



# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Касян Г.Р.<sup>1</sup>, Коновалов И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия) 125206, Россия, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3

<sup>2</sup> АО «Астеллас Фарма» (Москва, Россия)  
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16

## Ключевые слова:

альфа-блокаторы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, комбинированная терапия СНМП, М-холиноблокаторы, симптомы нижних мочевых путей

## Keywords:

alpha-blockers, benign prostatic hyperplasia, combination therapy of LUTS, M-anticholinergics, lower urinary tract symptoms

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5



## Для корреспонденции:

Коновалов Иван Владимирович – старший медицинский советник АО «Астеллас Фарма»  
Адрес: 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16  
E-mail: ivan.konovalov@astellas.com  
Статья поступила 07.02.2016, принята к печати 20.06.2016

## For correspondence:

Ivan V. Konovalov – senior advisor of JSC "Astellas Pharma"  
Address: 16, ul. Marksistskaya, Moscow, 109147, Russia  
E-mail: ivan.konovalov@astellas.com  
The article was received 07.02.2016, accepted for publication 20.06.2016

## Резюме

Нарушения мочеиспускания, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), являются распространенным заболеванием, особенно среди мужчин старшей возрастной группы. Считается, что симптомы нижних мочевых путей (СНМП) прямо или косвенно связаны с предстательной железой. Последние исследования показали, что тяжелые формы СНМП могут иметь различную этиологию. Например, проблемы, связанные с мочевым пузырем: гиперактивный мочевой пузырь (ГМП)/детрузорная гиперактивность или, наоборот, слабая сократительная активность детрузора. Выделяют три основные группы СНМП: симптомы накопления, симптомы опорожнения и симптомы после него. Пациенты с СНМП/ДГПЖ, у которых монотерапия альфа-блокаторами не позволяет эффективно купировать симптомы наполнения, должны получать дополнительное лечение М-холиноблокаторами (антимускариновыми препаратами) в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов (EAU). Результаты исследований показывают, что до 65% пациентов с СНМП/ДГПЖ, проявляющимися ургентным и учащенным мочеиспусканием, не отмечают улучшения после 3 месяцев лечения альфа-блокаторами в режиме монотерапии. До недавнего времени альфа-блокаторы и М-холиноблокаторы назначались совместно в виде двух отдельных препаратов.

В 2015 г. в РФ был зарегистрирован комбинированный препарат Везомни®, специально разработанный для лечения смешанных симптомов на фоне ДГПЖ. Указанный препарат является комбинацией М-холиноблокатора солифенацина в дозе 6 мг и альфа-блокатора ( $\alpha 1$ -блокатора) тамсулозина в форме таблетки с контролируемым высвобождением (ОКАС) в дозе 0,4 мг. Он был разработан для устранения симптомов наполнения (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание, ургентное недержание мочи) и опорожнения, сопровождающих ДГПЖ у мужчин. Солифенацин подавляет гиперактивность детрузора и снижает выраженность симптомов, связанных с накоплением мочи. Препарат тамсулозин в форме ОКАС расслабляет гладкую мускулатуру предстательной железы, ее капсулы, простатической части мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, и устраняет большинство симптомов опорожнения и, в меньшей степени, симптомы, связанные с накоплением мочи.

## CURRENT OPPORTUNITIES FOR COMBINATION TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DUE TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN MEN

Kasyan G.R.<sup>1</sup>, Konovalov I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SBEQ HPE "A. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University" (Moscow, Russia) 21-3, ul. Vucheticha, Moscow, 125206, Russia

<sup>2</sup> JSC "Astellas Pharma"

16, ul. Marksistskaya, Moscow, 109147, Russia

### Abstract

Lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) are widely presented, particularly among elderly men. It was commonly accepted that LUTS are directly or indirectly connected with the prostate. Recent studies have shown that mild and severe forms of LUTS may have a different etiology, such as, bladder related problems: overactive bladder (OAB)/detrusor overactivity or, conversely, an underactive bladder due to compromised contractions of the detrusor. There are three main groups of LUTS: storage symptoms, voiding symptoms and post-micturition symptoms. Patients with LUTS/BPH who are not sufficiently respond to monotherapy with alpha-blockers should receive additional treatment with M-anticholinergics in accordance with the European urological guidelines. Current studies show that

up to 65% of patients with LUTS/BPH with symptoms of urgency and frequency do not have sufficient reduction of symptoms after 3 months of treatment with alpha-blocker as monotherapy. Until recently, alpha-blockers and M-anticholinergic medications were prescribed in combination therapy as a two separate pills. Vesomni is a combination of antimuscarinic drug solifenacin 6 mg with  $\alpha$ 1-blocker tamsulosin OCAS 0.4 mg in one tablet. It is developed to relieve storage (urgency and frequency) and voiding symptoms in men with LUTS/BPH. Solifenacin suppresses the overactivity of the detrusor and reduces storage symptoms. Tamsulosin OCAS relaxes smooth muscle of the prostate, prostatic urethra and bladder neck, and eliminates most voiding symptoms and, to a lesser extent, storage symptoms.

### Этиология СНМП у мужчин

СНМП у мужчин часто характеризуется наличием нескольких симптомов со стороны мочевыводящих путей. Эти симптомы классифицируют как симптомы наполнения, симптомы опорожнения и симптомы после мочеиспускания [1]. Типичные симптомы, связанные с накоплением мочи, включают urgentные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание и ноктурию. Причиной появления симптомов, связанных с накоплением мочи, часто является гиперактивность детрузора в фазе наполнения мочевого пузыря цикла мочеиспускания. Патологические изменения в мочевом пузыре и нарушение функции детрузора, периферических чувствительных нервов и периферических двигательных нервов, в совокупности, могут вносить вклад в развитие СНМП, связанных с накоплением мочи [2, 3]. Типичными симптомами опорожнения являются затрудненное начало мочеиспускания, прерывистое выделение мочи, разделение струи/разбрызгивание мочи, необходимость в натуживании при мочеиспускании и капельное выделение мочи в конце мочеиспускания. Часто причиной симптомов, связанных с опорожением мочевого пузыря, является инфравезикальная обструкция (ИВО) [3]. Причиной такой обструкции может быть увеличение объема предстательной железы на фоне ДГПЖ и/или усиление сокращения гладкой мускулатуры простаты, шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. На протяжении последнего десятилетия также выяснилось, что СНМП у мужчин могут быть связаны со структурными или функциональными патологическими изменениями не только предстательной железы или мочевого пузыря, но и других отделов нижних мочевыводящих путей (НМП), и/или других систем организма: центральная нервная система, сердечно-сосудистая, мочевыделительная и эндокринная системы также могут играть роль в этиологии СНМП [3].

### Частота встречаемости и распространенность СНМП у мужчин

Распространенность СНМП у мужчин в общей популяции высока. В исследовании EPIC в телефонном опросе участвовали 7545 мужчин в возрасте 18 лет и старше

из 5 стран (Канада, Германия, Италия, Швеция и Великобритания), из них 62,5% сообщили о СНМП [4]. Частота встречаемости СНМП у мужчин повышалась с возрастом: 51,3% в возрасте 39 лет и младше, 62,0% в возрасте от 40 до 59 лет, и 80,7% в возрасте 60 лет и старше. Все они сообщили о каком-либо симптоме со стороны нижних мочевыводящих путей. Симптомы, связанные с накоплением мочи (51,3%) регистрировали чаще, чем симптомы опорожнения (25,7%) или возникающие после мочеиспускания (16,9%) [4]. Однако у большинства мужчин с СНМП наблюдается комбинация симптомов различных типов. Результаты опроса EpiLUTS в США, Великобритании и Швеции показали, что СНМП, связанные с накоплением мочи, мочеиспусканием и возникающие после мочеиспускания, у пациентов часто наблюдаются одновременно [5]. Около 49% мужчин с СНМП сообщили о наличии комбинации симптомов, связанных с накоплением мочи и мочеиспусканием.

Несмотря на то, что частота встречаемости СНМП у мужчин уже высока, вероятно, их число в дальнейшем, с течением времени, будет увеличиваться. Согласно оценке данных, полученных в популяционном исследовании EPIC, в 2008 г. во всем мире 1259 миллионов мужчин страдали СНМП, это число увеличилось до 1378 миллионов в 2013 г. и увеличится до 1494 миллионов в 2018 г. [6].

### Беспокойство, связанное с СНМП у мужчин

СНМП у мужчин могут причинять выраженное беспокойство и оказывать значимое влияние на качество жизни пациента. Результаты опроса случайно выбранных 2301 мужчин в возрасте от 30 до 79 лет из Бостона показали, что наличие умеренных или выраженных СНМП было тесно связано с ограничением повседневной активности, а также с ухудшением качества жизни [7]. Чем больше выражена степень тяжести проявлений СНМП, тем более выражены ограничения повседневной активности и влияние на физическое и психологическое благополучие. Результаты другого опроса с участием 14 139 мужчин из США, Великобритании и Швеции по-

казали, что 34% мужчин с комбинированными СНМП, связанными с накоплением мочи, мочеиспусканием и возникающими после мочеиспускания, в основном чувствовали себя неудовлетворенными, несчастливыми или испуганными в связи с нарушением мочеиспускания [8]. В целом 36% этих мужчин испытывали клиническую тревожность и 30% сообщили о клинической депрессии. Очевидно, что СНМП являются состоянием, вызывающим проблемы и беспокойство у пациентов, влияющим на качество жизни различными путями. Часто пациенты обеспокоены тем, что их симптомы указывают на фоновое злокачественное новообразование или необходимость в хирургическом вмешательстве [9]. Кроме того, СНМП нарушают сон, влияют на социальную активность и работу, а также на взаимоотношения с окружающими.

Указанные симптомы причиняют беспокойство не только пациентам с СНМП, но и их близким [10]. Многие жены просыпаются, когда супруг встает ночью и идет в туалет. Также близкие беспокоятся, что у супруга может быть злокачественная опухоль, и что партнер страдает от беспокоящих СНМП. При рассмотрении 3 различных категорий СНМП у мужчин оказывается, что близкие считают наиболее беспокоящими симптомы, связанные с накоплением мочи [11, 12]. При опросе около 2000 мужчин из Финляндии было выявлено, что типичные симптомы, связанные с накоплением мочи, такие как urgentные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание в дневное время и ноктурия, причиняли большее беспокойство, чем симптомы, связанные с опорожнением, такие как необходимость в натуживании при мочеиспускании и затрудненное начало мочеиспускания, и симптомы, возникающие после мочеиспускания, такие как подкапывание мочи после мочеиспускания и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря [12].

Симптомы, связанные с накоплением мочи, такие как urgentные позывы к мочеиспусканию и недержание мочи, могут вызывать нерешительность и нежелание проявлять социальную активность, путешествовать или посещать незнакомые места. Мочеиспускание в ночное время нарушает сон и в дневное время может стать причиной утомляемости, нарушения работоспособности, дорожно-транспортных происшествий, а также падений и переломов [13]. Оно также может иметь отдаленные последствия, такие как повышение чувствительности к заболеванию, депрессия и даже повышение риска летального исхода. Очевидно, что симптомы, связанные с накоплением мочи, могут оказывать значительное влияние на качество жизни и благополучие многих мужчин.

#### Методы лечения СНМП у мужчин

Как обсуждалось ранее, СНМП у мужчин могут иметь множество причин, связанных и не связанных с нижними мочевыводящими путями. По причине многофакторной этиологии данного нарушения методы лечения СНМП у мужчин следует адаптировать для конкретного пациента, учитывая степень тяжести и тип симптомов, прогрессирование симптомов, сопутствующие заболевания и качество жизни пациента [3, 14]. Кроме того, при принятии решения о методе лечения следует учитывать предпочтения пациента.

В настоящее время существует несколько методов лечения СНМП/ДГПЖ. При этом не все мужчины с СНМП нуждаются в лечении. Динамическое наблюдение является тактикой ведения пациентов с легкими СНМП без осложнений (не представляющими серьезной угрозы для здоровья), которым симптомы не причиняют беспокойства [14, 15]. У таких мужчин обучение, а также изменение образа жизни и поведения могут улучшить симптомы или отсрочить ухудшение симптомов, таким образом, предупреждая или откладывая необходимость в применении лекарственных препаратов или хирургическом вмешательстве. Для пациентов с умеренными или выраженными СНМП без показаний к хирургическому вмешательству методом терапии первой линии является монотерапия альфа-блокатором [14]. Альфа-блокаторы вызывают расслабление гладкой мускулатуры, включая мышцы предстательной железы, предстательной части мужского мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря [16]. Было показано, что альфа-блокаторы уменьшают симптомы опорожнения и, в меньшей степени, симптомы, наполнения, а также сохраняют эффективность при длительном применении [17–19]. Поскольку они влияют, главным образом, на обструкцию, связанную с предстательной железой, наиболее выраженное улучшение часто наблюдается для симптомов, связанных с мочеиспусканием [16–18].

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы – группа препаратов, воздействующих на метаболизм тестостерона и дигидротестостерона в тканях предстательной железы. Было показано, что ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (5-ARI), применяемые отдельно или в комбинации с альфа-блокаторами, уменьшают объем предстательной железы у пациентов с увеличением предстательной железы после продолжительного лечения. По этой причине возможность их применения следует рассматривать у мужчин с причиняющими беспокойство СНМП и увеличением предстательной железы [14]. 5-ARI уменьшают степень тяжести симптомов и повышают максимальную скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) у мужчин с увеличением предстательной железы, однако, по сравнению с  $\alpha 1$ -блокаторами, их действие наступает медленнее [14].

Для мужчин с причиняющими беспокойство СНМП, преимущественно связанными с накоплением мочи, следует рассмотреть возможность применения антимускариновых препаратов [14, 15]. Антимускариновые препараты блокируют связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, находящимися во всех отделах мочевого пузыря и в других участках организма, таких как эпителиальные клетки слюнных желез и нервные клетки периферической или центральной нервной системы [14]. Блокирование мускариновых рецепторов в мочевом пузыре подавляет гиперактивность детрузора и, следовательно, уменьшает симптомы, связанные с накоплением мочи, такие как учащенное мочеиспускание, urgentные позывы к мочеиспусканию и ноктурия [20]. Поскольку данные препараты влияют на мускариновые рецепторы во всем организме, антимускариновые препараты часто вызывают нежелательные явления, такие как сухость во рту и запор [14].

Если у пациента имеется только ноктурия, связанная с ночной полиурией, препаратом выбора первой линии терапии является десмопрессин, аналог вазопрессина [14].

### Неудовлетворенная потребность в лечении СНМП у мужчин

Методом терапии первой линии для мужчин с умеренными или выраженными СНМП является монотерапия альфа-блокаторами. Было показано, что эти препараты уменьшают симптомы, связанные с мочеиспусканием, и, в меньшей степени, симптомы, связанные с накоплением мочи, и улучшают качество жизни, связанное с состоянием здоровья [17, 18]. Однако не у всех пациентов с СНМП достигается адекватный ответ на монотерапию  $\alpha 1$ -блокатором. В исследовании с участием 68 мужчин с симптомами опорожнения и умеренными или выраженными симптомами наполнения, у 65% пациентов не был достигнут адекватный ответ на монотерапию  $\alpha 1$ -блокатором (т.е., снижение числа баллов IPSS  $\leq 4$  баллов) [21]. Среди мужчин, не достигших адекватного ответа на монотерапию  $\alpha 1$ -блокатором, у 73% наблюдалось улучшение симптомов после добавления антиму斯卡ринового препарата к монотерапии  $\alpha 1$ -блокатором. На основании этого можно предположить, что для субпопуляции мужчин, в частности, с умеренными или выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи, такими как urgentные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание, эти симптомы остаются в значительной степени неконтролируемыми после первой линии монотерапии  $\alpha 1$ -блокатором. Поскольку именно симптомы, связанные с накоплением мочи, считаются пациентами причиняющими наибольшее беспокойство, они могут оказывать значительное влияние на качество жизни [11–13]. Без лечения СНМП/ДГПЖ могут также вызывать серьезные осложнения, включающие острую задержку мочи (ОЗМ), нарушение функции почек и почечную недостаточность, инфекции мочевыводящих путей и образование камней в мочевом пузыре [22]. Кроме того, неконтролируемые симптомы будут дополнительно приводить к увеличению затрат системы здравоохранения, поскольку пациенты будут вновь обращаться к врачам по причине недостаточного купирования симптомов. По этой причине важно поставить правильный диагноз СНМП, включая определение вида симптомов, и подобрать лечение для каждого конкретного пациента. Принимая во внимание тот факт, что монотерапия  $\alpha 1$ -блокатором часто является недостаточной для мужчин с комбинированными СНМП, для этих пациентов оправдана другая стратегия лечения. Указанные вопросы дифференцированного подхода к лечению СНМП у мужчин и нерешенные вопросы медикаментозного лечения неоднократно обсуждались в работах отечественных авторов [23–26].

### Обоснование целесообразности разработки препарата Везомни®

Руководство EAU содержит рекомендации, согласно которым возможность применения комбинированной терапии  $\alpha 1$ -блокатором и антиму斯卡риновым препаратом следует рассматривать для пациентов с умеренными или выраженными СНМП, если уменьшение симптомов было недостаточным при монотерапии каждым из указанных препаратов [14]. В нескольких исследованиях было показано, что добавление антиму斯卡ринового пре-

парата к  $\alpha 1$ -блокатору улучшает симптомы, связанные с накоплением мочи, которые сохранялись после монотерапии  $\alpha 1$ -блокатором [27–31].

В других исследованиях было показано, что терапия первой линии с применением комбинации  $\alpha 1$ -блокатора с антиму斯卡риновым препаратом может обеспечить быстрое облегчение симптомов у мужчин с симптомами наполнения и опорожнения. В 12-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании 176 пациентов в возрасте 50 лет и старше с СНМП, связанными с мочеиспусканием, и умеренными или выраженными СНМП, связанными с накоплением мочи, были рандомизированы для терапии первой линии с применением  $\alpha 1$ -блокатора и плацебо, или  $\alpha 1$ -блокатора в комбинации с антиму斯卡риновым препаратом [32]. Как симптомы наполнения, так и качество жизни статистически значимо улучшились у мужчин, получавших комбинацию антиму斯卡ринового препарата с  $\alpha 1$ -блокатором по сравнению с мужчинами, получавшими плацебо и  $\alpha 1$ -блокатор. В отношении улучшения симптомов опорожнения отсутствовали статистически значимые различия между двумя группами.

В другом исследовании фазы III с участием 851 мужчины с СНМП, включая умеренные и выраженные симптомы, связанные с накоплением мочи, было показано, что после 12 недель монотерапии  $\alpha 1$ -блокатором наступало статистически значимое снижение баллов по подшкале IPSS-опорожнение, но не по подшкале IPSS-наполнение по сравнению с плацебо [33]. Однако при использовании комбинированной терапии первой линии с применением антиму斯卡ринового препарата и  $\alpha 1$ -блокатора происходило статистически значимое уменьшение баллов по подшкале IPSS-наполнение по сравнению с плацебо.

Препарат Везомни® был разработан для лечения как симптомов наполнения (urgentные позывы и учащенное мочеиспускание), так и симптомов опорожнения у мужчин с ДГПЖ. Препарат Везомни® является комбинацией антиму斯卡ринового препарата солифенацина и  $\alpha 1$ -блокатора тамсулозина в лекарственной форме ОКАС. Солифенацин подавляет гиперактивность детрузора и уменьшает симптомы, связанные с накоплением мочи. Тамсулозин ОКАС расслабляет гладкую мускулатуру предстательной железы, капсулы, простатической части мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, и уменьшает, в основном, симптомы опорожнения и, в меньшей степени, симптомы наполнения. Таким образом, у мужчин с умеренными или выраженными симптомами наполнения (urgentные позывы и учащенное мочеиспускание) и опорожнения на фоне ДГПЖ, применение препарата Везомни® устраняет симптомы, связанные с накоплением мочи, более значимо, чем монотерапия тамсулозином ОКАС, с достижением сопоставимой эффективности в отношении уменьшения симптомов опорожнения.

### Клиническая эффективность препарата Везомни®

В состав препарата Везомни® входят 2 действующих вещества, солифенацин и тамсулозин ОКАС, для которых продемонстрирована эффективность в отношении

улучшения симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) и СНМП/ДГПЖ у мужчин соответственно, и которые представлены на рынке во всем мире. Применение комбинации солифенацина с тамсулозином в качестве двух отдельных препаратов также изучали в исследованиях фазы IV в отношении уменьшения умеренных или выраженных симптомов наполнения (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание) и опорожнения на фоне ДГПЖ у мужчин. Одной из наиболее интересных публикаций последнего времени явилось исследование VICTOR (VESIcare® In Combination With Tamsulosin in OAB Residual Symptoms) – использование Везикара в комбинации с Тамсулозином для лечения остаточных симптомов ГМП [29]. В общей сложности в исследовании приняли участие 398 пациентов 45 лет и старше, рандомизированных в две группы – прием тамсулозина + солифенацина (группа 1) и тамсулозина + плацебо (группа 2). Общим для всех пациентов явился вводный период монотерапии тамсулозином, к исходу которого все больные имели не менее 8 мочеиспусканий и не менее 1 эпизода ургентности в течение суток. При этом балл IPSS должен был быть не менее 13, балл вопросника PPBC (Patient Perception of Bladder Condition/Восприятие пациентом состояния мочевого пузыря) не менее 3, количество остаточной мочи не более 200 мл и максимальная скорость потока мочи – более 5 мл/с. Наиболее частыми побочными эффектами лечения явились сухость во рту – 7% пациентов 1-й группы и 3% во второй, головокружение – 3% и 2% в 1-й и 2-й группах соответственно. ОЗМ имела место у 7 пациентов 1-й группы. В группе комбинированной терапии через 12 недель лечения отмечено более выраженное уменьшение количества мочеиспусканий в сутки (1,05 против 0,67) и статистически более значимое снижение количества эпизодов ургентности (2,18 против 1,1).

Еще одним исследованием, подтвердившим эффективность комбинации тамсулозина и солифенацина у мужчин с ДГПЖ, стал протокол ASSIST – многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 638 пациентов с СНМП, включая симптомы наполнения, которые сохранялись после  $\geq 6$  недель монотерапии тамсулозином 0,2 мг [30]. В данном исследовании сравнивали эффективность 12 недель монотерапии тамсулозином 0,2 мг с применением комбинации солифенацина (2,5 и 5 мг) и тамсулозина 0,2 мг в качестве однокомпонентных препаратов. Результаты исследования показали, что при применении комбинации солифенацина с тамсулозином наблюдалось статистически значимо более выраженное улучшение симптомов, связанных с накоплением мочи, по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Применение комбинации солифенацина и тамсулозина в форме одной таблетки для приема внутрь с системой контролируемого всасывания (Везомни®) было изучено в крупном исследовании NEPTUNE [31]. Это было рандомизированное, проспективное, двойное слепое 12-недельное исследование III фазы, изучавшее безопасность и переносимость комбинированного препарата Везомни® у мужчин с симптомами накопления и опорожнения мочевого пузыря на фоне ДГПЖ у ча-

стием 1334 пациентов. Первичные критерии оценки эффективности включали (1) суммарный балл по шкале IPSS (International Prostate Symptom Scores) и (2) суммарный балл по Общей шкале императивных позывов и частоты мочеиспусканий (TUFs – Total Urgency and Frequency Score). Препарат Везомни® считался эффективным в случае демонстрации его превосходства над плацебо, демонстрации не меньшей ее эффективности по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС согласно оценке по суммарному баллу по шкале IPSS, а также демонстрации его превосходства по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС согласно оценке по шкале TUFs. Согласно результатам исследования более выраженное уменьшение суммарных баллов по шкалам IPSS и TUFs наблюдалось в группах «солифенацин 6 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» (соответственно, –7,0 и –8,1) и «солифенацин 9 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» (соответственно, –6,5 и –7,6), чем в группе тамсулозин ОКАС (соответственно, –6,2 и –6,7) и плацебо (соответственно, –5,4 и –4,4). Комбинация «солифенацин 6 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» отвечала всем заранее установленным критериям эффективности по обоим первичным конечным точкам, а комбинация «солифенацин 9 мг + тамсулозин ОКАС 0,4 мг» отвечала критериям эффективности в сравнении с плацебо, но не в сравнении с монотерапией тамсулозином ОКАС 0,4 мг. Применение обеих дозировок солифенацина 6 и 9 мг в комбинации с тамсулозином ОКАС 0,4 мг в виде одной таблетки вызывало улучшение показателей качества жизни, хорошо переносилось и редко сопровождалось острой задержкой мочи. Авторами был сделан вывод, что применение препарата Везомни® вызывало статистически значимое уменьшение симптомов наполнения и опорожнения, а также улучшение качества жизни в сравнении с плацебо. У мужчин с симптомами наполнения и опорожнения мочевого пузыря уменьшение симптомов накопления и улучшение качества жизни при применении данного комбинированного препарата было также статистически значимо более выраженным, чем при монотерапии тамсулозином ОКАС 0,4 мг, и при этом данный комбинированный препарат хорошо переносился.

Результаты исследования NEPTUNE были подтверждены в исследовании NEPTUNE II с более длительным периодом наблюдения (52 недели). Данное исследование представляло собой открытое, 40-недельное, многоцентровое, исследование фазы III, являющееся продолжением 12-недельного исследования NEPTUNE [32]. Пациенты, завершившие участие в исследовании NEPTUNE, которые хотели и могли заполнять дневники мочеиспусканий и опросники, могли продолжать участие в исследовании NEPTUNE II с применением препарата Везомни®. Цели исследования NEPTUNE II заключались в оценке долгосрочной безопасности и эффективности применения комбинации солифенацина 6 или 9 мг и тамсулозина ОКАС 0,4 мг для лечения умеренных или выраженных симптомов наполнения (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание) и опорожнения, у мужчин с СНМП/ДГПЖ. По результатам исследования общий балл по шкале IPSS уменьшился по сравнению с исходным значением после 4 недель лечения комбинацией

солифенацина и тамсулозина ОКАС. После 4 недель лечения среднее изменение общего балла по шкале IPSS от исходного значения составляло минус 6,8 баллов. Данное улучшение сохранялось на протяжении до 52 недель лечения (минус 8,4 баллов) у пациентов, продолживших участие в исследовании [32]. Сходный характер начального снижения балла по шкале TUFS сохранялся до 52 недель комбинированного лечения. После 4 недель лечения среднее изменение общего балла по шкале TUFS от исходного значения составляло минус 8,7 баллов. Данное улучшение сохранялось на протяжении до 52 недель лечения (минус 10,1 баллов) у пациентов, продолживших участие в исследовании [32].

Профиль безопасности препарата Везомни® соответствовал профилям безопасности солифенацина и тамсулозина ОКАС. Не было выявлено нежелательных явлений, специфичных для указанной комбинации. Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями были сухость во рту и запор. Степень тяжести большинства нежелательных явлений была легкой или умеренной, и несколько пациентов прекратили лечение по причине развития нежелательных явлений. Профиль безопасности, полученный в 12-недельном исследовании NEPTUNE, сохранялся на протяжении длительного периода времени по данным исследования NEPTUNE II (до 52 недель). Также отсутствовало клинически значимое влияние комбинированной терапии на лабораторные параметры, показатели жизненно важных функций и ЭКГ.

Отдельно оценивался риск развития ОЗМ и увеличение объема остаточной мочи при применении препарата Везомни®. По данным двух исследований NEPTUNE и NEPTUNE II при использовании комбинированной терапии наблюдалось небольшое, но не значимое с клинической точки зрения увеличение объема остаточной мочи (+3,8 мл и +10,7 мл соответственно). При этом частота возникновения ОЗМ, вызвавшей необходимость

в катетеризации, во время лечения комбинацией солифенацина и тамсулозина ОКАС была низкой (<1% пациентов) и соответствовала таковой в общей популяции мужчин с СНМП/ДГПЖ. Таким образом, по данным исследований не было получено доказательств повышения риска ОЗМ при применении комбинации солифенацина с тамсулозином ОКАС у мужчин с умеренными или выраженными симптомами, связанными с накоплением мочи (ургентные позывы, учащенное мочеиспускание) и мочеиспусканием, сопровождающимися ДГПЖ.

### Заключение

Для пациентов с умеренными и выраженными симптомами наполнения (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание) и опорожнения, сопровождающимися СНМП/ДГПЖ, у которых не достигнут адекватный ответ на монотерапию, применение комбинации солифенацина и тамсулозина ОКАС, а именно, препарата Везомни®, является эффективным лечением. Препарат Везомни® достоверно уменьшает СНМП на фоне ДГПЖ и демонстрирует лучшую эффективность по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС в отношении причиняющих беспокойство симптомов наполнения, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Также препарат Везомни® обладает хорошей переносимостью.

Использование комбинированного препарата в виде одной таблетки по сравнению с использованием двух разных препаратов улучшает приверженность пациентов к лечению, а соответственно и эффективность проводимой терапии.

По данным фармакоэкономических исследований применение комбинированного препарата Везомни® у больных ДГПЖ является ресурсосберегающей альтернативой в сравнении с комбинацией монопрепаратов тамсулозина и солифенацина [33].

### Список литературы

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003; 61 (1): 37–49.
2. Chung D.E., Sandhu J.S. Overactive bladder and outlet obstruction in men. *Curr Urol Rep*. 2011; 12 (1): 77–85. doi: 10.1007/s11934-010-0157-x.
3. Speakman M.J. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): more than treating symptoms? *Eur Urol Suppl*. 2008; 7: 680–689.
4. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; 50 (6): 1306–1314.
5. Sexton C.C., Coyne K.S., Kopp Z.S., Irwin D.E., Milsom I., Aiyer L.P., et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 12–23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08369.x.
6. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B., Milsom I., Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132–1138. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. Epub 2011 Jan 13.
7. Kupelian V., Wei J.T., O'Leary M.P., Kusek J.W., Litman H.J., Link C.L., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (21): 2381–2387.
8. Coyne K.S., Wein A.J., Tubaro A., Sexton C.C., Thompson C.L., Kopp Z.S., et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 4–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
9. Emberton M., Marberger M., de la Rosette J. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: the Prostate Research on Behaviour and Education (PROBE) Survey. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 (1): 18–26.
10. Sells H., Donovan J., Ewings P., MacDonagh R.P. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2000; 85 (4): 440–445.
11. Peters T.J., Donovan J.L., Kay H.E., Abrams P., de la Rosette J.J., Porru D., et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol*. 1997; 157 (3): 885–889.
12. Häkkinen J.T., Hakama M., Huhtala H., Shiri R., Auvinen A., Tammela T.L., et al. Impact of LUTS using bother index in DAN-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol*. 2007; 51 (2): 473–477.

13. Asplund R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks. *Eur Urol.* 2005; 3 (Suppl): 24–32.
14. Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) 2016. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016.pdf> (дата обращения: 01.02.2016).
15. McVary K. T., Roehrborn C. G., Avins A. L., Barry M. J., Bruskewitz R. C., Donnell R. F., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185 (5): 1793–1803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21.
16. Roehrborn C. G. Clinical management of lower urinary tract symptoms with combined medical therapy. *BJU Int.* 2008; 102 Suppl 2: 13–17. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08088.x.
17. van Kerrebroeck P., Jardim A., Laval K. U., van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000; 37: 306–313.
18. Chapple C. R., Al-Shukri S. H., 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.* 2005; 4 Suppl: 33–44.
19. Narayan P., Evans C. P., Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2003; 170: 498–502.
20. Chapple C. R., Roehrborn C. G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006; 49: 651–658.
21. Lee J. Y., Kim H. W., Lee S. J., Koh J. S., Suh H. J., Chancellor M. B., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004; 94 (6): 817–820.
22. McVary K. T. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2006; 12: S122–128.
23. Кривобородов Г. Г. Симптомы нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2014; 1: 49–54.
24. Гаджиева З. К., Казиллов Ю. Б., Аляев Ю. Г., Абоян И. А., Казиллов Б. Р. Нарушения мочеиспускания. Все ли мы о них знаем? *Урология.* 2014; 1: 20–26.
25. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Опыт применения холинолитиков в лечении больных с аденомой предстательной железы с симптомами нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2011; 2: 80–85.
26. Велиев Е. И., Голубцова Е. Н., Дадашев Э. О. Необходимость и безопасность комбинированной лекарственной терапии пациентов с нарушениями мочеиспускания. *Урология.* 2012; 4: 92–96.
27. MacDiarmid S. A., Peters K. M., Chen A., Armstrong R. B., Orman C., Aquilina J. W., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1002–1058. doi: 10.4065/83.9.1002.
28. Chapple C., Herschorn S., Abrams P., Sun F., Brodsky M., Guan Z., Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009; 56 (3): 534–541. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.026. Epub 2008 Nov 24.
29. 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; 182 (6): 2825–2830. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.023. Epub 2009 Oct 17.
30. Yamaguchi O., Kakizaki H., Homma Y., Takeda M., Nishizawa O., Gotoh M., et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011; 78 (1): 126–133. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.055. Epub 2011 May 23.
31. Berry S. J., Coffey D. S., Walsh P. C., Ewing L. L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urology.* 1984; 132 (3): 474–479.
32. Van Kerrebroeck P., Chapple C., Drogendijk T., Klaver M., Sokol R., Speakman M., et al; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013; 64 (16): 1003–1012. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.034. Epub 2013 Aug 3.
33. Drake M. J., Chapple C., Sokol R., Oelke M., Traudtner K., Klaver M., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol.* 2015; 67 (2): 262–270. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013. Epub 2014 Jul 25.
34. Nazir J., Heemstra L., van Engen A., Hakimi Z., Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2015 May 9;15:41. doi: 10.1186/s12894-015-0031-8.

## References

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003; 61 (1): 37–49.
2. Chung D. E., Sandhu J. S. Overactive bladder and outlet obstruction in men. *Curr Urol Rep.* 2011; 12 (1): 77–85. doi: 10.1007/s11934-010-0157-x.
3. Speakman M. J. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): more than treating symptoms? *Eur Urol Suppl.* 2008; 7: 680–689.
4. Irwin D. E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50 (6): 1306–1314.
5. Sexton C. C., Coyne K. S., Kopp Z. S., Irwin D. E., Milsom I., Aiyer L. P., et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 12–23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08369.x.
6. Irwin D. E., Kopp Z. S., Agatep B., Milsom I., Abrams P. World-wide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132–1138. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. Epub 2011 Jan 13.
7. Kupelian V., Wei J. T., O'Leary M. P., Kusek J. W., Litman H. J., Link C. L., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (21): 2381–2387.
8. Coyne K. S., Wein A. J., Tubaro A., Sexton C. C., Thompson C. L., Kopp Z. S., et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 4–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
9. Emberton M., Marberger M., de la Rosette J. Understanding patient and physician perceptions of benign prostatic hyperplasia in Europe: the Prostate Research on Behaviour and Education (PROBE) Survey. *Int J Clin Pract.* 2008; 62 (1): 18–26.
10. Sells H., Donovan J., Ewings P., MacDonagh R. P. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2000; 85 (4): 440–445.
11. Peters T. J., Donovan J. L., Kay H. E., Abrams P., de la Rosette J. J.,

- Porru D., et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol.* 1997; 157 (3): 885–889.
12. Häkkinen J. T., Hakama M., Huhtala H., Shiri R., Auvinen A., Tammela T. L., et al. Impact of LUTS using bother index in DAN-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol.* 2007; 51 (2): 473–477.
13. Asplund R. Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks. *Eur Urol.* 2005; 3 (Suppl): 24–32.
14. Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) 2016. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016.pdf> (Accessed: 01.02.2016).
15. McVary K. T., Roehrborn C. G., Avins A. L., Barry M. J., Bruskewitz R. C., Donnell R. F., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185 (5): 1793–1803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21.
16. Roehrborn C. G. Clinical management of lower urinary tract symptoms with combined medical therapy. *BJU Int.* 2008; 102 Suppl 2: 13–17. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08088.x.
17. van Kerrebroeck P., Jardin A., Laval K. U., van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000; 37: 306–313.
18. Chapple C. R., Al-Shukri S. H., 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.* 2005; 4 Suppl: 33–44.
19. Narayan P., Evans C. P., Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2003; 170: 498–502.
20. Chapple C. R., Roehrborn C. G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006; 49: 651–658.
21. Lee J. Y., Kim H. W., Lee S. J., Koh J. S., Suh H. J., Chancellor M. B., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004; 94 (6): 817–820.
22. McVary K. T. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2006; 12: S122–128.
23. Krivoborodov G. G. Lower urinary tract symptoms in men. *Urologiia.* 2014; 1: 49–54.
24. Gadzhieva Z. K., Kazilov Yu. B., Alyaev Yu. G., Aboyan I. A., Kazilov B. R. Urination disorders. Do we know all about them? *Urologiia.* 2014; 1: 20–26. (Russian).
25. Pushkar D. Yu., Rasner P. I. Experience in administration of cholinolytics in the treatment of patients with prostatic adenoma and symptoms of the lower urinary tract. *Urologiia.* 2011; 2: 80–85. (Russian).
26. Veliyev E. I., Golubtsova E. N., Dadashev E. O. Necessity and safety of combined drug therapy in patients with urination disorders. *Urologiia.* 2012; 4: 92–96. (Russian).
27. MacDiarmid S. A., Peters K. M., Chen A., Armstrong R. B., Orman C., Aquilina J. W., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1002–1058. doi: 10.4065/83.9.1002.
28. Chapple C., Herschorn S., Abrams P., Sun F., Brodsky M., Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009; 56 (3): 534–541. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.026. Epub 2008 Nov 24.
29. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol.* 2009; 182 (6): 2825–2830. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.023. Epub 2009 Oct 17.
30. Yamaguchi O., Kakizaki H., Homma Y., Takeda M., Nishizawa O., Gotoh M., et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011; 78 (1): 126–133. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.055. Epub 2011 May 23.
31. Berry S. J., Coffey D. S., Walsh P. C., Ewing L. L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urology.* 1984; 132 (3): 474–479.
32. Van Kerrebroeck P., Chapple C., Drogendijk T., Klaver M., Sokol R., Speakman M., et al; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013; 64 (16): 1003–1012. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.034. Epub 2013 Aug 3.
33. Drake M. J., Chapple C., Sokol R., Oelke M., Traudtner K., Klaver M., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol.* 2015; 67 (2): 262–270. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013. Epub 2014 Jul 25.
34. Nazir J., Heemstra L., van Engen A., Hakimi Z., Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2015 May 9; 15:41. doi: 10.1186/s12894-015-0031-8.

#### Информация об авторах:

1. Касян Георгий Рудикович – д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
2. Коновалов Иван Владимирович – старший медицинский советник АО «Астеллас Фарма»

#### Information about authors:

1. Gevorg R. Kasyan – MD, professor of urological department, SBEO HPE "A. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University"
2. Ivan V. Konovalov – senior advisor of JSC "Astellas Pharma"

#### Оформление ссылки для цитирования статьи:

Касян Г.Р., Коновалов И.В. Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 37–44. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5

Kasyan G.R., Konovalov I.V. Current opportunities for combination treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in men. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 37–44. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.