих побочные явления со стороны глаз и со стороны НМП, сходны со всеми остальными блокаторами [11]. Поэтому представляется целесообразным не начинать лечение альфа-блокаторами перед операцией по удалению катаракты, при этом текущее лечение альфа-блокаторами должно быть приостановлено, хотя не выяснено, за какой период времени до хирургического вмешательства его следует прекратить. Необходимо отметить, что развитие IFIS осложняет операцию по удалению катаракты и требует большей технической оснащенности; тем не менее данных о повышении общего риска в отношении здоровья нет.

Так как СНМП часто сопровождается эректильной дисфункцией, то лекарственная терапия ДГПЖ не должна дополнительно снижать сексуальную функцию. В систематическом обзоре сделан вывод, что альфа-блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на либидо, в небольшой степени улучшают эректильную функцию, но иногда приводят к нарушению эякуляции [12]. Первоначально считалось, что при нарушении эякуляции имеет место ретроградная эякуляция, однако последние данные говорят о том, что нарушение эякуляции означает (относительную) анэякуляцию, причем фактором риска ее развития является, по-видимому, молодой возраст. Хотя нарушение эякуляции наблюдается чаще при терапии тамсулозином (по сравнению с другими альфа-блокаторами), эта разница не достигла статистической значимости в прямых сравнительных испытаниях применения алфузозина, и не связана с общим снижением сексуальной функции в целом [12]. Очевидный более высокий риск нарушения эякуляции вследствие приема тамсулозина вызывает предположение, что более селективный альфа1А-адреноблокатор, например силодозин, приведет к еще большему риску появления нарушений [13]; однако все альфа-блокаторы дозированы, чтобы эффективно блокировать альфа1А-адренорецепторы. Следовательно, механизм, лежащий в основе нарушения эякуляции, остается неизученным.

3.1.5. Практические вопросы

Альфа-блокаторы представляют 1-ю линию лекарственной терапии СНМП у мужчин. Все альфа-блокаторы доступны в препаратах для приема 1 раз в сутки. Для минимизации неблагоприятных последствий рекомендуется титрование дозы доксазозина и теразозина до начала лечения; однако при применении алфузозина и тамсулозина такой необходимости нет. Так как их действие начинается быстро, альфа-блокаторы можно рассматривать для интермиттирующего режима применения у пациентов при меняющейся интенсивности симптомов, не нуждающихся в длительном лечении.

3.1.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|--|----|----|
| Альфа-блокаторы назначают мужчинам при СНМП умеренной и сильной выраженности | 1a | A |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.1.7. Литература

1. Michel MC, Vrydag W. α 1-, α 2- and b-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006 Feb;147 (Suppl 2):88–119 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
2. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. Urology 2003 Jul;62(1):1–9 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
3. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do α 1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn 2008;27(3):226–30. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>
4. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology 2004 Dec;64(6):1081–8 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract 2008 Oct;62(10):1547–59 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
6. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prost Dis 1998 Dec;1(6):332–5 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
7. Roehrborn CG. Three month's treatment with the α 1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9(2):121–5 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003 Dec;349(25):2387–98. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
9. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. BJU Int 2005 Jun; 95 (Suppl 4):19–28 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
10. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 2005 Apr;31(4):664–73. (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
11. Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y, Suzuki M, Ohtake A, Yuyama H, Yanai-Inamura H, Ukai M, Watanabe M, Someya A, Sasamata M. In vivo studies on the effects of α 1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2006 Feb;372(5):346–53. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
12. Van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 2006;66(3):287–301 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
13. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α 1A-adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. BJU Int 2006 Nov;98(5):1019–24 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
14. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic

- hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1457–61 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
15. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC. Efficacy and safety of sustained release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997;31(2):190–8 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
 16. Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus afluzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):306–13. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
 17. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005 Oct;66(4):780–8 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>
 18. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001 Feb;87(3):192–200 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
 19. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebocontrolled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29(2):155–67 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
 20. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998 Jun;51(6):892–900 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
 21. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:33–44 (Level 1b).
 22. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002081 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
 23. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch Fam Med* 1993 Sep;2(9):929–35 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
 24. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, Padley RJ. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996 Feb;47(2):159–68 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
 25. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, Mac Donald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003851 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>

3.2. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

3.2.1. Механизм действия

Влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется в основном в стромальных клетках ПЖ из тестостерона, под действием фермента 5-альфа-редуктазы, превращающего стероиды в связанный с ядром фермент [1]. Этот фермент существует в виде 2 изоформ:

- 5-альфа-редуктаза 1-го типа, экспрессируемая в небольших количествах и малоактивная в ПЖ, но обеспечивающая основную часть активности фермента в других тканях, например, в коже и в печени;
- 5-альфа-редуктаза 2-го типа, экспрессируемая и действующая главным образом в ПЖ.

Финастерид подавляет только 5-альфа-редуктазу 2-го типа, тогда как дутастерид подавляет 5-альфа-редуктазу 1-го и 2-го типов со сходной эффективностью (двойной ингибитор 5-альфа-редуктазы). Тем не менее, клиническая роль двойного ингибитора остается неизученной. Ингибитор 5-альфа-редуктазы, действующий путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток ПЖ [2], способствует уменьшению размера ПЖ на 15–25% и циркуляции уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 50% спустя 6–12 мес после лечения [3]. Средний объем уменьшения ПЖ может быть более выражен после длительного лечения.

3.2.2. Доступные препараты

Два ингибитора 5-альфа-редуктазы доступны для клинического применения: дутастерид и финастерид (табл. 4). Период полувыведения дольше при применении дутастерида (3–5 нед). Оба ингибитора 5-альфа-редуктазы метаболизируются в печени и выводятся с калом. Продолжительное лечение финастеридом уменьшает концентрацию ДГТ в сыворотке примерно на 70%, а дутастеридом – на 90%. Однако концентрация ДГТ в ПЖ уменьшается до сходного уровня (85–90%) обоими ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

Таблица 4. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, лицензированные в странах Европы для лечения доброкачественного увеличения ПЖ на фоне ДГПЖ; основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы

| Препарат | t_{\max} (ч) | $t_{1/2}$ (ч) | Рекомендуемая суточная доза |
|------------|----------------|---------------|-----------------------------|
| Дутастерид | 1–3 | 3–5 нед | 1 x 0,5 мг |
| Финастерид | 2 | 6–8 ч | 1 x 5 мг |

3.2.3. Эффективность

Клиническую эффективность по сравнению с плацебо отмечают после лечения длительностью минимум 6–12 мес. После 2–4 лет лечения ингибиторами 5 альфа-редуктазы при СНМП, вызванных увеличением ПЖ, выраженная симптоматика (по I-PSS) уменьшается примерно на 15–30%, объем ПЖ снижается примерно на 18–28%, Q_{\max} повышается примерно на 1,5–2,0 мл/с [4–13].

Уменьшение выраженности симптомов под действием финастерида зависит от исходного размера ПЖ и может оказаться не более эффективным, чем действие плацебо, если размер ПЖ < 40 мл [14].

Однако выявлено, что дутастерид снижает I-PSS, объем ПЖ, а также риск развития острой задержки мочеиспускания. Также он увеличивает Q_{\max} даже при исходных объемах ПЖ 30–40 мл [15, 16]. При непрямом сопоставлении данных отдельных исследований и одного неопубликованного прямого сопоставительного исследования выявлено, что при лечении СНМП дутастерид и финастерид эффективны в равной степени [3]. Сравнительные исследования альфа-блокаторов показали, что применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы уменьшает симптомы медленнее, и в случае применения финастерида – менее эффективно [5, 10, 17, 18]. Долгосрочное испытание дутастерида у мужчин с клинически проявленными симптомами с объемом ПЖ больше 30 мл (средняя величина объема ПЖ в исследовании CombAT составила приблизительно 55 мл) показало, что ингибитор 5-альфа-редуктазы уменьшает СНМП у этих пациентов по крайней мере настолько же, или более эффективно, чем тамсулозин [11, 12]. Чем больше изначальный объем ПЖ (уровень концентрации ПСА в сыворотке крови), тем быстрее и более выражено достигается эффект от приема дутастерида в отношении симптомов [19]; снижение I-PSS было значительно больше при объеме ПЖ от 58 мл (ПСА > 4,4) на 15-м месяце лечения или позднее по сравнению с мужчинами с меньшим исходным объемом ПЖ (концентрации ПСА).

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, но не альфа-блокаторы, уменьшают долговременный (более года) риск острой задержки мочеиспускания или необходимости хирургического вмешательства [8, 10, 19, 20]. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы предотвращают прогрессирование заболевания и при объеме ПЖ < 40 мл [12, 13, 20]. Точный механизм действия ингибиторов 5-альфа-редуктазы в уменьшении прогрессирования заболевания остается неизученным, однако, наиболее вероятно, он способствует снижению инфравезикальной обструкции. В открытых исследованиях продемонстрировано относительное снижение параметров мочеиспускания после повторного компьютерного уродинамического обследования мужчин, проходивших лечение финастеридом не менее 3 лет [21, 22].

Таблица 5. Рандомизированные испытания применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы у мужчин с СНМП и доброкачественным увеличением ПЖ на фоне ДГПЖ

| Исследования | Длительность (нед) | Лечение (суточная доза) | Пациенты (n) | Изменения симптомов (%) | Изменение Q_{\max} (мл/с) | Изменение PVR (%) | УД |
|------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------|--|-----------------------------|--|----|
| Лерог и соавт. (1996) [4] | 52 | Плацебо Финастерид 1 x 5 мг | 305 310 | -16,5 ^a -19,8 ^a | +1,4 +1,6 | +1,3 -16,9 ^b | 1b |
| Kirby и соавт. (2003) [5] | 52 | Плацебо Финастерид 1 x 5 мг | 253 239 | -33,1 -38,6 | +1,4 +1,8 | - - | 1b |
| Andersen и соавт. (1995) [6] | 104 | Плацебо Финастерид 1 x 5 мг | 346 348 | +1,5 -14,9 ^{ab} | -0,3 +1,5 ^{ab} | +11,5 ^a | 1b |
| Nickel и соавт. (1996) [7] | 104 | Плацебо Финастерид 1 x 5 мг | 226 246 | -13,3 ^{ab} -8,7 | +0,3 +1,4 ^{ab} | +8,4 ^a -21 ^{ab} | 1b |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|--|--------------|---|---|--|----|
| McConnell и соавт. (1998) [8] | 208 | Плацебо Финастерид 1 × 5 мг | 1503 1513 | -8,7 -22 ^{ab} | +0,2 +1,9 ^{ab} | +14 ^a -18 ^{ab} | 1b |
| Marberger и соавт. (1998) [9] | 104 | Плацебо Финастерид 1 × 5 мг | 1452 1450 | -9,8 † -21,4 † ^b | 0,8 +1,4 ^b | +9 -15 ^b | 1b |
| McConnell и соавт. (2003) [10] | 234 | Плацебо Финастерид 1 × 5 мг | 737 768 | -23,8 ^a -28,4 ^{ab} | +1,4 ^a +2,2 ^{ab} | +24 ^a -19 ^{ab} | 1b |
| Roehrborn и соавт. (2008) [12] | 104 | Плацебо Дутастерид 1 × 0,5 мг | 2158 2167 | -13,5 ^a -26,5 ^{ab} | +0,6 ^a +2,2 ^{ab} | +1,5 ^a -25,7 ^{ab} | 1b |
| Roehrborn и соавт. (2008) [12] | 104 | Тамсулозин 1 × 0,4 мг Дутастерид 1 × 0,5 мг | 1611 1623 | -27,4 ^a -30,5 ^a | +0,9 +1,9 | 0 -28 ^b | 1b |
| Roehrborn и соавт. (2010) [13] | 208 | Тамсулозин 1 × 0,4 мг Дутастерид 1 × 0,5 мг | 1611 1623 | -23,2 ^a -32,3 ^a | +0,7 +2 | +4,6 -28 ^b | 1b |

† – шкала Боярского; a – статистически значимо по сравнению с исходным значением (индексировано, если оценивали); b – статистически значимо по сравнению с плацебо/активным контролем.

3.2.4. Переносимость и безопасность

Наиболее выраженные неблагоприятные эффекты ингибиторов 5-альфа-редуктазы связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушение эякуляции, например, ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции, или уменьшение объема выброса семени [3, 10, 13]. Частота сексуальной дисфункции и других неблагоприятных явлений оставалась низкой и даже уменьшалась по мере продолжения испытания. Гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин с чувствительностью груди и сосков) возникает примерно у 1–2% пациентов.

3.2.5. Практические вопросы

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы следует назначать только мужчинам с СНПМ и увеличенной ПЖ. Из-за медленного начала действия они подходят только для длительного лечения (в течение многих лет). Их эффект на концентрацию ПСА в сыворотке крови необходимо учесть при скрининге рака ПЖ. Важно, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид) могут уменьшить потерю крови во время ТУР ПЖ, вероятно благодаря их влиянию на васкуляризацию ПЖ [23].

3.2.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|---|----|----|
| Ингибиторы 5-альфа-редуктазы необходимо назначать мужчинам с умеренным или сильно выраженными СНПМ и увеличенной ПЖ. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут предотвратить прогрессирование заболевания в отношении задержки мочеиспускания и необходимости хирургического лечения | 1b | A |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.2.7. Литература

- Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004 Oct;172(4 Pt 1):1399–403 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
- Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab 1996 Feb;81(2):814–9 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
- Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther 2007 Jan;29(1):17–25 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996 Aug;335(8):533–9 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy

- (PREDICT) trial. *Urology* 2003 Jan;61(1):119–26 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
6. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995 Nov;46(5):631–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
 7. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996 Nov;155(9):1251–9 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
 8. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb;338(9):557–63 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
 9. Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998 May;51(5):677–86 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
 10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387–98 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
 11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 Sep;60(3):434–41 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
 12. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb;179(2):616–21 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
 13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123–31 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
 14. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3):398–405 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
 15. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
 16. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045–50 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
 17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533–9 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
 18. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*

1998 Sep;34(3):169–75 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>

19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Becher E, Minana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):461–71 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
20. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008 Mar;101 (Suppl 3):17–21 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
21. Kirby RS, Vale J, Bryan J, Holmes K, Webb JA. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol* 1993;24(1):20–6 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
22. Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1466–9 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>
23. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2024–6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>

3.3. Антагонисты мускариновых рецепторов

3.3.1. Механизм действия

Основной нейротрансмиттер в мочевом пузыре – ацетилхолин, который может стимулировать мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) на поверхности гладкомышечных клеток детрузора. Однако мускариновые рецепторы плотно экспрессируются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках других типов, например, эпителиальных клетках слюнных желез, уротелиальных клетках мочевого пузыря, нервных клетках периферической и центральной нервной системы. У человека различают 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из которых подтипы M2 и M3 представлены в основном в детрузоре. Хотя приблизительно 80% мускариновых рецепторов относятся к подтипу M2, а 20% – к подтипу M3, все же очевидно, что у здорового человека только рецепторы типа M3 участвуют в сокращении мочевого пузыря [1, 2]. Роль рецепторов типа M2 остается неизученной. Тем не менее при обследовании мужчин с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и в опытах на животных с нейрогенным мочевым пузырем или обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря выявлено, что рецепторы M2 участвуют и в сокращении гладкой мускулатуры [3].

Детрузор иннервируют парасимпатические нервы, происходящие из боковых столбов крестцового отдела спинного мозга на уровне S2–S4, функцию этих столбов регулируют супраспинальные центры мочеиспускания. Крестцовый центр мочеиспускания связан с мочевым пузырем тазовыми нервами, выделяющими ацетилхолин после деполяризации. Ацетилхолин стимулирует постсинаптические мускариновые рецепторы, что приводит к регулируемому G-белком выделению кальция в саркоплазматической сети, открытию кальциевых каналов на клеточной мембране, и, в итоге, сокращению гладких мышц. Благодаря подавлению мускариновых рецепторов антагонистами мускариновых рецепторов снижается их стимуляция и поэтому уменьшается сокращение клеток мочевого пузыря. Антимускариновые эффекты может индуцировать или регулировать уротелий мочевого пузыря и/или центральная нервная система [4, 5].

3.3.2. Доступные препараты

Следующие антагонисты мускариновых рецепторов лицензированы для лечения ГАМП/нарушения накопительной функции мочевого пузыря как у мужчин, так и у женщин (табл. 6):

- дарифенадина гидробромид (дарифенадин);
- фезотеродина фумарат (фезотеродин);
- оксibuтинина хлорид (оксibuтинин);
- пропиверина хлорид (пропиверин);
- солифенадина сукцинат (солифенадин);
- толгеродина тартрат (толгеродин);
- троспия хлорид.

Этот класс препаратов до сих пор официально не разрешен для лечения ДГПЖ/ обструкции выходного отверстия мочевого пузыря у мужчин из-за возможности неполного опорожнения мочевого пузыря или развития задержки мочи.

Таблица 6. Антимускариновые препараты, лицензированные в странах Европы для лечения ГАМП и симптомов нарушения накопительной функции мочевого пузыря; основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы

| Препарат | t_{max} (ч) | $t_{1/2}$ (ч) | Рекомендуемая суточная доза |
|----------------|---------------|---------------|------------------------------|
| Дарифенацин | 7 | 13–19 | 1 x 7,5–15 мг |
| Фезотеродин | 5 | 7 | 1 x 4–8 мг |
| Оксибутинин IR | 0,5–1 | 2–4 | 3–4 x 2,5–5 мг |
| Оксибутинин ER | 5 | 16 | 2–3 x 5 мг |
| Пропиверин | 2,5 | 13–20 | 2–3 x 15 мг |
| Пропиверин ER | 7 | 20 | 1 x 30 мг |
| Солифенацин | 4–6 | 45–68 | 1 x 5–10 мг |
| Толтеродин IR | 1–3 | 2–10 | 2 x 1–2 мг |
| Толтеродин ER | 4 | 6–10 | 1 x 4 мг |
| Троспия хлорид | 4–6 | 5–15 | 3 x 10–15 мг 2 x 10–20 мг |

*IR – немедленное высвобождение; ER – длительное высвобождение; t_{max} – время достижения максимальной концентрации плазмы; *пероральная биодоступность, увеличенная на 50% для исходного соединения, и в то же время уменьшенная почти на 30% для активного метаболита; † – абсолютная биодоступность, которая зависит от генотипа по CYP 2D6 и колеблется от 17% при быстрых метаболитаторах до 65% при медленных метаболитаторах.*

3.3.3. Эффективность

Применение антагонисты мускариновых рецепторов ранее в основном изучали у женщин, поскольку считали, что СНМП у женщин вызваны поражениями мочевого пузыря, и, следовательно, их следует лечить препаратами, специфично воздействующими на мочевой пузырь. И напротив, считалось, что СНМП у мужчин вызваны поражениями ПЖ, поэтому лечить их предлагалось простатоспецифичными препаратами. Однако научных данных в пользу такого предположения нет [6]. При дополнительном анализе данных открытых исследований среди 2250 мужчин и женщин, страдавших клиническими симптомами ГАМП и получавших лечение толтеродином, выявлено, что значимое влияние на развитие императивных позывов, частоту мочеиспускания или позывов с мочеиспусканием оказывает возраст, а не пол пациента [7].

Эффективность антихолинергического препарата толтеролина, а затем фезотеролина в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин, страдавших клинически проявленными нарушениями задержки мочи в мочевом пузыре (симптомы ГАМП) при отсутствии обструкции выходных отделов мочевого пузыря (табл. 7). Максимальная длительность испытания составила 25 нед, однако большинство испытаний продолжалось 12 нед. В открытом исследовании с применением толтеролина, дневная частота мочеиспускания, ноктурия, ургентное недержание и показатели I-PSS после 12–25 нед терапии были значительно снижены по сравнению с исходными показателями [8, 9]. В открытом исследовании при неэффективности альфа-блокаторов каждый ответ в вопроснике I-PSS указывал на улучшение результатов во время лечения толтеродином, независимо от симптомов нарушения мочеиспускания [8]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что толтеродин по сравнению с плацебо способен значительно эффективнее снизить частоту императивного НМ и дневную либо суточную частоту мочеиспускания. Также продемонстрировано, что толтеродин снижает и частоту позывов с мочеиспусканием [10–12]. Хотя частота ноктурии, императивных позывов или I-PSS также снижались у большинства пациентов, но все же в большинстве эти параметры не достигали статистической значимости почти во всех испытаниях. Тем не менее если исходом лечения было изменение концентрации ПСА (объема ПЖ), толтеродин значительно снижал дневную и суточную частоту мочеиспускания, и симптомы нарушения накопительной функции по I-PSS у мужчин с уровнем концентрации ПСА в крови < 1,3 нг/мл. Этого не отмечалось у мужчин с концентрацией ПСА $\geq 1,3$ нг/мл, что указывает на то, что для пациентов с меньшим объемом ПЖ лечение антимускариновыми препаратами может быть более эффективным [13].

Таблица 7. Исследование применения антимускариновых препаратов только среди пожилых мужчин с СНМП, главным образом с симптомами со стороны мочевого пузыря (в хронологическом порядке)

| Исследования | Длительность (нед) | Препарат (суточная доза) | Пациенты (n) | Частота мочеиспускания (%) | Ноктурия (%) | Частота позывов | I-PSS (%) | УД |
|---------------------------------|--------------------|---|--------------|--|-------------------------|--|-------------------------|----|
| Karlan и соавт. (2005) [8] | 25 | Толтеродин 1 x 4 мг/сут (при неэффективности альфа-блокаторов) | 43 | -35,7 ^a | -29,3 ^a | - | - | 2b |
| Roehrborn и соавт. (2006) [16] | 12 | Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут | 86 77 | -4 -12 | - - | -40 -71 ^b | - - | 1b |
| Karlan и соавт. (2006) [11] | 12 | Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут | 374 371 | -7,9 -10,8 ^b | -17,6 -18,8 | - | - | 1b |
| Karlan и соавт. (2006) [17] | 12 | Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут | 215 210 | -13,5 -16,5 | -23,9 -20,1 | -13 -85 ^b | -44,9 -54 | 1b |
| Dmochowski и соавт. (2007) [12] | 12 | Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут | 374 371 | -5,6 -8,7 ^b | -17,6 -18,8 | - - | - - | 1b |
| Höfner и соавт. (2007) [9] | 12 | Толтеродин 1 x 4 мг/сут Плацебо | 741 124 | -20 ^a -10,2 | -42,9 ^a - | -100 ^a -59,3 | -37,9 ^a - | 2b |
| Herschorn и соавт. (2009) [14] | 12 | Фезотеродин 1 x 4 мг/сут Фезотеродин 1 x 8 мг/сут | 111 109 | -13,2 ^b -15,6 ^b | - - | -84,5 ^b -100 ^{bc} | - - | 1b |

a – статистически значимо по сравнению с исходным значением ($p < 0,01$; индексировано, если оценивали);
b – статистически значимо по сравнению с плацебо ($p < 0,05$); *c* – статистически значимо по сравнению с фезотеродином 4 мг ($p < 0,05$)

3.3.4. Переносимость и безопасность

Антагонисты мускариновых рецепторов обычно хорошо переносятся, при этом отказ от участия в исследовании составляет приблизительно 3–10%, что незначительно отличалось от плацебо в большинстве испытаний. По сравнению с плацебо неблагоприятные побочные эффекты от лекарственных препаратов возникают чаще, например сухость во рту (до 16%), запор (до 4%), проблемы при мочеиспускании (до 2%), ринофарингит (до 3%), головокружение (до 5%).

Увеличение PVR у мужчин при отсутствии обструкции выходного отверстия мочевого пузыря минимально и не имеет значительной разницы при сравнении с плацебо (0–5 мл по сравнению с -3,6–0 мл). Все же применение фезотеродина в дозе 8 г показало более высокий PVR (+20,2 мл) по сравнению с плацебо (-0,6 мл) или фезотеродина в дозе 4 г (+9,6 мл) [14]. Частота задержки мочеиспускания у мужчин при отсутствии обструкции выходного отверстия мочевого пузыря была сопоставимой с плацебо в испытаниях с применением толтеродин (0–1,3% по сравнению с 0–1,4%). У 5,3% мужчин, получавших лечение фезотеродином в дозе 8 мг, возникли симптомы, предполагающие задержку мочеиспускания, частота которых была выше по сравнению с плацебо или фезотеродином в дозе 4 мг (по 0,8% в каждой группе); у мужчин > 66 лет эти симптомы возникли в течение первых двух недель лечения.

Антимускариновые препараты не рекомендуются мужчинам с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, из-за потенциальной способности к ослаблению мочевого пузыря, что может привести к повышению PVR или задержке мочи. Плацебо-контролируемое испытание по изучению безопасности препаратов среди мужчин со слабовыраженной или умеренной обструкцией выходного отдела мочевого пузыря (средний индекс обструкции мочевого пузыря (BOOI) в группе плацебо или толтеродин составил 43 и 49 см H₂O соответственно), длившееся 12 недель, продемонстрировало, что толтеродин значительно увеличил PVR (49 мл по сравнению с 16 мл), однако не был ассоциирован с увеличением числа случаев острой задержки мочи (3% в обеих группах испытания) [15]. Уродинамические эффекты толтеродин включают значительное увеличение максимальной емкости мочевого пузыря до первого сокращения детрузора, увеличение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря и снижение показателя сокращаемости мочевого пузыря (bladder contractility index). Максимальная скорость потока мочи не изменилась как в группе терапии толтеродин, так и в группе плацебо. Это единичное испытание показало, что непродолжительное лечение антимускариновыми препаратами при обструкции выходного отверстия мочевого пузыря у мужчин безопасно.

3.3.5. Практические вопросы

Хотя исследования среди пожилых мужчин с СНМП и клинически проявленной ГАМП, проводили только с толтеродин или фезотеродином, представляется вероятным, что сходные эффективность

и профиль нежелательных явлений будут свойственны также и другим антимускариновым препаратам. Длительных исследований эффективности антагонистов мускариновых рецепторов у мужчин, страдающих СНМП, до настоящего времени не проведено; поэтому такие препараты следует назначать с осторожностью, и при этом рекомендуется регулярно оценивать I-PSS и PVR.

3.3.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|--|----|----|
| Антагонисты мускариновых рецепторов могут быть назначены для лечения мужчинам с СНМП средней или сильной выраженности, у которых преобладают симптомы нарушения накопительной функции. | 1b | B |
| При лечении мужчин с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря рекомендуется соблюдать меры предосторожности. | 4 | C |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.3.7. Литература

1. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5–6):243–8 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
2. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, Takahashi S, Taketo MM. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579–84 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
3. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb;316(2):875–80 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
4. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW et al. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol* 2005 Nov;372(3):203–12 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
5. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol* 2006 Jan;175(1):353–7 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
6. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651–8 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
7. Michel MC, Schneider T, Krege S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002 Sep;168(3):1027–31 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
8. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273–5 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
9. Hofner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007 Dec;25(6):627–33 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
10. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. 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 Nov;102(9):1133–9 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
11. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006 Aug;68(2):328–32 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446>
12. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007 Apr;

- 51(4):1054–64 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
13. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
14. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2009 Nov. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
15. Abrams P, Kaplan S, 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 Mar;175(5):999–1004 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
16. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. *BJU Int* 2006 May;97(5):1003–6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
17. 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. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319–28 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

3.4. Растительные препараты – фитотерапия

3.4.1. Механизм действия

Фитотерапия заключается в терапевтическом применении экстрактов растений. Существуют противоречия относительно того, какие компоненты экстрактов уменьшают выраженность СНМП у мужчин. Считается, что самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, бета-ситостерол, жирные кислоты и пектины [1]. Исследования *in vitro* показали, что экстракты растений:

- обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным эффектами;
- уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ);
- подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, альфа-адренорецепторы, 5-альфа-редуктазу, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы;
- улучшают функцию детрузора;
- нейтрализуют свободные радикалы [1–3].

Однако большинство эффектов, обнаруженных при исследовании *in vitro*, не подтвердились в естественных условиях, и точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным.

3.4.2. Доступные препараты

Лекарственные препараты на основе растений изготавливают из корней, семян, цветочной пыльцы, коры или плодов одного растения (монопрепараты); также бывают экстракты двух или более растений в одном препарате (комбинированные препараты). Для приготовления растительных лекарственных препаратов используют обширное количество растений. Наиболее часто используют следующие растения:

- *Cucurbita pepo* (семена тыквы);
- *Hydroxys rooperi* (южно-африканское растение);
- *Pygeum africanum* (кора африканского сливового дерева);
- *Secale cereale* (ржаная пыльца);
- *Serenoa repens* (синоним *Sabal serrulata*; плоды американской карликовой пальмы, пальмы сереноа);
- *Urtica dioica* (корень крапивы двудомной).

Разные производители используют различные техники извлечения экстракта, поставляют на рынок разнообразные ингредиенты с отличающимися качественными и количественными характеристиками, либо сочетают 2 или более растительных компонента в одном препарате. Экстракты одного и того же растения, произведенные разными компаниями, не всегда имеют одинаковую биологическую или клиническую эффективность, так что нельзя надеяться на то, что эффективность одного и того же препарата, изготовленного разными производителями, окажется одинаковой. Еще сложнее то, что даже 2 разные партии препарата, сделанные одним производителем, могут содержать разные концентрации активных ингредиентов и приводить к разной биологической эффективности [5]. Таким образом, фармакокинетические свойства в разных растительных экстрактах могут значительно отличаться.

3.4.3. Эффективность

В силу вышеназванных причин каждая категория растительных экстрактов обсуждается отдельно (табл. 8).

По возможности упоминается фирменное название препарата, чтобы продемонстрировать вариативные различия между препаратами. Практически ни один фитотерапевтический препарат не был эффективен в отношении уменьшения размера ПЖ, и ни в одном исследовании не подтвердилось уменьшение обструкции выходящего отверстия мочевого пузыря или прогрессирования заболевания.

- **Cucurbita pepo.** Только в одном исследовании оценивали эффективность вытяжки из семян тыквы (Prosta Fink™ forte) у пациентов с ДГПЖ – СНМП [6]. Всего 476 пациентов рандомизированно распределяли в группах плацебо и Prosta Fink™ forte. После динамического наблюдения в течение 12 мес, I-PSS и частота дневного мочеиспускания значительно снизились в группе терапии препаратом из семян тыквы. Однако между группами не было статистически значимой разницы в параметрах урофлоуметрии (Q_{max}), PVR, объема ПЖ, концентрации ПСА, ноктурии или качества жизни.
- **Hyroxis rooperi.** Эти фитотермакологические экстракты содержат смесь фитостеролов, связанных с гликозидами, из которых β -ситостерол является самым важным компонентом (Харзол, Азупростат). Результаты четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 4–26 нед опубликованы в одном из Кокрановских отчетов [7]. Суточные дозы растительных экстрактов варьировали от 60 до 195 мг. В двух исследованиях оценивали симптомы [8, 9]; во всех исследованиях измеряли Q_{max} и PVR. В метаанализе подсчитывали взвешенную разницу между показателями I-PSS от -4,9 до +3,9 мл/с с точки зрения Q_{max} и -28,6 мл/с с точки зрения PVR в пользу β -ситостерола. Размер ПЖ во всех исследованиях не изменился. После Кокрановского отчета 2000 г. больше испытания не проводили.
- **Pygeum africanum.** В Кокрановском отчете, описывающем клинические результаты экстракта *Pygeum africanum* (монопрепараты или комбинированные препараты), суммированы результаты 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [10]. В большинстве из них использовали препарат из экстракта *Pygeum africanum* –Таденан. В метаанализе участвовали 1562 мужчины, но индивидуальные испытания были небольшими (от 30 до 122 дней). Основная часть исследований проходила в 1970–1980-х гг., и в них не использовали одобренных вопросников, например по процентным показателям I-PSS. Описано улучшение симптомов у мужчин, получавших лечение *Pygeum africanum* (относительный риск (ОР) составил 2,07) по сравнению с мужчинами в группе плацебо. Средняя взвешенная разница показателя Q_{max} составила +2,5 мл/с, а PVR составил -13,2 мл в пользу *Pygeum africanum*. Дополнительных исследований помимо Кокрановского отчета 2002 г. опубликовано не было.
- **Secale cereale.** Кокрановский отчет, описывающий клинические результаты по применению основного препарата из растения *Secale cereale* Цернилтон составлен по результатам испытания с участием 444 мужчин, поделенных на 2 группы, контролируемых плацебо, и 2-х сравнительных исследованиях (Таденан, Парапрост), длившихся 12–14 нед [11]. Мужчины, получавшие лечение Цернилтоном, в 2 раза чаще по сравнению с плацебо сообщали об эффективности терапии (ОР – 2,4). Однако не было значительной разницы между Цернилтоном™ и плацебо в отношении показателя Q_{max} , PVR или объема ПЖ. Дополнительных плацебо-контролируемых исследований монопрепарата *Secale cereale* помимо Кокрановского отчета 2000 г. опубликовано не было.
- **Sabal serrulata/Serenoa repens.** В недавно обновленном Кокрановском отчете были суммированы результаты 30 рандомизированных исследований с участием 5222 мужчин [12]. Экстракт растения *Serenoa repens* (в основном препараты Пермиксон™ и Простасерен™) сравнивали в форме моно- или комбинированных препаратов, либо с плацебо, экстрактами других растений (*Pygeum africanum*, *Urtica dioica*), ингибитором 5-альфа-редуктазы финастеридом или альфа-блокатором тамсулозином. Средняя продолжительность ДН в этих испытаниях составляла 4–60 нед. В Кокрановском отчете сказано, что результаты применения *Serenoa repens* не превосходили плацебо, терапию финастеридом или тамсулозином в отношении показателей I-PSS, Q_{max} , уменьшения размера ПЖ. Схожие уровни улучшения показателей I-PSS или Q_{max} в испытаниях финастеридом или тамсулозином можно объяснить эквивалентностью лечения [13]. При ноктурии *Serenoa repens* оказался значительно эффективнее по сравнению с плацебо (средневзвешенное значение -0,78).
- **Urtica dioica.** В двух исследованиях сравнивали эффективность монопрепарата *Urtica dioica* (экстракт корней крапивы двудомной) с плацебо [14, 15]. В одном исследовании длительностью 52 нед участвовали 246 мужчин с ДГПЖ – СНМП [14]; в группе фитотерапии значительно снизился только показатель I-PSS (Базотон-уно – *Vazoton*™ uno), в то время как показатель Q_{max} и PVR статистически различались в группах к концу испытания. Во втором испытании исследовали 620 пациентов с ДГПЖ – СНМП на протяжении 26 нед [15]; I-PSS, показатели Q_{max} и PVR значительно улучшились по сравнению с плацебо.
- **Комбинированные препараты.** Больше всего испытаний было проведено с сочетанием экстрактов растений *Sabal serrulata* и *Urtica dioica* (PRO 160/120, Простагут форте). Значительное улучшение показателя I-PSS в группе фитотерапии продемонстрировало 24-недельное плацебо-контролируемое

исследование (-2 балла по I-PSS [16]; снижение показателя Q_{\max} было сопоставимым в обеих группах). Дополнительное 24-недельное исследование без маскирования с прежними участниками, в котором пациентов лечили PRO 160/120, показало схожие улучшения по I-PSS на 48-й неделе в обеих группах (-7 баллов по I-PSS). Во втором испытании, в котором пациентов рандомизировали по группам терапии PRO 160/120 и финастеридом, показаны аналогичные результаты для показателей I-PSS и Q_{\max} в обеих группах [17].

Таблица 8. Исследования растительных экстрактов при лечении ДГПЖ – СНМП (выборка)

| Исследования | Длительность (нед) | Лечение (суточная доза) | Пациенты (n) | Изменения симптомов (%) | Изменение Q_{\max} (мл/с) | Изменение PVR (%) | УД |
|---------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----|
| Bach (2000) [6] | 52 | Плацебо Cucurbita pepo (Prosta Fink™ forte) | 243 233 | -5,5 -6,7 ^a | н.з. н.з. | н.з. н.з. | 1b |
| Berges и соавт. (1995) [8] | 24 | Плацебо <i>Hypoxis rooperi</i> (Харзол™) | 100 100 | -2,3 -7,4 ^a | +1,1 +5,2 ^a | -16,8 -35,4 ^a | 1b |
| Klippel и соавт. (1997) [9] | 26 | Плацебо <i>Hypoxis rooperi</i> (Азупростат™) | 89 88 | -2,8 -8,2 ^a | +4,3 +8,8 ^a | -4,1 -37,5 ^a | 1b |
| Wilt и соавт. (2000) [7] | 4–26 | Плацебо Hypoxis rooperi | 475 | -4,9 ^b | +3,9 ^b | -28,6 ^b | 1b |
| Wilt и соавт. (2002) [10] | 4–18 | Плацебо <i>Pygeum africanum</i> (β-ситостерол) | 1562 | ОР 2,07 ^b | +2,5 ^b | -13,2 ^b | 1b |
| Wilt и соавт. (2000) [11] | 12–24 | Плацебо <i>Secale cereale</i> (Цернилтон™) | 444 | ОР 2,4 ^b | -1,6 | -14,4 | 1b |
| Wilt и соавт. (2002) [18] | 4–48 | Плацебо <i>Serenoa repens</i> / <i>Sabal serrulata</i> | 3139 | -1,41 ^b | +1,86 ^b | -23 ^b | 1b |
| Vent и соавт. (2006) [19] | 52 | Плацебо <i>Serenoa repens</i> | 113 112 | -0,7 -0,7 | -0,01 +0,42 | -19 -14 | 1b |
| Saag и соавт. (1996) [20] | 26 | Финастерид <i>Serenoa repens</i> (Пермиксон™) | 545 553 | -6,2 -5,8 | +3,2 +2,7 | - - | 1b |
| Debruine и соавт. (2002) [21] | 52 | Тамсулозин <i>Serenoa repens</i> (Пермиксон) | 354 350 | -4,4 -4,4 | +1,9 +1,8 | - - | 1b |
| Schneider & Rubben (2004) [14] | 52 | Плацебо <i>Urtica dioica</i> (Базотон-уно™) | 122 124 | -4,7 -5,7 ^a | +2,9 +3,0 | -4 -5 | 1b |
| Safarinejad (2005) [15] | 26 | Плацебо <i>Urtica dioica</i> | 316 305 | -1,5 -8,0 ^a | +3,4 +8,2 ^a | 0 -37 | 1b |
| Lopatkin и соавт. (2005) [16] | 24 | <i>Sabal serrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Простагут™ форте) | 126 127 | -4 -6 ^b | +1,9 +1,8 | - - | 1b |
| Sokeland & Albrecht (1997) [17] | 48 | Финастерид <i>Sabal serrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Простагут™ форте) | 244 245 | -5,6 -4,8 | +2,8 +2,0 | -17,1 -10,2 | 1b |

УД – уровень доказательности; н.з. – незначительный; ОР – относительный риск; † – абсолютные значения; а – значительное снижение по сравнению с плацебо/сравнительной группой терапии ($p < 0,05$); b – в пользу растительного экстракта.

3.4.4. Переносимость и безопасность

Побочные эффекты фитотерапии обычно слабо выражены и по степени тяжести и частоте возникновения сопоставимы с плацебо. Отмеченные сильно выраженные побочные эффекты не были связаны с препаратами, применяемыми во время исследования. Наиболее частым побочным эффектом были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. У 0,5% пациентов при использовании препаратов с растением *Hypoxis rooperi* возникала эректильная дисфункция. Процент отказа от участия в исследовании оказался практически одинаковым как в группе плацебо, так и в группе фитотерапии.

3.4.5. Практические вопросы

Фитотерапевтические препараты – гетерогенная группа растительных экстрактов, применяемых для терапии ДГПЖ – СНМП. Фитотерапия остается проблематичной для применения из-за разницы в концентрации активных ингредиентов при производстве одного и того же фитотерапевтического препарата

разными производителями. Поэтому метаанализы экстрактов одного и того же растения не представляются оправданными, и их результаты следует интерпретировать с осторожностью.

3.4.6. Рекомендации

Рекомендации

Совет по «Клиническим рекомендациям» не способен представить специфичные рекомендации в отношении фитотерапии при СНМП у мужчин из-за неоднородности продукта и методологических сложностей, связанных с проведением метаанализов

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.4.7. Литература

1. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Current Opin Urol* 2008 Jan;18(1):16–20 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
2. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000 Jun;28(3):201–9 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>
3. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004 Nov;172 (5 Pt 1):1792–9 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
4. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195–200 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
5. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270–5 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
6. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kurbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000;40:437–43 (Level 1b).
7. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;(2):CD001043 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796740>
8. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *Beta-sitosterol study group. Lancet* 1995 Jun;345(8964):1529–32 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540705>
9. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997 Sep;80(3):427–32 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9313662>
10. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001044 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>
11. Wilt T, MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001042 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
12. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001423 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370565>
13. Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Issue 4:CD002081 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
14. Schneider T, Rubben H. Benesseltrockenextrakt (Bazoton®-uno) in der Langzeittherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie über 12 Monate. *Urologe A* 2004 Mar;43(3):302–6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15045190>
15. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5(4):1–11 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635963>
16. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schlafke S, Medvedev A, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N,

Engelmann U. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005 Jun;23(2):139–46 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928959>

17. Sokeland J, Albrecht J. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Stad. I bis II nach Alken). *Urologe A* 1997 Jul;36(4):327–33 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9340898>
18. Wilt T, Ishani A, MacDonald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002;(3):CD001423 (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626>
19. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006 Feb;354(6):557–66 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467543>
20. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, di Silverio F, Teillac P, da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996 Oct;29(4):231–40 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8876706>
21. Debruyne F, Koch G, Boyle P, da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002 May;41(5):497–506 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074791>

3.5. Десмопрессин – аналог вазопрессина

3.5.1. Механизм действия

Антидиуретический гормон аргинин-вазопрессин (AVP) играет ключевую роль в водном гомеостазе организма и контроле выработки мочи путем связывания с V2 рецептором в собирательных трубочках почек. AVP повышает реабсорбцию воды и осмолярность мочи, уменьшает выведение воды и общий объем мочи. AVP может применяться в терапии для изменения количества выводимой мочи, но при этом он обладает сосудосуживающим/гипертензивным эффектом, обусловленным влиянием рецептора V1, и у него очень короткий период полувыведения, что делает этот гормон неподходящим для лечения nocturny/ночной полиурии.

3.5.2. Доступные препараты

Десмопрессина ацетат (десмопрессин) – это синтетический аналог AVP, имеющий высокое структурное сходство с V2 рецептором и обладающий антидиуретическими свойствами. Это единственный зарегистрированный препарат для антидиуретической терапии (табл. 9). В противоположность AVP десмопрессин не имеет релевантного сходства с рецептором V1 и гипертензивных эффектов. Десмопрессин применяют в виде внутривенного раствора, назального спрея, таблеток. Десмопрессин, принимаемый назально или орально, быстро всасывается и впоследствии 55% препарата выводится почками без изменения [1]. Десмопрессин используют в течение последних 30 лет при лечении несахарного диабета или первичного ночного НМ. Совсем недавно препарат был одобрен в большинстве стран Европы для лечения nocturny, вызванной полиурией, у взрослых мужчин и женщин. При приеме перед сном он уменьшает выделение мочи в ночное время, благодаря чему позыв к мочеиспусканию откладывается, а количество ночных мочеиспусканий снижается [2, 3]. Клиническая эффективность в отношении уменьшения объема мочи и повышения осмолярности мочи длится примерно в течение 8–12 ч [2].

Таблица 9. Антидиуретики, лицензированные в странах Европы для лечения nocturny, возникшей на фоне ночной полиурии; ключевые фармакокинетические свойства и стандартные дозы

| Препарат | t_{max} (ч) | $t_{1/2}$ (ч) | Рекомендуемая суточная доза |
|--------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| Десмопрессин | 1–2 | 3 | 1 × 0,1–0,4 мг, перорально перед сном |

t_{max} – время до максимальной концентрации плазмы; $t_{1/2}$ – период полувыведения.

3.5.3. Эффективность

В большинстве клинических испытаний применяли десмопрессин в форме перорального препарата. В исследовании по определению дозы выявлено, что ночной объем мочи/ночной диурез наиболее снижается при пероральном приеме 0,2 мг десмопрессина, по сравнению с 0,1 мг; однако это исследование также показало, что принятый перед сном препарат в дозе 0,4 мг, не оказался эффективнее в отношении

ночного диуреза, чем в дозе 0,2 мг [4]. В пилотных клинических исследованиях дозу препарата титрировали от 0,1 до 0,4 мг в зависимости от индивидуального восприятия пациента. Десмопрессин значительно снижал диурез приблизительно на 0,6–0,8 мл в мин (-40%), уменьшал количество ночных мочеиспусканий приблизительно на 0,8–1,3 (-40%) (на 2 балла меньше в длительном испытании без маскирования), причем время до последующего ночного мочеиспускания увеличивалось примерно на 1,6 ч (на 2–3 балла меньше в длительном испытании без маскирования) (табл. 10). Кроме того, десмопрессин значительно уменьшал объем ночной мочи, а также ночных мочеиспусканий в процентном отношении [5, 8].

Клиническая эффективность десмопрессина наиболее проявлялась у пациентов с сильно выраженной полиурией и нормальной исходной емкостью мочевого пузыря. На протяжении лечения суточный диурез не изменялся [6]. Клиническая эффективность оставалась стабильной на протяжении 10–12 мес динамического наблюдения и по завершении испытания возвращалась к исходной [12]. Повысилась доля пациентов, ощущавших себя отдохнувшими после сна благодаря применению десмопрессина (вероятность 2,71) [11].

Таблица 10. Клинические исследования десмопрессина при ночной полиурии у взрослых мужчин

| Исследования | Длительность (нед) | Препарат (суточная доза перорально, если не показано иначе) | Пациенты (n) | Изменения в объеме ночной мочи (мл/мин) | Изменения в количестве ночных мочеиспусканий (n) | Время до первого мочеиспускания | УД |
|--------------------------------------|--------------------|---|-------------------|---|---|---------------------------------|----|
| Asplund и соавт. (1998) [4] | 3 | 1 x 0,1 мг 1 x 0,2 мг 2 x 0,2 мг | 23* 23* 23* | -0,5 (-31%) -0,7 (-44%) -0,6 (-38%) | - - - | - - - | 2b |
| Cannon и соавт. (1999) [5] | 6 | Плацебо 1 x 20 мкг интраназально 1 x 40 мкг интраназально | 20 20 20 | - - - | +0,1 (+3%) -0,3 (-10%) -0,7 (-23%) ^a | - - - | 1b |
| Asplund и соавт. (1999) [6] | 2 | Плацебо 1 x 0,1–0,4 мг | 17* 17* | -0,2 (-11%) -0,8 (-44%) ^a | -0,2 (-11%) -0,8 (-42%) ^a | +0,2 +1,6 | 1b |
| Chancellor и соавт. (1999) [7] | 12 | 1 x 20–40 мкг интраназально | 12 | - | -1,8 (-50%) | - | 2b |
| Mattiasson и соавт. (2002) [8] | 3 | Плацебо 1 x 0,1–0,4 мг | 65 86 | -0,2 (-6%) -0,6 (-36%) ^a | -0,5 (-12%) -1,3 (-43%) ^a | +0,4 +1,8 ^a | 1b |
| Kuo 2002 [9] | 4 | 1 x 0,1 мг | 30* | - | -2,72 (-48,5) | - | 2b |
| Rembratt и соавт. (2003) [10] | 0,5 | 1 x 0,2 мг | 72* | -0,5 | -1,0 | +1,9 | 2b |
| van Kerrebroeck и соавт. (2007) [11] | 3 | Плацебо 1 x 0,1–0,4 мг | 66 61 | - | -0,4 (-15%) -1,25 (-39%) ^a | +0,55 +1,66 ^a | 1b |
| Lose и соавт. (2004) [12] ‡ | 52 | 1 x 0,1–0,4 мг | 132 | - | -2 | +2,3 | 2b |

*В исследовании принимали участие в основном мужчины; ‡ – данные только мужчин; a – значительно по сравнению с плацебо.

3.5.4. Переносимость

Общее количество неблагоприятных явлений, связанных с десмопрессином, превышало плацебо, но обычно они проявлялись слабо. Наиболее частыми побочными эффектами во время краткосрочных (до 3 нед) и длительных исследований (12 мес) были головная боль, тошнота, диарея, боль в области живота, головокружение, сухость во рту, гипонатриемия. Эти явления были сопоставимы с установленным профилем безопасности десмопрессина при лечении полиурии по причине других состояний. В длительном испытании описаны развитие периферального отека (2%) и повышение артериального давления [12].

Гипонатриемия (содержание натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л) была отмечено в основном у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, причем у мужчин она отмечалась реже, чем у женщин того же возраста [3]. Гипонатриемия всех уровней, необязательно клинически проявленная, отмечается примерно у 5% [13]–7,6% [14] пациентов сразу после начала лечения. Риск развития гипонатриемии значительно увеличивается с возрастом (вероятность 1,16 на 1 дополнительный год), снижением концентрации уровня натрия в сыворотке крови (вероятность 0,76) и повышением исходного суточного объема мочи на килограмм веса (вероятность 1,09) [13]. Шанс развития гипонатриемии у пациентов < 65 лет оказался

меньше на 1%, в то время как риск у пожилых пациентов повышается на 8% при нормальной исходной концентрации натрия и до 75% – при низкой исходной концентрации натрия [13].

Поэтому лечение мужчин в возрасте > 65 лет не следует начинать, не измерив уровень концентрации натрия в сыворотке крови. Перед началом лечения или изменения дозировки лекарств у пожилых мужчин с нормальными показателями натрия в сыворотке крови необходимо измерить уровень натрия на 3-й и 7-й дни лечения, а также спустя месяц. Если концентрация натрия остается нормальной, и не планируется изменения дозировок, то впоследствии уровень натрия необходимо измерять каждые 3–6 мес [15]. Кроме того, пациентов необходимо информировать о продромальных симптомах гипонатриемии, например, головная боль, тошнота или бессонница.

3.5.5. Практические вопросы

Десмопрессин необходимо принимать 1 раз в сутки перед сном. Так как оптимальная доза для разных пациентов различается, лечение десмопрессином необходимо начинать с низкой дозы (0,1 мг/сутки) и можно постепенно повышать каждую неделю до достижения максимальной эффективности. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 0,4 мг/сутки. Следует исключить прием жидкости минимум за 1 ч до применения десмопрессина и на 8 часов после него. Мужчинам в возрасте ≥ 65 лет не следует принимать десмопрессин, если уровень натрия в сыворотке крови ниже нормального. У остальных мужчин в возрасте > 65 лет уровень натрия в сыворотке крови необходимо измерять на 3-й и 7-й дни, а также спустя месяц, и если уровень натрия в сыворотке крови остается нормальным, то каждые последующие 3–6 мес.

3.5.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|---|----|----|
| Десмопрессин можно использовать для лечения noctурии, вызванной полиурией | 1b | A |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.5.7. Литература

- Fjellestad-Paulsen A, Hoglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. Clin Endocrinol 1993 Feb;38(2):177–82 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435898>
- Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55–70 years. Eur J Clin Pharmacol 2004 Aug; 60(6):397–402 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197520>
- Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. BJU Int 2005 Apr;95(6):804–9 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794787>
- Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. Br J Urol 1998 Nov;82(5):642–6 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839577>
- Cannon A, Carter PG, McConnell AA, Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. BJU Int 1999;84:20–4 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744454>
- Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. BJU Int 1999 Apr;83:591–5 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233563>
- Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, Watanabe T, Tai HL, Kumon H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. Tech Urol 1999 Dec;5(4):191–4 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591256>
- Mattiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. BJU Int 2002 Jun;89(9) 855–62 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010228>
- Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. Urology 2002 Apr;59:485–9 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927295>

10. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003 May;91(7):642–6 (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699476>
11. Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thuroff J, Rijs A, Norgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):221–9 (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280773>
12. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1021–5 (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311028>
13. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25(2):105–9 (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304673>
14. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):302–5 (Level 1a). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227644>
15. Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon DG. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):200–3 (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499799>

3.6. Комбинированная терапия

3.6.1. Альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы

3.6.1.1. Механизм действия

Комбинированная терапия альфа-блокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы предназначена для объединения различных воздействий этих классов препаратов, что позволяет обеспечить синергическое действие в отношении купирования симптомов и профилактики прогрессирования заболевания.

3.6.1.2. Доступные препараты

Комбинированная терапия состоит из альфа-блокатора (алфузозина, доксазозина, тамсулозина; их фармакокинетические свойства описаны в разд. 3.1.2.) в сочетании с ингибитором 5-альфа-редуктазы (дута-стеридом или финастеридом; их фармакокинетические свойства описаны в разд. 3.2.2.). Альфа-блокаторы начинают оказывать клиническое действие в течение нескольких часов или дней, а ингибиторам 5-альфа-редуктазы для развития значимой клинической эффективности требуется несколько месяцев. Из всех возможных сочетаний препаратов до настоящего времени в клинических исследованиях проверены финастерид вместе с алфузозином, доксасозином или теразозином и дутастеридом, вместе с тамсулозином. Оба компонента показали лучшие результаты среди препаратов этого класса в отношении эффективности и побочных явлений. Различий фармакокинетических или фармакодинамических характеристик комбинированного применения обоих препаратов по сравнению с единичным препаратом не описано.

3.6.1.3. Эффективность

В ряде исследований оценивали эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы или плацебо (табл. 11). В начальных исследованиях с периодами ДН от 6 до 12 мес в качестве основной конечной точки оценивали изменение клинических проявлений (I-PSS) [1–3]. Во всех этих исследованиях показано, что альфа-блокаторы оказались в отношении купирования симптомов эффективней финастерида, в то время как комбинированная терапия по сравнению с терапией альфа-блокаторами преимуществ не имела. Данные, полученные через 1 год после проведения исследования по лекарственной терапии клинических проявлений поражения ПЖ МТОПС (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), опубликованные, но не проанализированные до этого момента времени, показали сходные результаты [4].

Впоследствии были сообщены результаты анализа данных исследования МТОПС через 4 года, а также данных исследования комбинированной терапии аводартом и тамсулозином CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) через 2 и 4 года [4–6]. В последнем исследовании участвовали только мужчины с более крупными размерами ПЖ и более высокими концентрациями ПСА в сыворотке, поэтому, вероятно, относящиеся к группе наибольшего риска прогрессирования заболевания. В отличие от ранее проведенных исследований с ДН в течение только 6–12 мес, данные длительного наблюдения показали, что комбинированная терапия более эффективна, чем любой из вариантов монотерапии, в отношении купирования клинических проявлений и улучшения Q_{max} , и более эффективна, чем терапия альфа-блокаторами, в отношении снижения риска развития острой задержки мочи и необходимости в проведении хирургического лечения [4–6]. В исследовании CombAT показано, что комбинированная терапия эффективней любого вида монотерапии в отношении улучшения клинических проявлений и Q_{max} , начиная с 9-го месяца, и более эффективна, чем альфа-блокатор, в отношении снижения риска развития

острой задержки мочи и потребности в проведении хирургического вмешательства после 8-го месяца [6]. Оказалось, что различия результатов между исследованиями CombAT и MTOPS вызваны различиями критериев включения и исключения, а не типов альфа-блокаторов или ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Монотерапия дутастеридом или финастеридом приводила к снижению объема ПЖ столь же эффективно, как и комбинированная терапия (на 20–27%).

В трех исследованиях изучали возможность прекращения применения альфа-блокаторов [7–9]. В одном исследовании оценивали комбинацию тамсулозина с дутастеридом и последствия прекращения использования тамсулозина спустя 6 мес [7]. После прекращения применения альфа-блокаторов почти 75% пациентов сообщили о том, что усиления клинических проявлений не произошло. Однако пациентам с сильно выраженными симптомами (исходный I-PSS \geq 20) может помочь более длительная комбинированная терапия. В одном из последних исследований оценивали выраженность симптомов после монотерапии финастеридом на 3-м и 9-м месяцах после прекращения 9-месячной комбинированной терапии (финастерид + альфа-блокатор) [8]. После проведения комбинированной терапии улучшение при СНМП длилось в течение 3 (разница I-PSS составила 1,24) и 9 мес (разница I-PSS составила -0,44). В ретроспективном исследовании вероятность прекращения применения альфа-блокаторов по инициативе пациента оценивали в течение 12 мес среди мужчин в возрасте $>$ 65 лет, получавших лечение альфа-блокаторами в сочетании с дутастеридом или финастеридом [9]. Прекратили терапию альфа-блокаторами раньше пациентов, принимавших финастерид в любой момент времени, 64% пациентов, принимавших дутастерид. На 12-м месяце 62% пациентов получали лечение одним дутастеридом, в то время как одним финастеридом лечили 43,7% мужчин.

Выявлено, что комбинированная терапия оказалась эффективнее монотерапии в обоих исследованиях – MTOPS и CombAT в отношении профилактики прогрессирования клинических проявлений, что определялось по увеличению I-PSS по меньшей мере на 4 балла, мочевой инфекции, НМ или повышению уровня креатинина в сыворотке более 50% по сравнению с исходными показателями. Для комбинированной терапии в исследовании MTOPS, по сравнению с исследованием CombAT, выявлены следующие величины снижения показателей:

- общий риск прогрессирования заболевания составил 66% против 44%;
- прогрессирование клинических проявлений выявлено в 64% случаев против 41%;
- острая задержка мочеиспускания выявлена в 81% случаев против 68%;
- НМ выявлено в 65% случаев против 26%;
- операции по поводу ДГПЖ провели в 67% случаев против 71%.

Показано, что при монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы снижается риск острой задержки мочеиспускания и хирургического лечения ПЖ, так же эффективно, как и при комбинированной терапии (различия незначительны), хотя профилактические эффекты оказались более выраженными при комбинированной терапии [4, 6]. Результаты исследования MTOPS показали, что монотерапия альфа-блокаторами также может снизить риск прогрессирования клинических проявлений.

Таблица 11. Рандомизированные исследования с применением альфа-блокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и сочетания обоих препаратов при СНМП и доброкачественном увеличении ПЖ, обусловленных ДГПЖ (в [5] и [6] указаны различные периоды времени одного и того же исследования)

| Исследование | Длительность (нед) | Препарат (суточная доза) | Пациенты (n) | Изменения симптомов (% I-PSS) | Изменение Q_{max} (мл/с) | Изменение объема ПЖ (%) | УД |
|-------------------------------|--------------------|---|--------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----|
| Lerog и соавт. (1996) [1] | 52 | Плацебо | 305 | -16,5 ^a | +1,4 ^{bd} | +1,3 | 1b |
| | | Теразозин 1 x 10 мг | 305 | -37,7 ^{abd} | +2,7 ^{bd} | +1,3 | |
| | | Финастерид 1x 5 мг | 310 | -19,8 ^a | +1,6 | -16,9 ^{bc} | |
| | | Теразозин 1 x 10 мг + Финастерид 1 x 5 мг | 309 | -39 ^{abd} | +3,2 ^{bd} | -18,8 ^{bc} | |
| Debruigne и соавт. (1998) [2] | 26 | Алфузозин 2 x 5 мг | 358 | -41,2 ^d | +1,8 | -0,5 | 1b |
| | | Финастерид 1 x 5 мг | 344 | -33,5 | +1,8 | -10,5 ^e | |
| | | Алфузозин 2 x 5 мг + Финастерид 1 x 5 мг | 349 | -39,1 ^d | +2,3 | -11,9 ^e | |
| | | | | | | | |
| Kirby и соавт. (2003) [3] | 52 | Плацебо | 253 | -33,1 | +1,4 | - | 1b |
| | | Доксазозин 1 x 1–8 мг | 250 | -49,1 ^{bd} | +3,6 ^{bd} | - | |
| | | Доксазозин 1 x 1–8 мг | 239 | -38,6 | +1,8 | - | |
| | | Доксазозин 1 x 1–8 мг + Финастерид 1 x 5 мг | 265 | -49,7 ^{bd} | +3,8 ^d | - | |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|-----|--|------|--------------------------|-------------------------|----------------------|----|
| McConnell и соавт. (2003) [4] | 234 | Плацебо | 737 | -23,8 ^a | +1,4 ^a | +24 ^a | 1b |
| | | Доксазозин 1 x 1-8 мг | 756 | -35,3 ^{a,b,d} | +2,5 ^{a,b} | +24 ^a | |
| | | Доксазозин 1 x 1-8 мг | 768 | -28,4 ^{a,b} | +2,2 ^{a,b} | -19 ^{a,b,c} | |
| | | Доксазозин 1 x 1-8 мг + Финастерид 1 x 5 мг | 786 | -41,7 ^{a,b,c,d} | +3,7 ^{a,b,c,d} | -19 ^{a,b,c} | |
| Roehrborn и соавт. (2008) [5] | 104 | Тамсулозин 1 x 0,4 мг | 1611 | -27,4 | +0,9 | 0 | 1b |
| | | Дутастерид 1 x 0,5 мг | 1623 | -30,5 | +1,9 | -28 ^c | |
| | | Тамсулозин 1 x 0,4 мг + Дутастерид 1 x 0,5 мг | 1610 | -39,2 ^{c,d} | +2,4 ^{c,d} | -26,9 ^c | |
| Roehrborn и соавт. (2009) [6] | 208 | Тамсулозин 1 x 0,4 мг | 1611 | -23,2 | +0,7 | +4,6 | 1b |
| | | Дутастерид 1 x 0,5 мг | 1623 | -32,3 | +2,0 | -28 ^c | |
| | | Тамсулозин 1 x 0,4 мг + Дутастерид 1 x 0,5 мг | 1610 | -38 ^{c,d} | +2,4 ^c | -27,3 ^c | |

УД – уровень доказательности; *a* – значительно по сравнению с исходной (индексировано, если оценивали); *b* – значительно по сравнению с плацебо; *c* – значительно по сравнению с монотерапией альфа-блокаторами; *d* – значительно по сравнению с монотерапией ингибитором 5-альфа-редуктазы.

3.6.1.4. Переносимость и безопасность

В исследованиях CombAT и MTOPS неблагоприятные побочные эффекты лекарственных препаратов во время комбинированного лечения отмечались гораздо чаще, чем во время монотерапии. Неблагоприятные эффекты, появлявшиеся во время комбинированной терапии были типичными для альфа-блокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Частота неблагоприятных явлений была значительно выше при комбинированной терапии [4].

3.6.1.5. Практические вопросы

По сравнению с монотерапией альфа-блокаторами или ингибиторами 5-альфа-редуктазы, комбинированная терапия более эффективно снижает симптоматику при СНМП, повышает показатель Q_{max} и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов. Поэтому ее следует, прежде всего, назначать мужчинам с умеренно или сильно выраженными СНМП и риском прогрессирования заболевания (увеличенный объем ПЖ, повышенная концентрация ПСА, пожилой возраст, и т. д.). Комбинированную терапию следует применять только при длительном лечении (более 12 мес), что следует обсудить с пациентом до начала лечения.

У мужчин с умеренно выраженными СНМП можно рассмотреть прекращение терапии альфа-блокаторами спустя 6 мес.

3.6.1.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|--|----|----|
| Комбинированное лечение альфа-блокаторами вместе с ингибиторами 5-альфа-редуктазы следует назначать мужчинам с умеренными и сильно выраженными СНМП, увеличенной ПЖ, сниженным показателем Q_{max} (у мужчин заболевание, как правило, прогрессирует). Комбинированное лечение не рекомендуется назначать при краткосрочном лечении (< года) | 1b | A |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.6.1.7. Литература

- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996 Aug;335(8):533-9 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1998 Sep;34(3):169-75 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
- Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology 2003; 61(1):119-26 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT,

Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387–98 (Level 1b).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>

5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008;179(2):616–21 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123–31 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
7. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):461–6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
8. Nickel JC, Barkin J, Koch C, Dupont C, Elhilali M. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb;2(1):16–21 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>
9. Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT, Shah MB, Davis EA. Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care* 2008 May;14(5 Suppl 2):160–6 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>

3.6.2. Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов

3.6.2.1. Механизм действия

Комбинированная терапия альфа-блокатором в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов направлена на блокирование альфа-адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов (M2 и M3) в НМП, при этом используется действие обоих классов препаратов для достижения синергического эффекта.

3.6.2.2. Доступные препараты

Для комбинированной терапии используют альфа-блокатор (алфузозин, доксазозин, тамсулозин или теразозин; их фармакокинетические свойства описаны в разд. 3.1.2.) в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов (дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин или троспия хлорид; их фармакокинетические свойства описаны в разд. 3.3.2.) Однако пока только сочетание альфа-блокаторов доксазозина, тамсулозина, теразозина и антагониста мускариновых рецепторов оксибутина, пропиверина, солифенацина или толтеродина были испытаны в клинических исследованиях. До настоящего времени оба класса препаратов доступны для приема в таблетках по отдельности, поскольку лекарственных форм сочетания этих препаратов еще не выпущено. Различий фармакокинетических или фармакодинамических характеристик комбинированного применения обоих препаратов по сравнению с монотерапией этими препаратами не описано.

3.6.2.3. Эффективность

Опубликовано не менее 9 результатов исследований эффективности комбинированного лечения альфа-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у взрослых мужчин с СНМП [1–8]. Было опубликовано одно дополнительное исследование применения альфа-блокатора нафтопидила (не зарегистрированного в большинстве стран Европы) при наличии и отсутствии в нем антихолинергических веществ [9]. Только в одном из этих испытаний была группа плацебо (уровень 1b), причем в нем исследовали сочетание препаратов в сравнении с альфа-блокаторами и с антагонистами мускариновых рецепторов [4]; во всех остальных испытаниях сравнивали эффективность комбинированной терапии с эффективностью только одного альфа-блокатора (уровень доказательности 2b, табл. 12).

Самое длительное исследование продолжалось 25 нед, средняя продолжительность исследования составила всего 4–12 нед.

Сочетание препаратов в основном было более эффективно в отношении снижения частоты мочеиспускания, noctурии или I-PSS в сравнении с альфа-блокаторами или только плацебо. Кроме того,

при комбинированной терапии значительно снизилась частота императивного НМ и частота императивных позывов к мочеиспусканию, а также значительно повысилось качество жизни [4].

Общие симптомы улучшения в группе комбинированной терапии были значительно выше по сравнению с плацебо, независимо от уровня концентрации ПСА в сыворотке крови, тогда как только толтеродин значительно улучшил симптомы в основном у мужчин с уровнем ПСА в сыворотке крови < 1,3 нг/мл [10]. В 3 исследованиях анализировали эффективность комбинированной терапии при устойчивых СНМП во время терапии альфа-блокаторами путем добавления антагонистов мускариновых рецепторов к существующей терапии альфа-блокаторами (тактика добавления) [6–8]. Эти испытания продемонстрировали, что устойчивые СНМП можно значительно уменьшить при дополнительном использовании антагониста мускариновых рецепторов (толтеродина), особенно если выявлена гиперактивность детрузора (табл. 12). По результатам, сообщенным пациентами, в группе комбинированного лечения значительно повысилось качество жизни, эффект от лечения, восприятие пациентом клинического состояния мочевого пузыря и снизились жалобы на некоторые симптомы.

Таблица 12. Эффективность антагонистов мускариновых рецепторов в сочетании с альфа-блокаторами

| Исследования | Длительность (нед) | Препарат | Пациенты (n) | Частота мочеиспускания (%) | Ноктурия (%) | I-PSS (%) | УД |
|--------------------------------|--------------------|---|--------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|----|
| Saito и соавт. (1999) [1] | 4 | Тамсулозин 1 x 0,2 мг/сут | 59 | -29,6 | -22,5 | - | 1b |
| | | Тамсулозин 1 x 0,2 мг/сут + пропиверин 1 x 20 мг/сут | 75 | -44,7 | -44,4 ^a | - | |
| Lee и соавт. (2005) [3] | 8 | Доксазозин 1 x 4 мг/сут Доксазозин 1 x 4 мг/сут + пропиверин 1 x 20 мг/сут | 67 131 | -11,8 -27,5 ^a | -37,5 -46,7 | -54,9 -50,7 | 1b |
| Kaplan и соавт. (2006) [4] | 8 | Плацебо | 215 | -13,5 | -23,9 | -44,9 | 1b |
| | | Толтеродин 1 x 4 мг/сут | 210 | -16,5 | -20,1 | -54 | |
| | | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут | 209 | -16,9 | -40,3 | -64,9 ^b | |
| | | Толтеродин 1 x 4 мг/сут + тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут | 217 | -27,1 ^b | -39,9 ^b | -66,4 ^b | |
| MacDiarmid и соавт. (2008) [5] | 12 | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + плацебо | 209 | - | - | -34,9 | 1b |
| | | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + оксibuтинин 1 x 10 мг/сут | 209 | - | - | -51,9 ^b | |
| Kaplan и соавт. (2005) [7] ‡ | 25 | Толтеродин 1 x 4 мг/сут | 43 | -35,7 ^a | -29,3 ^a | -35,3 | 2b |
| Yang и соавт. (2007) [8] ‡ | 6 | Толтеродин 2 x 2 мг/сут | 33 | - | - | -35,7 ^a | 2b |
| Kaplan и соавт. (2009) [11] ‡ | 12 | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + плацебо | 195 | -6,2 ^a | - | -29 | 1b |
| | | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + солифенацин 5 мг/сут | 202 | -9,1 ^a | - | -31,8 | |

‡ – устойчивые СНМП во время лечения альфа-блокаторами (при тактике дополнения); ^a – статистически значимо по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$, индексировано, если оценивали); ^b – статистически значимо по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

3.6.2.4. Переносимость и безопасность

При комбинированной терапии альфа-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов возникают неблагоприятные побочные явления, вызванные и тем, и другим классом препаратов. Наиболее частым побочным эффектом оказалась ксеростомия. Частота некоторых побочных эффектов (например, ксеростомии, нарушения эякуляции) возрастает, но нельзя считать их единственной причиной добавление другого препарата.

В большинстве испытаний PVR увеличивался. Хотя среднее его увеличение было низким (от +6 до +24 мл), у некоторых мужчин показатели PVR оказались выше, при этом даже отмечалась задержка мочи. Остается неясным, в каких случаях мужчины подвергаются риску развития PVR или задержки мочи при комбинированном лечении.

3.6.2.5. Практические вопросы

Сочетание препаратов, вероятно, отвечает за увеличенную эффективность и качество жизни пациентов, получавших лечение альфа-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов. Чтобы оценить степень задержки мочи, рекомендуется в ходе комбинированного лечения измерять PVR.

3.6.2.6. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|---|----|----|
| Комбинированное лечение альфа-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов можно назначать пациентам с умеренно и сильно выраженными СНМП, если монотерапия другими препаратами неэффективна | 1b | В |
| Комбинированное лечение мужчинам необходимо назначать с осторожностью при подозрении на обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря | 2b | В |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.6.2.7. Литература

- Saito H, Yamada T, Oshima H et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999;12:525–36 (Level 1b).
- 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 detrusor. *BJU Int* 2004 Oct;94(6):817–20 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>
- Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HJ, Lee T, Park WH. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334–8 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>
- 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. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319–28 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
- MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW. 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 Sep;83(9):1002–10 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>
- Athanasopoulou A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2253–6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273–5 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
- Yang Y, Zhao SF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H, Zhang X. 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* 2007 Mar;120(5):370–4 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
- Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, Honda S, Sugiyama Y, Saitoh T, Noto K. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006 Oct;13(10):1280–5 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
- Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2825–3 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435>

3.7. Новые направления терапии

3.7.1. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (с альфа-блокаторами или без них)

3.7.2. Механизм действия

Нитроксид (NO) представляет важный не-адренергический нехолинергический нейротрансмиттер в теле человека и включен в передачу сигнала в мочеполовом тракте человека. NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина синтазой оксида азота (NOS), которая классифицируется в зависимости от ткани, в которой выявлена: нейронной (nNOS), эндотелиальной (eNOS), и иммунных клетках (индуцибельной NOS, (iNOS)). Синтезированный NO распространяется по клеткам и стимулирует синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), регулируемый гуанилилциклазой. Протеин киназу, ионные каналы и цГМФ-ФДЭ может активировать цГМФ, что приводит к расслаблению клеток гладкой мускулатуры через снижение концентрации ионов кальция в цитоплазме клетки и снижение чувствительности контрактильных белков [1]. Эффективность цГМФ приостанавливается изоэнзимами ФДЭ, катализирующими гидролиз цГМФ до неактивной формы. Ингибиторы ФДЭ могут повысить концентрацию и продлить активность внутриклеточного цГМФ, снижая таким образом тонус гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и уретры. До настоящего времени выявлено 11 типов ФДЭ, из которых у человека ФДЭ 4-го и 5-го типов преобладают в переходной зоне ПЖ, а также в мочевом пузыре и уретре [2, 3]. Оксид азота тоже может участвовать в мочеиспускании подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, ПЖ, мочевом пузыре [4].

3.7.3. Доступные препараты

В странах Европы лицензированы 3 селективных пероральных ингибитора ФДЭ-5 (силденафила цитрат (силденафил), тадалафил и варденафила хлорид (варденафил)) для лечения эректильной дисфункции или повышенного давления в легочной артерии (силденафил и тадалафил), но эти препараты еще официально не зарегистрированы для лечения СНМП у мужчин (табл. 13). Доступные ингибиторы ФДЭ-5 различаются в основном по фармакокинетическим профилям [5]. Все ингибиторы ФДЭ-5 быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови, метаболизируются в основном в печени и выводятся главным образом с калом. Однако периоды их полувыведения значительно различаются. Ингибиторы ФДЭ-5 принимают по необходимости при эректильной дисфункции, однако тадалафил также зарегистрирован для ежедневного применения в низких дозах (5 мг), а не только для использования по необходимости.

Таблица 13. Ингибиторы ФДЭ-5, лицензированные в Европе для лечения эректильной дисфункции; основные фармакокинетические свойства и дозы, применяемые в клинических исследованиях

| Препарат | t_{max} (ч) | $t_{1/2}$ (ч) | Рекомендуемая суточная доза |
|------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Силденафил | 1* (0,5–2) | 3–5 | 1 x 25–100 мг |
| Тадалафил | 2 (0,5–12) | 17,5 | 1 x 2,5–20 мг |
| Варденафил | 1*(0,5–2) | 4–5 | 2 x 10 мг |

t_{max} – время до максимальной концентрации плазмы; $t_{1/2}$ – период полувыведения; * время зависит от всасывания пищи (например, более медленное всасывание и увеличение t_{max} примерно на 1 ч после жирной пищи).

3.7.4. Эффективность

При ретроспективном анализе данных по пациентам, страдавшим эректильной дисфункцией и исходно получавшим лечение силденафилом, выявлено, что ингибитор ФДЭ-5 обеспечивал статистически значимое снижение выраженности сопутствующих СНМП и повышение качества жизни, связанного с клиническими проявлениями поражения мочевого пузыря, определяемого по вопроснику I-PSS [6, 7]; улучшение симптоматики в случаях СНМП не зависело от улучшения эректильной функции.

В последние годы опубликованы результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности всех 3 существующих ингибиторов ФДЭ-5, в которых изучали изменение выраженности клинических проявлений I-PSS, Q_{max} , PVR. Самое длительное исследование продолжалось 12 нед. Эти исследования продемонстрировали, что все ингибиторы ФДЭ-5 значительно и устойчиво снижали I-PSS примерно на 17–35 % (табл. 2). Симптомы нарушения накопительной функции мочевого пузыря и нарушения мочеиспускания снизились одинаково во время лечения ингибиторами ФДЭ-5. PVR не изменился в большинстве испытаний. Показатель Q_{max} при свободной урофлоуметрии повышался в зависимости от изменения дозы (тадалафил [16]), но значительно не отличался от плацебо (силденафил, тадалафил и варденафил). В отличие от доказательной медицины (уровень доказательности 1b для исследований представлен в табл. 14), в 2 одноцентровых испытаниях урофлоуметрии в

результате перорального приема 50 или 100 г силденафила зафиксировано улучшение показателей Q_{\max} и Q_{ave} почти у 76% мужчин (средняя Q_{\max} увеличилась на 3,7–4,3 мл/с или на 24–38%) [17, 18]. В результате применения ингибиторов ФДЭ-5 значительно улучшилось качество жизни по сравнению с группой плацебо.

В 3 исследованиях сравнивали эффективность ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) в сочетании с альфа-блокаторами или без них (алфузозин или тамсулозин) [9, 12, 13]. Эти испытания проводили среди небольшого числа пациентов и с небольшим периодом динамического наблюдения 6–12 нед. При сочетании препаратов показатели I-PSS, Q_{\max} и PVR стали гораздо лучше, чем при монотерапии каждого из препаратов (табл. 14), хотя разница между применением ингибиторов ФДЭ-5 или монотерапии альфа-блокатором была статистически значимой только в одном из трех исследований [12].

Таблица 14. Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при СНМП у взрослых мужчин, принимавших участие в клинических исследованиях с уровнем доказательной медицины (уровень доказательности 1b)

| Исследования | Длительность (нед) | Препарат | Пациенты (n) | I-PSS | Q_{\max} (мл/с) | PVR (мл) | УД |
|------------------------------|--------------------|--|--------------|------------------------------|-------------------|----------|----|
| McVary и соавт. 2007 [8] ‡ | 12 | Плацебо | 180 | -1,93 | +0,16 | - | 1b |
| | | Силденафил 1 x 50–100 мг/сут или 50–100 мг перед половым контактом | 189 | -6,32* | +0,32 | - | |
| Karlan и соавт. 2007 [9] ‡ | 12 | Алфузозин 1 x 10 мг/сут | 20 | -2,7 (-15,5%) † | +1,1 † | -23 † | 1b |
| | | Силденафил 1 x 25 мг/сут | 21 | -2,0 (-16,9%) † | +0,6 | -12 | |
| | | Алфузозин 1 x 10 мг/сут + Силденафил 1x 25 мг/сут | 21 | -4,3(-24,1%) † | +4,3 † | -21 † | |
| McVary и соавт. 2007 [10] | 12 | Плацебо | 143 | -1,7 (-9,3%) | +0,9 | -2,6 | 1b |
| | | Тадалафил 1 x 5–20 мг/сут | 138 | -3,8 (-21,7%)* | +0,5 | +1,4 | |
| Roehrborn и соавт. 2008 [11] | 12 | Плацебо | 212 | -2,3 (-13,3%) | +1,2 | +4,81 | 1b |
| | | Тадалафил 1 x 2,5 мг/сут | 209 | -2,7 (-22,2%)* | +1,4 | +12,1 | |
| | | Тадалафил 1 x 5 мг/сут | 212 | -4,9 (-28,2%)* | +1,6 | +6,6 | |
| | | Тадалафил 1 x 10 мг/сут | 216 | -5,2 (-29,1%)* | +1,6 | +10,6 | |
| | | Тадалафил 1 x 20 мг/сут | 209 | -5,2 (-30,5%)* | +2,0 | -4 | |
| Bechara и соавт. 2008 [12] | 6 | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут | 15 | -6,7 † (-34,5%) | +2,1 † | -35,2 † | 1b |
| | | Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + Тадалафил 1 x 20 мг/сут | 15 | -9,2 † ^a (-47,4%) | +3,0 † | -38,7 † | |
| Liguori и соавт. 2009 [13] ‡ | 12 | Алфузозин 1 x 10 мг/сут | 22 | -5,2 † (-27,2%) | +1,7 † | - | 1b |
| | | Тадалафил 1 x 20 мг/каждые 2 дня | 21 | -1,3 (-8,4%) | +1,2 † | - | |
| | | Алфузозин 1 x 10 мг/сут + Тадалафил 1 x 20 мг/каждые 2 дня | 23 | +6,3 † (-41,6%) | +3,1 † | - | |
| Porst и соавт. 2009 [14] ‡ | 12 | Плацебо | 115 | -2,1 | +1,9 | -6,8 | 1b |
| | | Тадалафил 1 x 2,5 мг/сут | 113 | -3,6* | +1,4 | +8,6* | |
| | | Тадалафил 1 x 5 мг/сут | 117 | -4,2* | +1,7 | -1,8 | |
| | | Тадалафил 1 x 10 мг/сут | 120 | -4,7* | +1,3 | +3,8 | |
| | | Тадалафил 1 x 20 мг/сут | 116 | -4,7* | +2,0 | -14 | |
| Stief и соавт. 2008 [15] | 8 | Плацебо | 113 | -3,6 (-20%) | +1,0 | +1,92 | 1b |
| Варденафил 2 x 10 мг | 109 | -5,8 (-34,5%)* | +1,6 | -1,0 | | | |

‡ в исследование включали пациентов с эректильной дисфункцией и сопутствующими СНМП; *статистически значимо по сравнению с плацебо ($p < 0$); † – статистически значимо по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$, индексировано, если оценивали); a – статистически значимо по сравнению с альфа-блокатором (тамсулозин, $p < 0,05$).

3.7.5. Переносимость и безопасность

Ингибиторы ФДЭ-5, как правило, могут вызвать головную боль, гиперемию, головокружение, диспепсию, заложенность носа, миалгию, повышенное артериальное давление, обморочное состояние, шум в ушах, конъюнктивит, нарушение зрения. Тем не менее частота побочных эффектов между отдельными ингибиторами ФДЭ-5 колеблется. Вероятность развития приапизма или острой задержки мочи считается минимальной. Ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, использующим нитраты, активатор калиевых каналов или никорандил, из-за дополнительной вазодилатации, которая может вызвать снижение артериального давления, миокардиальную ишемию (у пациентов с ишемической болезнью сердца) или цереброваскулярный инсульт [5]. Кроме того ингибиторы ФДЭ-5 нельзя назначать пациентам, при-

нимающим альфа-блокаторы доксазозин или теразозин, а также при нестабильной стенокардии, недавно перенесенном инфаркте миокарда или инсульте (за последние 6 мес), миокардиальной недостаточности (NYHA \geq 2) гипотензии, плохо контролируемом артериальном давлении, серьезных нарушениях функций печени или почек или передней ишемической оптической нейропатии (NAION) с внезапной потерей зрительного восприятия, уже имеющегося, либо возникшего после предыдущего приема ингибиторов ФДЭ-5. Применение силденафила и варденафила также противопоказаны пациентам с пигментозной дистрофией сетчатки. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении ингибиторов ФДЭ-5 с другими препаратами, метаболизируемыми через тот же путь печеночной элиминации (цитохром CYP3A4), что сопряжено с повышением сывороточной концентрации ФДЭ-5.

3.7.6. Практические вопросы

В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 лицензированы только для лечения эректильной дисфункции и повышенного давления в легочной артерии. Лечение других симптомов (например, СНМП у мужчин) все еще проводится в рамках исследований и его нельзя назначать как метод стандартного лечения в клинических условиях. В настоящее время не хватает длительного клинического опыта в лечении СНМП. Ценность ингибиторов ФДЭ-5 в контексте других доступных сильно действующих лекарств (например, альфа-блокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы или антагонистов мускариновых рецепторов) остается неясной. Информации о сочетании ингибиторов ФДЭ-5 и других препаратов для лечения СНМП недостаточно.

3.7.7 Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|--|----|----|
| Ингибиторы ФДЭ-5 уменьшают СНМП средней и сильной выраженности | 1b | |
| В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 не назначают мужчинам при эректильной дисфункции, гипертензии легочной артерии или пациентам, участвующим в клинических испытаниях по поводу СНМП | | A |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

3.7.8. Литература

1. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008 Dec;26(6):603–9 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
2. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2484–90 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
3. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):740–5 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
4. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43–53 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
5. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):967–75 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
6. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):836–9 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>
7. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006 Jul;3:662–7 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>
8. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1071–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414>
9. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1717–23 (Level 1b).

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
10. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
 11. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1228–34 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>
 12. Bechara A, Romano S, Casabe A, Haime S, Dedola P, Hernandez C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2170–8 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>
 13. Liquori G, Trombetta C, de Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, Ocello G, Olandini G, Bucci S, Belgrano E. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009 Feb;6(2):544–52 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138360>
 14. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, Viktrup L. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and sign and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):727–35 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409693>
 15. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1236–44 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281145>
 16. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):502–7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732051>
 17. Guler C, Tuzel E, Dogantekin E, Kiziltepe G. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 2008;80(2):181–5 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362490>
 18. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):287–92 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649004>

3.8. Другие препараты нового поколения

Ряд препаратов нового поколения в настоящее время используют в рамках клинических испытаний (2–3-фазные испытания), причем ни один из этих препаратов пока не лицензирован для лечения СНМП у мужчин. Эти новые препараты направлены на лечение:

- ПЖ, (например, антагонисты рилизинг-гормон гонадотропина, антагонисты рецепторов эстрогена, препараты, индуцирующие апоптоз, вакцины, агонисты витамина D или андрогенозаместительная терапия);
- мочевого пузыря, например, агонисты β 3-адренорецепторов;
- нервной системы, например, нейромышечные блокирующие препараты, антагонисты рецепторов тахикинина.

Опубликованные данные о лечении этими препаратами являются предварительными и немногочисленными.

Поэтому эти препараты нового поколения не были включены в дальнейшие исследования, однако будет проведена их повторная оценка для включения в обновленное издание «Клинических рекомендаций по лечению СНМП у мужчин».

3.9. Заключительные рекомендации по консервативной терапии

Выбор лечения зависит от:

- результатов, выявленных во время обследования;
- предпочтений пациента по поводу метода лечения;
- способности данного метода лечения изменить оцененные результаты;
- предполагаемых ожиданий с точки зрения скорости начала действия препарата, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания.

В табл. 15 приведена дифференцированная информация о методах консервативного лечения, описанных в «Клинических рекомендациях ЕАУ по лечению ненейрогенных СНМП у мужчин». Следует обратить внимание, что сочетание методов лечения может вызывать различные эффекты.

Таблица 15. Методы консервативного лечения при ненейрогенных СНМП у мужчин

| Лечение | Начало | СНМП | Урофлоуметрия (Q_{max}) | Размер ПЖ | PVR | Прогрессирование заболевания |
|---|--------|---|-----------------------------|-----------|--------------------|----------------------------------|
| Консервативное лечение | | | | | | |
| ДН, поведенческая терапия | (+) | + | (+) | – | (+) | ? |
| Антагонисты альфа-адренорецепторов | +++ | ++ | ++ | – | (+) | +++ (симптомы) |
| Ингибиторы 5-альфа-редуктазы | (+) | + | ++ | +–++ | (+) | +++ (Задержка мочи) |
| Антагонисты мускариновых рецепторов | ++ | ++ (симптомы нарушения наполнения мочевого пузыря) | – | – | ++ (увеличение) | ? |
| Растительные экстракты | ++ | + | (+) | – | –/(+) | + |
| Антагонисты альфа-адренорецепторов + ингибиторы 5-альфа-редуктазы | ++ | ++ | ++ | +++ | (+) | +++ (симптомы+ задержка мочи) |
| Антагонисты альфа-адренорецепторов + мускариновый рецептор | +++ | ++ | ++ | – | (+) | ? |
| Ингибиторы ФДЭ-5 | ++ | + | – | – | – | ? |

Ключ к таблице

Скорость начала действия

- (+) Очень медленное (много месяцев)
- + Медленное (несколько месяцев)
- ++ Промежуточное (недели)
- +++ Быстрое (дни)
- ++++ Очень быстрое (часы)

Влияние

- Отсутствие влияния
- (+) Неустойчивое влияние
- + Слабое влияние
- ++ Умеренное влияние
- +++ Сильное влияние
- ++++ Очень сильное влияние
- ? Неизвестно

4. КОНТРОЛЬ ЗА ТЕРАПИЕЙ

4.1. ДН – поведенческая терапия

Пациентам, которые выбирают ДН, необходимо проходить обследование через 6 месяцев после лечения и затем каждый год, при условии, что не наступает ухудшения состояния и не появляется абсолютных показаний к хирургическому лечению. Рекомендуется отслеживать показатели:

- I-PSS
- Урофлоуметрии и PVR.

4.2. Медикаментозное лечение

Пациенты, получающие лечение альфа-блокаторами, антагонистами мускариновых рецепторов или общепринятым сочетанием альфа-блокаторов и антагонистов мускариновых рецепторов или ингибиторов 5-альфа-редуктазы, должны проходить обследование через 4–6 нед после начала приема препаратов, чтобы определить эффективность лечения. Если у пациента наблюдается улучшение симптомов при отсутствии беспокоящих побочных эффектов, то прием альфа-блокаторов, антагонистов мускариновых рецепторов или сочетания препаратов можно продолжать. Пациентам необходимо проходить обследование через 6 месяцев после лечения, и затем каждый год, при условии, что не наступает ухудшения симптомов и не появляется абсолютных показаний к хирургическому лечению. При плановых посещениях врача рекомендуется провести следующие процедуры:

- I-PSS;
- урофлоуметрию и определение PVR.

При терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы необходимо проходить обследование через 12 нед и через 6 мес, чтобы определить эффективность лечения и возможные побочные эффекты. При этом последующие плановые посещения врача аналогичны посещениям по поводу эффективности описанных выше препаратов. При плановых посещениях врача рекомендуется провести следующие процедуры:

- I-PSS;
- урофлоуметрию и проведение PVR.

У пациентов, принимающих десмопрессин, необходимо измерять концентрацию натрия в сыворотке крови на 3-й и 7-й дни лечения, а также спустя месяц, и если уровень натрия в сыворотке крови остается нормальным, то каждые 3–6 мес. При последующих посещениях врача необходимо выполнить следующее:

- определить уровень концентрации натрия в сыворотке крови;
- составить график частоты мочеиспускания и его объема.

4.3. Рекомендации

| Рекомендации | УД | СР |
|--|-----|----|
| Последующее наблюдение для всех методов консервативного лечения основано на эмпирических данных или теоретических заключениях, но не научно обоснованных исследованиях | 3–4 | C |

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

5. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДГТ – дигидротестостерон
ДН – динамическое наблюдение
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
н.з. – незначительный
НМ – недержание мочи
НМП – нижние мочевыводящие пути
ОР – относительный риск
ПЖ – предстательная железа
ПСА – простатический специфический антиген предстательной железы
СНМП – симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей
СР – степень рекомендаций
ТУР – трансуретральная резекция
УД – уровень доказательности
ФДЭ – фосфодиэстераза
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

AVP – аргинин-вазопрессин
BOOI (bladder outlet obstruction (index)) – средний индекс обструкции мочевого пузыря
CombAT – сочетание аводарта и тамсулозина
eNOS – эндотелиальный
ER – длительное высвобождение
IFIS – синдром интраоперационной вялости радужной оболочки
I-PSS – международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы
IR – немедленное высвобождение
GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система
MR – регулируемое высвобождение
MTOPS – медикаментозная терапия симптомов поражений предстательной железы
NAION – передняя ишемическая оптическая нейропатия
NO – нитроксид
NOS – синтаза оксида азота
OCAS – система контролируемой абсорбции при пероральном приеме
PVR – остаточный объем мочи после мочеиспускания
 Q_{max} – максимальная скорость потока мочи при свободной урофлуометрии
 t_{max} – время достижения максимальной концентрации плазмы
 $t_{1/2}$ – период полувыведения

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по консервативному лечению ненейрогенных симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.