

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

# Эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР»

КЛИНИЧЕСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**А.В. Сивков и исследовательская группа «АВИАТОР»\***

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д.51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

\* **г. Москва:** В.В. Ромих, В.В. Пантелеев, Л.Ю. Кукушкина, А.В. Захарченко, М.Н. Шахин; **г. Санкт-Петербург:** А.С. Аль-Шукри; **г. Нижний Новгород:** Н.А. Нашивичникова, С.В. Заворина; **г. Ростов-на-Дону:** Х.С. Ибишев, П.С. Крайний; **г. Челябинск:** С.В. Шихотаров, А.А. Шамарин, А.В. Мотин, Д.А. Хилай

**Контакт:** Сивков Андрей Владимирович, [igoinfo@yandex.ru](mailto:igoinfo@yandex.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Комбинированная терапия симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), с применением  $\alpha 1$ -адреноблокаторов ( $\alpha 1$ -АБ) и антихолинергических препаратов (МХЛ) стала стандартом лечения и все шире применяется в клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведено наблюдательное проспективное многоцентровое исследование с целью оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии алфузозином (Алфупрост® МР) 10 мг/сут и солифенацином (Везигамп) 5 мг/сут у пациентов с ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) со средней и тяжелой симптоматикой в условиях реальной амбулаторной практики. В исследование вошли 208 больных СНМП/ДГПЖ 60,7±6,4 лет со следующими средними показателями: международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) – 20,2±4,9 баллов; симптомы фазы опорожнения – 10,8±4,2 и симптомы фазы накопления – 9,4±2,1 (ноктурия 2,8±1,0); качество жизни (QoL) – 4,8±0,5; объем предстательной железы – 49,9±12,0 см<sup>3</sup>; величина внутрипузырной протрузии менее 10 мм; шкала оценки симптомов ГМП (OABSS) – 10,5±2,4; опросник оценки urgenности (PPIUS) – 2,5±0,7; максимальная скорость мочеиспускания (Qmax) – 11,5±2,1 мл/с; средняя скорость мочеиспускания (Qave) – 6,6±1,5 мл/с; объем мочеиспускания (Vcont) – 204,1±51,4 мл; объем остаточной мочи (Vres) – 49,7±35,3 мл. Контрольные обследования проводили через 1 и 3 месяца после начала лечения.

**Результаты.** В результате лечения у подавляющего числа пациентов достигнут статистически достоверный и выраженный эффект по большинству субъективных и объективных клинических показателей, который был зарегистрирован уже через месяц после начала приема изучаемой комбинации препаратов и усилился к третьему месяцу наблюдения. Достоверное улучшение СНМП по IPSS составило через 1 и 3 месяца, соответственно: общий балл -45,5% и -72,3%; симптомы накопления -45,7% и -73,4%; симптомы опорожнения -45,4% и -72,2%; noctурия -46,4% и -71,4%; QoL -50,0% и -79,1%. Статистически значимое уменьшение симптомов гиперактивности мочевого пузыря по анкете OABSS составило -50,5% и -80,9% через 1 и 3 месяца соответственно, в том числе императивное недержание мочи -50,0% и -83,3%. Также наблюдали достоверное снижение выраженности urgenности по опроснику PPIUS: на -52,0% и -88,0%. Комбинированная терапия привела к быстрому и достоверному улучшению объективных показателей мочеиспускания через 1 и 3 месяца, соответственно: Qmax – на 32,2% и 52,2%; Qave – на 24,2% и 37,9%; Vres – на -49,5% и -75,6%; Vcont – на 4,6% и 6,5%. Необходимо отметить улучшение не только цифровых показателей урофлоуметрии (УФМ), но и формы УФМ кривой. Если до начала терапии тип кривой приближенный к нормальному наблюдали лишь у 5,3% больных, то к концу лечения – уже у 44,2%. Комбинированная терапия продемонстрировала высокую степень безопасности, хотя 26,9% больных имели сопутствующие заболевания. За 3 месяца лечения было зарегистрировано всего 5 нежелательных явлений у 5 (2,5%) пациентов: сухость во рту – 4 (2,0%), ретроградная эякуляция – 1 (0,5%). Ни один пациент не прервал лечения из-за развития нежелательных явлений. Эпизодов острой задержки мочеиспускания не было. Программа показала высокую удовлетворенность врачей клинической эффективностью лечения (4,5±0,9 по шкале Лайкерта), а также удовлетворенность и врачей, и пациентов переносимостью терапии (4,5±0,9 и 4,5±0,9 по шкале Лайкерта соответственно).

**Заключение.** Настоящая работа является оригинальной как по комбинации выбранных препаратов, так и по особенностям ее дизайна: впервые исследована комбинация алфузозина и солифенацина у больных СНМП/ДГПЖ с ГМП и urgenностью, как и использование в качестве критерия не включения в исследование величины внутрипузырной простатической протрузии > 10 мм. Она продемонстрировала: высокую и достоверную эффективность в отношении СНМП (в том числе фаз и опорожнения и накопления), объективных показателей мочеиспускания и их влияния на качество жизни больных; высокую приверженность лечению, безопасность и удовлетворенность его результатами и переносимостью врачами и пациентами. Эффективность и безопасность лечения в настоящем исследовании достигнута благодаря впервые использованной комбинации препаратов, тщательному отбору пациентов и исключению из группы наблюдения лиц с выраженной механической инфравезикальной обструкцией (ИВО).

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы; симптомы нарушения функции нижних мочевых путей; гиперактивность мочевого пузыря; комбинированное медикаментозное лечение; алфузозин; солифенацин.

**Для цитирования:** Сивков А.В. и исследовательская группа «АВИАТОР». Эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР». Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):44-56; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

# Efficacy and safety of combination therapy with alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) in patients with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: first results of the observational multicenter «AVIATOR» study

CLINICAL MULTICENTER STUDY

Sivkov A. V. and «AVIATOR» Study Group\*

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

\* **Moscow:** Romikh V.V., Panteleev V.V., Kukushkina L.Yu., Zakharchenko A.V., Shashin M.N.; **St. Petersburg:** Al-Shukri A.S.; **Nizhny Novgorod:** Nashivochnikova N.A., Zavorina S.V.; **Rostov-on-Don:** Ibishev Kh.S., Krainy P.S.; **Chelyabinsk:** Shikhotarov S.V., Shamarin A.A., Motin A.V., Khilai D.A.

**Contact:** Andrey V. Sivkov, [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru)

## Summary:

**Introduction.** Combination therapy of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) with the use of  $\alpha$ 1-adrenoblockers and anticholinergic drugs has become the standard of treatment and is widely used in clinical practice.

**Materials and methods.** An observational prospective multicenter study was conducted to evaluate the efficacy and safety of combined alfuzosin (Alfuprost® MR) 10 mg/day and solifenacin (Vesigamp) 5 mg/day in patients with BPH and overactive bladder (OAB) with moderate and severe symptoms in real outpatient practice. The study included 208 patients with LUTS/BPH 60.7 $\pm$ 6.4 years old with the following average indicators: international prostate symptom score (IPSS) – 20.2 $\pm$ 4.9 points; obstructive symptoms – 10.8 $\pm$ 4.2 and irritative symptoms – 9.4 $\pm$ 2.1 (nocturia 2.8 $\pm$ 1.0); quality of life (QoL) – 4.8 $\pm$ 0.5; the prostate volume is 49.9 $\pm$ 12.0 cm<sup>3</sup>; intravesical prostatic protrusion < 10 mm; overactive bladder symptom score (OABSS) – 10.5 $\pm$ 2.4; patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) – 2.5 $\pm$ 0.7; maximum flow rate (Qmax) – 11.5 $\pm$ 2.1 ml/s; average flow rate (Qave) – 6.6 $\pm$ 1.5 ml/s; urinary volume (Vcomp) – 204.1 $\pm$ 51.4 ml; residual urine (Vres) – 49.7 $\pm$ 35.3 ml. Control examinations were performed 1 and 3 months after the start of treatment.

**Results.** The overwhelming number of patients achieved a statistically reliable and pronounced effect on most subjective and objective clinical indicators, which was registered a month after the start of combination treatment and intensified by the third month of follow-up. A significant improvement in LUTS according to IPSS was after 1 and 3 months, respectively: total score -45.5% and -72.3%; irritative symptoms -45.7% and -73.4%; obstructive -45.4% and -72.2%; nocturia -46.4% and -71.4%; QoL -50.0% and -79.1%. A statistically significant decrease in OAB symptoms according to the OABSS questionnaire was -50.5% and -80.9% after 1 and 3 months, respectively, including imperative urinary incontinence -50.0% and -83.3%. There was also a significant decrease in the severity of urgency according to the PPIUS questionnaire: by -52.0% and -88.0%. Combination therapy led to a rapid and significant improvement in the objective parameters of urination after 1 and 3 months, respectively: Qmax - by 32.2% and 52.2%; Qave - by 24.2% and 37.9%; Vcomp - by 4.6% and 6.5% (not significant). Vres decrease by -49.5% and -75.6%. It was not only the improvement in digital uroflowmetry (UFM) indicators, but also in the type of the UFM curves. If, before the start of treatment UFM curves close to normal were observed in only 5.3% of patients, then at the end of study already in 44.2%.

Combination therapy demonstrated a high degree of safety, although 26.9% of patients had concomitant diseases. During 3 months of treatment, only 5 adverse events were registered in 5 (2.5%) patients: dry mouth – 4 (2.0%), retrograde ejaculation – 1 (0.5%). Nobody interrupted treatment due to adverse events. There were no episodes of acute urinary retention. The program showed high satisfaction of doctors with the clinical effectiveness of treatment (4.5 $\pm$ 0.9 on the Likert scale), as well as satisfaction of both doctors and patients with the tolerability of therapy (4.5 $\pm$ 0.9 and 4.5 $\pm$ 0.9 on the Likert scale), respectively.

**Conclusion.** This study is original, both in terms of the combination of the used drugs and in terms of its design features. This is the first study of alfuzosin and solifenacin combination treatment in patients with LUTS/BPH with OAB and urgency. Also, this is the first study in which the factor of intravesical prostatic protrusion > 10 mm was applied as a non-inclusion criterion. The therapy demonstrated: high and significant efficacy in relation to LUTS (irritative and obstructive), objective voiding parameters and impact on patient's quality of life; high adherence to treatment, safety, tolerability and satisfaction with its results by doctors and patients. The effectiveness and safety of treatment in this study was achieved due to the combination of drugs used for the first time, careful selection of patients and exclusion of persons with severe mechanical bladder outlet obstruction from the observation group.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; overactive bladder; combined drug treatment; alfuzosin; solifenacin.

**For citation:** Sivkov A.V. and the AVIATOR research group. Efficacy and safety of combination therapy with alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) in patients with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: first results of the observational multicenter «AVIATOR» study. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):44-56; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

## ВВЕДЕНИЕ

Комбинированная терапия симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), становится стандартом лечения и все

шире применяется в клинической практике [1, 2]. Известно, что симптомы фазы накопления, такие как частота и срочность мочеиспусканий (ургентность), вызывают у пациентов большее беспокойство и сильнее влияют на качество жизни, по сравнению с obstructивными. У многих мужчин с СНМП часто

наблюдают симптомы гиперактивности мочевого пузыря (ГМП), частота которых увеличивается с возрастом и тяжестью инфравезикальной обструкции (ИВО) [3, 4]. Показано, что значительная доля мужчин с симптомами и накопления, и опорожнения, при недостаточной эффективности монотерапии  $\alpha 1$ -адреноблокатором ( $\alpha 1$ -АБ), нуждается в добавлении антихолинергических препаратов (МХЛ). Ряд исследований сообщают об эффективности и безопасности монотерапии МХЛ у больных СНМП/ДГПЖ. Однако комбинированное лечение  $\alpha 1$ -АБ и МХЛ ( $\alpha 1$ -АБ/МХЛ) для улучшения сопутствующих обструктивных симптомов у мужчин с ДГПЖ и ГМП назначают более широко, чем монотерапию антимускариновыми препаратами [5-7]. Особенно это касается больных с длительным и стойким течением СНМП и/или мужчин с симптомами накопления и небольшим объемом предстательной железы (ПЖ) [8]. Европейская Ассоциация Урологов (European Association of Urology, EAU) рекомендует комбинацию  $\alpha 1$ -АБ/МХЛ «пациентам с СНМП средней и тяжелой степени, если облегчение симптомов накопления было недостаточным при монотерапии любым из препаратов», при объеме остаточной мочи менее 150 мл. Аналогичное положение включено в отечественные клинические рекомендации по ДГПЖ [1, 2].

Применение алфузозина в режиме монотерапии у больных СНМП/ДГПЖ [9-11] и солифенацина у мужчин с ГМП опирается на определенный клинический опыт [12, 13]. Однако, исследований комбинированного использования этих препаратов в научной литературе не найдено. В связи с изложенным, нами проведено наблюдательное исследование эффективности и безопасности комбинации алфузозина и солифенацина у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное проспективное пострегистрационное многоцентровое исследование «АВИАТОР» (Антимускариновый препарат Везигамп И Алфупрост® МР: Терапия и Оценка Результатов) по протоколу «Оценка влияния комбинированной терапии  $\alpha 1$ -адреноблокатором (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и средством с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП у амбулаторных пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой симптоматикой» (дата начала наблюдения – сентябрь 2022 г.; дата окончания наблюдения – июнь 2023 г.). В наблюдательной программе приняли участие 15 специалистов 8 медицинских центров из 5 городов Российской Федерации: Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону и Челябинска. Исследование организовано и проведено региональной общественной организацией инвалидов. «Здоровье

человека» по заказу АО «РАНБАКСИ» (группа компаний «SUN PHARMA»).

*Цель исследования:* оценить клиническую эффективность и профиль безопасности комбинированной терапии  $\alpha 1$ -адреноблокатором (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и средством с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП у амбулаторных пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой выраженностью симптомов.

### Задачи исследования:

1. Оценить влияние комбинированного применения препаратов:  $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут) на СНМП у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП через месяц и 3 месяца терапии по изменению баллов шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score – Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы), рутинно применяемой в стандартной лечебной практике;

2. Оценить влияние комбинированного применения препаратов  $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут) на максимальную скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП через месяц и 3 месяца терапии по изменению показателей урофлоуметрии;

3. Оценить влияние комбинированного применения препаратов  $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут) на качество жизни у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП через месяц и 3 месяца терапии по изменению баллов шкалы QoL (Quality of life – шкала качества жизни), рутинно применяемой в стандартной лечебной практике;

4. Оценить, при наличии, частоту и тяжесть развития нежелательных реакций у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП на фоне проведения комбинированной терапии препаратами  $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут), а также частоту отказов от лечения вследствие их развития (комплаентность).

Исходно, все пациенты прошли стандартизованное обследование, включавшее: сбор анамнеза; физикальный осмотр (наружные половые органы, пальцевое ректальное исследование); заполнение специализированных опросников: IPSS, QoL, Шкала симптомов гиперактивного мочевого пузыря (Overactive Bladder Symptom Score, OABSS), Опросник оценки urgencyности (Patient's Perception International Urgency Severity Score, PPIUS); лабораторные исследования (общий анализ мочи, простатспецифический антиген (ПСА) крови общий, креатинин и глюкоза крови); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого

пузыря, предстательной железы (ПЖ) (объем, степень внутрипузырной протрузии); урофлоуметрию – УФМ (максимальная скорость мочеиспускания –  $Q_{max}$ , средняя скорость мочеиспускания –  $Q_{ave}$ , объем мочеиспускания –  $V_{comp}$ ); измерение объема остаточной мочи ( $V_{res}$ ) ультразвуковым методом.

В наблюдательное исследование включали мужчин в возрасте старше 50 лет с диагнозом ДГПЖ, объемом ПЖ при УЗИ более  $30 \text{ см}^3$  и величиной внутрипузырной протрузии менее 10 мм, наличием симптомов расстройства мочеиспускания умеренной и значительной степеней выраженности ( $\geq 8$  баллов по IPSS),  $Q_{max}$  при УФМ  $\geq 7 \text{ мл/с}$  и  $< 15 \text{ мл/с}$ , объемом остаточной мочи  $\leq 150 \text{ мл}$ ., уровнем ПСА  $< 4 \text{ нг/мл}$ , по опроснику QOL  $> 3$  баллов. Больные должны были предъявлять жалобы на учащенное мочеиспускание  $\geq 8$  раз в сутки и императивные позывы к мочеиспусканию  $\geq 2$  за сутки в течение 3-х и более месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку деперсонифицированных данных.

В исследование не включали пациентов с предшествующей терапией в течение 6 месяцев любым  $\alpha 1$ -АБ, МХЛ, антагонистом  $\beta 3$ - рецепторов, ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы, ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа, препаратами на основе растительных экстрактов, применяемыми для лечения расстройств мочеиспускания и мочегонными средствами. В наблюдательную программу не вошли пациенты с абсолютными показаниями к оперативному лечению ДГПЖ (повторяющаяся после удаления катетера или рецидивирующая острая задержка мочеиспускания (ОЗМ), парадоксальная ишурия, устойчивая к терапии макрогематурия, двухсторонний уретерогидронефроз с почечной недостаточностью или без нее, камни и дивертикулы мочевого пузыря), с хронической мочевой инфекцией, а также с внутрипузырной протрузией предстательной железы  $> 10 \text{ мм}$ , определенной при УЗИ. Пациенты, не способные по своему состоянию обеспечить регулярный прием исследуемых препаратов и/или посещать врача в указанное время, также не были приняты к участию.

Не более чем за два дня до включения в исследование пациенты должны были начать прием препаратов алфузозин (Алфупрост® МР) 10 мг/сут. и солифенацин (Везигамп) 5 мг/сут в строгом соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению.

Контрольные обследования, включавшие оценку жалоб, заполнение опросников IPSS, QoL, OABSS, PPIUS, выполнение УФМ и определение объема остаточной мочи ультразвуковым методом, как и мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и контроль терапии, проводили на визитах 2 и 3 – через один и три месяца лечения, соответственно. Для оценки формы

УФМ кривых был разработан шаблон с графическим изображением их основных типов: нормальный; обструктивный пологий; обструктивный платообразный; нерегулярный (неправильный); башенный (стремятельный); прерывистый. Анализ приверженности и удовлетворенности лечением пациентов и врачей осуществляли с использованием стандартизированной шкалы Лайкерта.

Для обработки полученных результатов были применены методы описательной статистики. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонения ( $SD$ ) в формате  $M (SD)$ . При распределении признаков, отличающемся от нормального, их описывали в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей  $Q1$  и  $Q3$  в формате  $Me (Q1; Q3)$ . Величину порогового уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Частотный анализ и расчет процентной доли встречаемости признака применяли для качественных данных. Проверку выборок на нормальность осуществляли при помощи теста Колмогорова-Смирнова.  $U$ -критерий Манна-Уитни и  $T$ -Стьюдента использовались для сравнения независимых выборок. Взаимосвязь параметров определяли с использованием метода корреляционного анализа Спирмена. Непараметрический критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса был использован для установления различия частот признаков в независимых группах. Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно критериям, установленным Протоколом, в наблюдательную программу было включено 208 больных СНМП/ДГПЖ, из которых: среднего возраста (45-59 лет) – 83 или 39,9%; пожилого возраста (60-74 года) – 124 или 59,6% и старческого возраста (75-90 лет) – 1 или 0,5%.

Исходно средние уровни основных клинических показателей составили: IPSS –  $20,2 \pm 4,9$  баллов; включая симптомы фазы опорожнения –  $10,8 \pm 4,2$  и симптомы фазы накопления –  $9,4 \pm 2,1$  (ноктурия  $2,8 \pm 1,0$ ); объем ПЖ –  $49,9 \pm 12,0 \text{ см}^3$ ;  $Q_{max}$  –  $11,5 \pm 2,1 \text{ мл/с}$ ;  $Q_{ave}$  –  $6,6 \pm 1,5 \text{ мл/с}$ ;  $V_{comp}$  –  $204,1 \pm 51,4 \text{ мл}$ ,  $V_{res}$  –  $49,7 \pm 35,3 \text{ мл}$ .

### Эффективность

В результате лечения у подавляющего числа пациентов достигнут статистически достоверный и выраженный эффект по большинству субъективных и объективных клинических показателей, который был зарегистрирован уже через месяц после начала

приема изучаемой комбинации препаратов и усилился к третьему месяцу наблюдения.

### Динамика симптомов

У большинства пациентов зарегистрирован значимый симптоматический эффект, выразившийся в изменении общего балла шкалы IPSS с  $20,2 \pm 4,9$  до  $11,0 \pm 3,9$  (-45,5%) баллов через месяц и до  $5,6 \pm 3,4$  (-72,3%) через три месяца. Относительно визита 2, улучшение к концу лечения составило дополнительно 49,1%. Похожую картину наблюдали в динамике отдельных групп симптомов, где через один и три месяца лечения изменение IPSS составило: -45,7% и -73,4% для симптомов фазы накопления и -45,4% и -72,2% для симптомов опорожнения. Относительно первого месяца терапии, положительный эффект к концу программы составил 51,0% и 49,1% соответственно. Одним из наиболее беспокоящих симптомов является nocturia. И если этот показатель до лечения составлял в среднем 2,8, то через месяц – уже 1,5 (-46,4%), а через 3 месяца – 0,8 (-71,4%). По сравнению со вторым визитом, наблюдали уменьшение nocturia на 46,7%. Таким образом, снижение частоты и выраженности СНМП продолжалось в период от одного до трех месяцев комбинированной терапии (табл. 1, рис. 1 А-Г).

В ходе наблюдательной программы, помимо симптомов, входящих в анкету IPSS, оценивали ряд других жалоб с помощью дополнительного специально разработанного опросника. Так, исходно, на дискомфорт/боль в надлобковой области жаловались 7,2% мужчин,

на дискомфорт/боль при мочеиспускании – 6,7%, а на недержание мочи – 25,0%. Через месяц лечения указанные симптомы отмечали уже 1,4%, 1,0% и 2,4% пациентов соответственно. Через три месяца дискомфорт в надлобковой области сохранился лишь у 1,0% больных, а пациенты с жалобами на дискомфорт при мочеиспускании и недержание мочи отсутствовали.

Для оценки симптомов ГМП дополнительно использовали анкету OABSS. Программа продемонстрировала статистически значимое уменьшение симптомов ГМП с 10,5 до 5,2 (-50,5%) баллов через месяц и до 2,0 (-80,9%) через 3 месяца лечения. При этом показатель, характеризующий частоту мочеиспусканий (вопрос 1 OABSS), достоверно уменьшился через месяц с 1,5 до 0,7 (-53,3%), достигнув через 3 месяца 0,3 баллов (-80,0%). На фоне лечения показатель nocturia (вопрос 2 OABSS) снизился с 2,3 до 1,4 (-39,1%) и 0,8 (-65,2%) баллов соответственно. Аналогично, жалобы, отражающие urgency (вопрос 3 OABSS), сократились ко второму визиту с 4,3 до 1,8 (-58,1%) баллов и к третьему – до 0,6 (-86,1%), а императивное недержание мочи – с 2,4 до 1,2 (-50,0%) и до 0,4 (-83,3%) баллов, соответственно (табл. 1).

Дополнительно наличие и выраженность urgency у пациентов изучали с помощью специализированного опросника PPIUS. В результате, через месяц лечения отмечено достоверное снижение показателя PPIUS с  $2,5 \pm 0,7$  до  $1,2 \pm 0,6$  баллов или на 52,0%, а через 3 месяца – до  $0,3 \pm 0,5$  баллов или на 88,0%, что свидетельствует о выраженном влиянии комбинированной терапии на urgency (табл. 1).

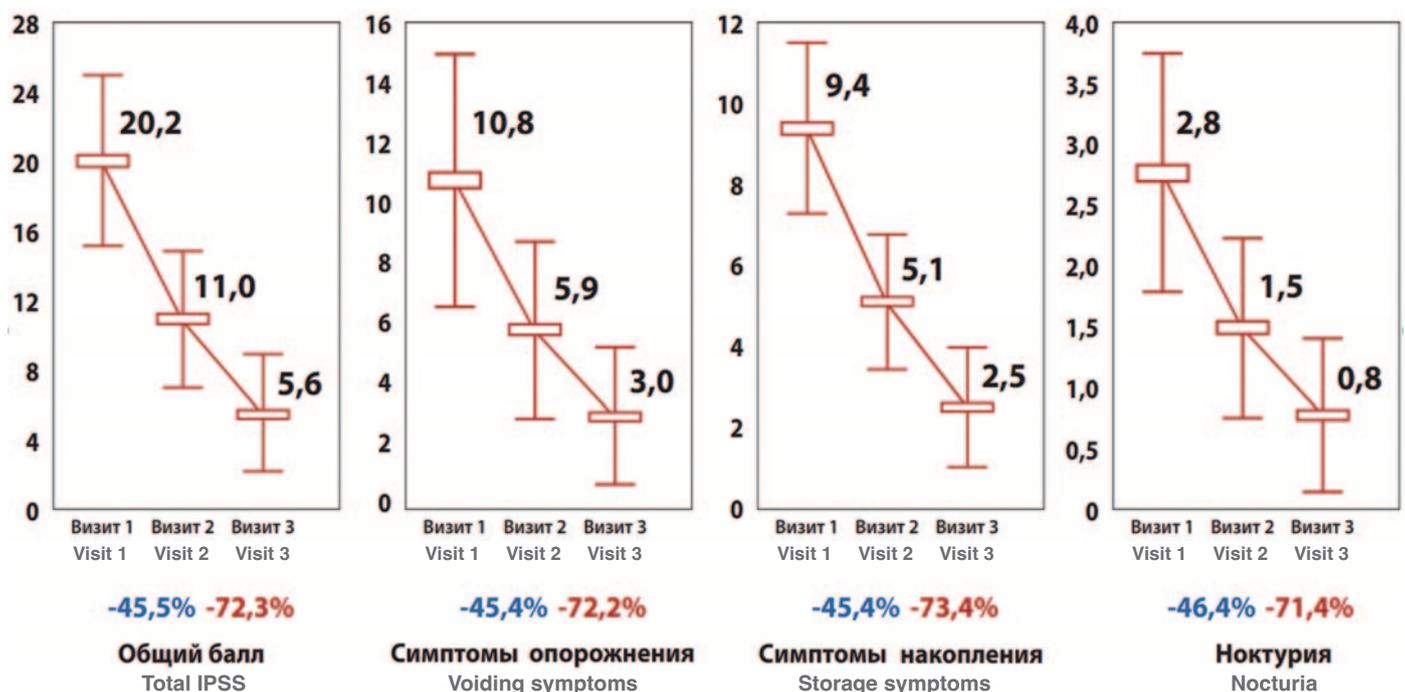


Рис. 1. Динамика общего балла шкалы IPSS, симптомов накопления, опорожнения и nocturia  
Fig. 1. Dynamics of the total IPSS, symptoms of storage, emptying and nocturia

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей  
Table 1. Dynamics of main clinical parameters

Показатель Index	Визит 1 (до лечения) Visit 1 (before treatment)	Визит 2 (1 месяц) Visit 2 (1 month)	Визит 3 (3 месяца) Visit 3 (3 month)
IPSS, баллы / points	20,2±4,9	11,0±3,9*	5,6±3,4**
- IPSS симптомы накопления, баллы - IPSS storage symptoms, points	9,4±2,1	5,1±1,6*	2,5±1,5**
- IPSS симптомы опорожнения, баллы - IPSS voiding symptom, points	10,8±4,2	5,9±2,9*	3,0±2,2**
- Ноктурия, баллы - Nocturia, points	2,8±1,0	1,5±0,7*	0,8±0,6**
QOL, баллы/ points	4,8±0,5	2,4±1,0*	0,9±0,8**
OABSS, баллы/ points	10,5±2,4	5,2±5,8*	2,0±1,9**
- Частота мочеиспусканий (B1), баллы - urinary frequency (B1), points	1,5±0,5	0,7±0,5*	0,3±0,5**
- Ноктурия (B2), баллы - Nocturia (B2), points	2,3±0,8	1,4±0,7*	0,8±0,6**
- Ургентность (B3), баллы - Urgency (B3), points	4,3±0,5	1,8±1,2*	0,6±0,8**
- Императивное недержание мочи (B4), баллы - Urgent incontinence (B4), points	2,4±1,7	1,2±1,3*	0,4±0,8**
PPIUS, баллы / points	2,5±0,7	1,2±0,6*	0,3±0,5**
Qmax, мл/сек / ml/sec	11,5±2,1	15,2±4,8*	17,5±5,1**
Qave, мл/сек / ml/sec	6,6±1,5	8,2±2,7*	9,1±2,4**
Vcomp, мл / ml	204,1±51,4	213,4±44,5	217,4±47,5
Vres, мл / ml	49,7±35,3	25,1±23,1*	12,1±16,2**

\* Статистически достоверные отличия по сравнению с исходным показателем

\*\* Статистически достоверные отличия по сравнению с исходным показателем и с результатом через один месяц лечения

\* Statistically significant differences compared to the original indicator

\*\* Statistically significant differences compared with the initial indicator and with the result after one month of treatment

### Динамика объективных показателей мочеиспускания

Применение комбинации алфузозина и солифенацина привело к быстрому и достоверному улучшению объективных показателей мочеиспускания. Уже через

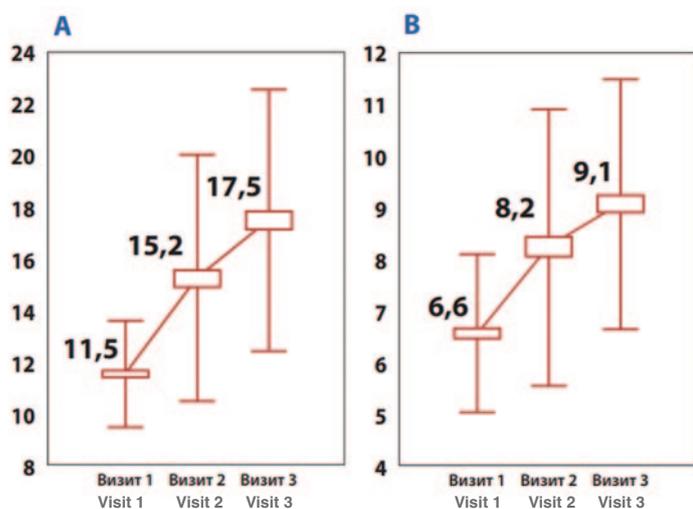


Рис. 2. Динамика максимальной (А) и средней (В) скорости мочеиспускания  
Fig. 2. Dynamics of maximum (A) and average (B) flow rate

месяц терапии наблюдали достоверное увеличение Qmax на 32,2% (с 11,5 до 15,2 мл/с), Qave – на 24,2% (с 6,6 до 8,2 мл/с) и уменьшение Vres – на 49,5% (с 49,7 до 25,1 мл). Vcomp также вырос на 4,6% (с 204,1 до 213,4 мл), что было статистически незначимо. К моменту завершения программы по указанным показателям достигнуто достоверное улучшение, по сравнению с исходными данными: Qmax – на 52,2% (до 17,5 мл/с); Qave – на 37,9% (до 9,1 мл/с); Vres – на 75,6% (до 12,1 мл). Vcomp вырос на 6,5% (до 217,4 мл), что оказалось статистически недостоверно. То есть, как и в случае с СНМП, отмечена дальнейшая положительная динамика объективных показателей на фоне лечения в интервале от одного до 3-х месяцев (табл. 1, рис. 2).

Необходимо отметить, что диагностическое значение имеют не только цифровые показатели урофлоуметрии, но и форма УФМ кривой. Исходно у пациентов наблюдали УФМ кривые различных типов: нормальный в 5,3%; обструктивный пологий – в 38,0%; обструктивный платообразный – в 26,4%; нерегулярный (неправильный) – в 23,6%; башенный – в 1,0%; прерывистый – в 5,8%. Показательно, что если до начала комбинированной терапии тип кривой приближенный

к нормальному наблюдали лишь у 5,3% больных, то к концу лечения в результате перераспределения групп – уже у 44,2% (рис. 3).

### Качество жизни (QoL)

Выраженные симптоматические и уродинамические эффекты комбинированной терапии проявились статистически значимым улучшением качества жизни больных: средний общий показатель QoL снизился с 4,8 до 2,4 (-50,0%) и 0,9 (-79,1%) баллов через 1 и 3 месяца соответственно (табл. 1).

Таким образом, наблюдательная программа продемонстрировала высокую результативность комбинации алфузозина и солифенацина у пациентов с СНМП/ДГПЖ и ГМП, что отразилось в высоком показателе шкалы Лайкерта, при оценке врачом степени удовлетворенности клинической эффективностью лечения:  $4,3 \pm 0,8$  баллов через один месяц и  $4,5 \pm 0,9$  – через 3 месяца.

### Переносимость и безопасность

Среди больных, включенных в наблюдательную программу, основную долю составили мужчины пожилого возраста – 59,6%. Причем, 26,9% всех пациентов имели сопутствующие заболевания, среди которых достоверно часто наблюдали артериальную гипертензию (41,1%), атеросклероз (39,3%), ишемическую болезнь сердца (33,9%) и хронический бактериальный простатит (26,8%). Сопутствующую терапию получали 19,2% всех пациентов.

В течение 3-х месяцев лечения было зарегистрировано всего 5 нежелательных явлений у 5 (2,5%) пациентов: сухость во рту – 4 (2,0%), ретроградная эякуляция – 1 (0,5%). Ни один пациент не прервал лечения из-за развития нежелательных явлений. Эпизодов острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) не было.

Анкетирование пациентов с использованием шкалы Лайкерта об удовлетворенности переносимостью терапии препаратами Алфупрост® МР и Везигамп, подтвердило хорошую переносимость комбинированного лечения:  $4,4 \pm 0,7$  и  $4,5 \pm 0,9$  баллов через 1 и 3 месяца, соответственно.

Высокую удовлетворенность переносимостью комбинированной терапии препаратами Алфупрост® МР и Везигамп также отразило и анкетирование врачей с использованием шкалы Лайкерта:  $4,5 \pm 0,7$  к визиту 2 и  $4,5 \pm 0,9$  к трем месяцам наблюдения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа является оригинальной как по комбинации выбранных препаратов, так и по особенностям ее дизайна: впервые в качестве критерия не включения в исследование использовали величину внутривезикулярной протрузии > 10 мм. В библиографической системе «PubMed» нами не найдено публикаций о комбинированном использовании алфузозина и солифенацина. Таким образом, с большой вероятностью можно утверждать, что данное исследование является первым, в котором изучена эффективность и безопасность этих препаратов у пациентов с СНМП/ДГПЖ. В связи с этим, прямое сравнение ре-

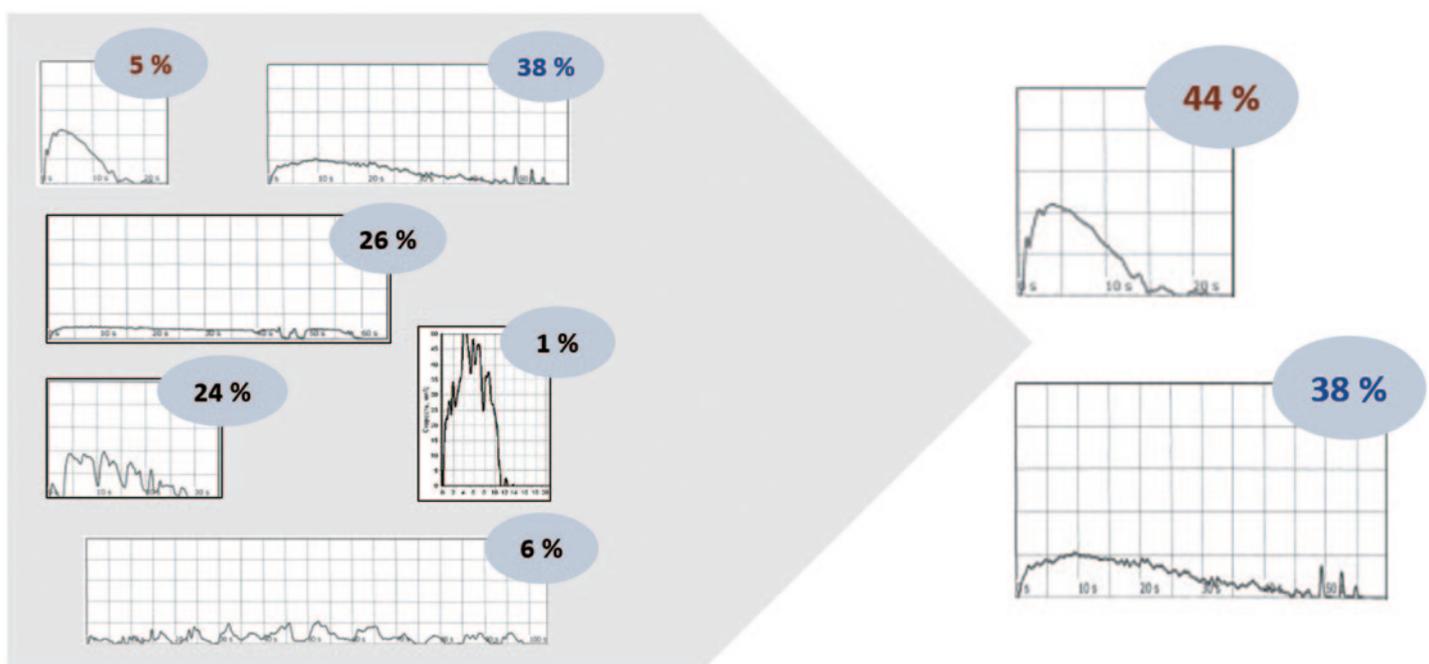


Рис. 3. Типы УФМ кривых до и через 3 месяца комбинированной терапии  
Fig. 3. Types of UFM curves before and after 3 months of combination therapy

зультатов, полученных в настоящем исследовании, с другими аналогичными работами невозможно.

В основе симптоматической эффективности комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ с применением  $\alpha 1$ -АБ и антимускариновых препаратов лежит сочетание их классовых эффектов, как в отношении эффективности лечения, так и его безопасности.

Контролируемые исследования демонстрируют, что  $\alpha 1$ -АБ обычно снижают симптомы, выраженные по шкале IPSS, примерно на 30-40% и увеличивают Qmax примерно на 20-25%. В открытых исследованиях было задокументировано улучшение IPSS до 50% и увеличение Qmax до 40% [2]. Установлено, что  $\alpha 1$ -АБ позитивно влияют, как на симптомы накопления, так и опорожнения. Размер ПЖ не влияет на эффективность  $\alpha 1$ -АБ в исследованиях с периодом наблюдения менее одного года, но  $\alpha 1$ -АБ, по-видимому, более эффективны у пациентов с ПЖ меньшего размера (< 40 мл) в более длительных исследованиях [2]. Непрямые сравнения  $\alpha 1$ -АБ демонстрируют, что все препараты обладают сходной эффективностью в соответствующих дозах [14-16] и в разных возрастных группах [17].

В систематическом обзоре А. Магги и соавт. показано, что у больных СНМП/ДГПЖ монотерапия алфузозином в дозе 7,5-10 мг/сут на протяжении 12-24 недель по эффективности превышает плацебо и приводит к улучшению симптомов по IPSS на 31-42% и увеличению Qmax на 1,4-3,2 мл/с [9]. К Song и соавт. проанализировали эффективность и безопасность монотерапии алфузозином в дозе 10 мг у пациентов с СНМП/ДГПЖ. В результате трехмесячного лечения значительно снизился общий показатель IPSS, включая симптомы и накопления, и опорожнения. Через 12 месяцев лечения наблюдали улучшение на 25% и более: общего балла IPSS у 71,3% больных; симптомов накопления у 59,5% и опорожнения у 71,2%. Таким образом, алфузозин 10 мг эффективен как при симптомах накопления, так и при симптомах опорожнения [10]. В недавнем российском открытом исследовании монотерапия алфузозином (Алфупрост® МР) 10 мг/сут в течение 12 недель продемонстрировала у пациентов с умеренной выраженностью СНМП/ДГПЖ достоверное улучшение симптомов по IPSS на 55% и увеличение Qmax на 52,7% [11].

Препараты для фармакологической коррекции ГМП, помимо эффективного воздействия на основные симптомы фазы накопления, должны быть высокоселективными в отношении рецепторов мочевого пузыря, обеспечивая тем самым хорошую переносимость лечения с целью возможности проведения длительной терапии. Высокая селективность солифенацина в отношении к М3-холинорецепторам мочевого пузыря, по сравнению с другими МХЛ (толтеродин, оксибутинин), обеспечивает благоприятный профиль безопасности и низкий риск отмены препарата из-за возмож-

ных нежелательных реакций при его длительном применении [2].

Монотерапию МХЛ у больных ДГПЖ/СНМП используют нечасто. Опубликованы единичные работы о применении толтеродина, фезотеродина, пропиверина, оксибутинина и солифенацина у мужчин с симптомами фазы накопления [18]. Солифенацин был изучен в нескольких таких исследованиях.

P. Ronchi и соавт. оценили эффективность монотерапии солифенацином 5 мг/сут в несравнительном проспективном исследовании 49 мужчин в возрасте 40 лет и старше с ГМП и уродинамически подтвержденным снижением активности детрузора. Через 4 месяца отмечено значительное улучшение симптомов по дневнику мочеиспусканий и показателю шкалы PPBC. Наблюдали небольшое, но статистически значимое снижение Qmax и давления в детрузоре при Qmax. Средний объем остаточной мочи увеличился, но это изменение не было статистически значимым. Субъективно пациенты не отметили ухудшения мочеиспускания, а ОЗМ развилась в 2% случаев [12]. При ретроспективном анализе мужских подгрупп в открытых исследованиях с гибкой дозировкой солифенацина (5 или 10 мг/сут.), через 12 недель лечения было зарегистрировано значительное улучшение симптомов по анкетам PPBC, опроснику для оценки недержания мочи OAB-q (Overactive Bladder Questionnaire) и шкале беспокойства, по сравнению с исходным уровнем. Причем, в одном из исследований, где изучали дневники мочеиспусканий, прием солифенацина сопровождался достоверным уменьшением частоты мочеиспусканий, проявлений urgency, ноктурии и недержания мочи. Авторы отметили эффективность и хорошую переносимость солифенацина у мужчин с ГМП без выраженной ИВО. В целом, солифенацин продемонстрировал значительное улучшение показателей состояния мочевого пузыря по опросникам ГМП и общее восприятие пациентами проблем с мочевым пузырем [13].

В то же время, рядом исследований показано, что стойкие симптомы гиперактивности могут быть уменьшены совместным применением  $\alpha 1$ -АБ и антимускариновых препаратов. В рекомендациях EAU указано, что комбинированное лечение с использованием  $\alpha 1$ -АБ и МХЛ наиболее эффективно для снижения urgency, императивного недержания мочи, частоты мочеиспусканий, ноктурии, выраженности симптомов по шкале IPSS и качества жизни, по сравнению с  $\alpha 1$ -АБ или только плацебо. Рекомендовано назначать комбинированное лечение  $\alpha 1$ -АБ и МХЛ пациентам с СНМП средней и тяжелой степени и объемом остаточной мочи <150 мл, если облегчение симптомов накопления недостаточно при монотерапии любым из препаратов [2].

В нескольких рандомизированных контролируемых проспективных исследованиях изучали

комбинированную терапию различными  $\alpha 1$ -АБ и МХЛ продолжительностью от четырех до двенадцати недель, либо в качестве начального лечения у мужчин с ГМП и предполагаемой ИВО, либо как последовательное лечение симптомов накопления, сохраняющихся на фоне приема  $\alpha 1$ -АБ [19-30].

В двух систематических обзорах продемонстрирована статистически достоверная эффективность комбинации  $\alpha 1$ -АБ/МХЛ в различных кратковременных исследованиях в отношении конечных точек, касающихся симптомов накопления и ГМП. Также была подтверждена безопасность МХЛ у мужчин с низким исходным объемом остаточной мочи (<200 мл). В целом, авторы считают, что добавление антимускариновых препаратов к лечению пациентов с ИВО и сопутствующим ГМП, по-видимому, приводит к облегчению симптомов и умеренному улучшению качества жизни [18, 31].

Согласно метаанализу 16 исследований с участием 3548 пациентов с ДГПЖ/ГМП, изначально комбинированное применение  $\alpha 1$ -АБ с МХЛ улучшало симптомы и качество жизни, по сравнению с монотерапией  $\alpha 1$ -АБ, не вызывая значительного ухудшения функции мочеиспускания при том, что достоверной разницы по показателю общего балла IPSS и Qmax между двумя группами достигнуто не было [32].

В настоящей наблюдательной программе комбинация алфузозина и солифенацина была назначена, как инициальная терапия у пациентов с СНМП/ДГПЖ, имеющих проявления ГМП и urgency.

В связи с тем, что, как было указано выше, в научной литературе отсутствуют данные о комбинированном применении алфузозина и солифенацина у больных СНМП/ДГПЖ, особый интерес для сравнения представляют исследования, в которых в комбинации использовали хотя бы один из этих препаратов в сходных дозах. Нами найдено несколько работ, где изучали солифенацин и тамсулозин [33-38], а также всего одна с участием алфузозина и пропиверина [39].

M.J. Drake и соавт. сообщили о длительном, в течение одного года, применении комбинированной терапии солифенацином и тамсулозином у больных СНМП, при сохранении симптоматического ответа и низкой частоты ОЗМ [34]. У мужчин с симптомами фазы накопления умеренной и тяжелой степени, нарушенным мочеиспусканием и объемом остаточной мочи <150 мл, уменьшение симптомов при использовании комбинированной терапии связано с соответствующим улучшением качества жизни по сравнению с плацебо и монотерапией  $\alpha 1$ -АБ [35]. Комбинированная терапия препаратом содержащим фиксированные дозы солифенацина (6 мг) и тамсулозина (0,4 мг),

**Таблица 2. Сравнение основных исходных показателей групп пациентов в исследованиях S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] и АВИАТОР**

**Table 2. Comparison of the main initial parameters in patient groups in the S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] and AVIATOR studies**

Параметр Parameters	Исследование / Investigation		
	S.A. Kaplan, 2012*	H.J. Cho, 2014**	«АВИАТОР»
Возраст, лет Age, years	63,8±8,4	61,5±11,1	60,7±6,4
IPSS, баллы IPSS, points	17,5±5,8	18,4±7,2	20,2±4,9
Симптомы накопления, баллы Storage symptoms, points	7,8±2,6	8,4±3,2	9,4±2,1
Симптомы опорожнения, баллы Voiding symptoms, points	9,7±4,6	10,5±4,9	10,8±4,2
QOL, баллы/ points	-	4,8±4,3	4,8±0,5
OABSS, баллы/ points	-	8,0±3,34	10,5±2,4
Объем ПЖ, мл / см <sup>3</sup> *** Prostate volume, ml/sm <sup>3</sup>	-	29,4±9,2	49,9±12,0
Qmax, мл/с / ml/s	8,2±3,1	16,5±5,8	11,5±0,8
Объем мочеиспускания, мл Voiding volume, ml	174,7±62,5	210,3±115,3	204,1±51,4
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, ml	34,6±20,4	27,8±51,3	49,7±35,3

\* Данные группы, получавшей тамсулозин (0,4 мг/сут) и солифенацин (6 мг/сут)

\*\*Данные группы, получавшей алфузозин (10 мг/сут) и пропиверин (20 мг/сут)

\*\*\*В исследовании HJ Cho и соавт. (2014) объем ПЖ измеряли в мл

\* Data from the group receiving tamsulosin (0.4 mg/day) and solifenacin (6 mg/day)

\*\*Data from the group receiving alfuzosin (10 mg/day) and propiverine (20 mg/day)

\*\*\*In a study by HJ Cho et al. (2014) pancreatic volume was measured in ml

улучшила симптомы ГМП по шкале OAB-q более, чем у 80% пациентов с СНМП/ДГПЖ, неадекватно ответивших на монотерапию, при высокой «стойкости» результатов лечения (77% на 40-52-й неделях) и низком риске развития ОЗМ [36]. В настоящем исследовании продемонстрировано существенное и статистически достоверное улучшение СНМП и показателя Qmax и через 4, и через 12 недель комбинированной терапии.

S.A. Kaplan и соавт. сравнили эффективность и безопасность комбинированного применения тамсулозина 0,4 мг и солифенацина в дозе 6 мг или 9 мг в сравнении с плацебо у пациентов с ГМП и ИВО, выраженность СНМП по IPSS у которых была >7 баллов, Qmax <12 мл/с и объем мочеиспускания >120 мл. Авторы сообщили, что в обеих группах наблюдали сходное и достоверное уменьшение числа мочеиспусканий в сутки и увеличение объема мочеиспусканий по сравнению с группой плацебо, но аналогичную с плацебо динамику общего IPSS, симптомов накопления и опорожнения, а также эпизодов ургентности. Они обнаружили, что при комплексном уродинамическом исследовании (КУДИ) оба варианта комбинированной терапии после 12 недель лечения не превосходили плацебо по показателям Qmax и Pdet/Qmax [37].

Показательно, что эффективность комбинированной терапии оказалась наиболее наглядной у мужчин с СНМП средней и тяжелой степени [33]. В наше исследование были включены пациенты с умеренными и, преимущественно, выраженными СНМП, со средним исходным уровнем IPSS – 20,2±4,9 баллов, у кото-

рых были достигнуты наглядные и статистически значимые результаты лечения.

В качестве примера для дальнейшего сравнения нами были отобраны два исследования [37, 39], наиболее близкие по дизайну и исходным параметрам пациентов с обсуждаемой наблюдательной программой (табл. 2).

Из упомянутого выше исследования S.A. Kaplan и соавт. для сравнения нами взяты результаты группы из 67 пациентов, получавших в комбинации солифенацин 6 мг и тамсулозин 0,4 мг в сутки. Средний исходный показатель IPSS у них составил 17,5±5,8 баллов, Qmax – 8,2±3,1 мл/с, объем мочеиспускания – 210,3±115,3 мл, число мочеиспусканий за 24 часа – 10,7±2,9, а эпизодов ургентности – 2,9±3,3. В этом исследовании, согласно Qmax и данным КУДИ, было много пациентов с ИВО, что, вероятно, повлияло на итоговые результаты: через 12 недель наблюдали достоверное снижение СНМП по IPSS, в среднем, на 45,7%, частоты мочеиспусканий – на 17,8% и эпизодов ургентности – на 51,7%, а также увеличение Qmax на 19,4% (табл. 2, 3).

В исследование H.J. Cho и соавт. было включено 150 больных СНМП/ДГПЖ, которые были рандомизированы на 3 группы, получавшие: алфузозин 10 мг/сут (А); алфузозин 10 мг/сут и М-холинолитик – пропиверин 10 мг/сут (В); алфузозин 10 мг/сут. и пропиверин 20 мг/сут. (С). Лечение продолжали 8 недель. Интересно, что в этом исследовании критерии включения были наиболее близки к описываемой наблюдательной программе: IPSS ≥ 8; QoL ≥ 3; OABSS ≥ 3; вопрос 3 шкалы OABSS ≥ 2; Qmax > 5 мл/с; объем остаточной мочи

Таблица 3. Сравнение динамики изменения клинических показателей (в %) в исследованиях S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] и АВИАТОР

Table 3. Comparison of changes in clinical parameters (in %) in the studies S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] and AVIATOR

Параметр Parameters	Исследование / Investigation		
	S.A. Kaplan, 2012*	H.J. Cho, 2014**	«АВИАТОР»
	Тамсулозин/ Tamsulosin 0,4 мг/мг Солифенацин/ Solifenacin 6 мг/мг	Алфузозин/ Alfuzosin 10 мг/мг Пропиверин/ Propiverin 20 мг/мг	Алфузозин/ Alfuzosin 10 мг/мг Солифенацин / Solifenacin 5 мг/мг
IPSS, баллы IPSS, points	- 45,7%	- 35,9%	- 72,3%
Симптомы накопления Storage symptoms	- 43,6%	- 42,7%	- 73,4%
Симптомы опорожнения Voiding symptoms	- 47,4%	- 36,2%	- 72,2%
QOL, баллы/ points	–	- 39,6%	- 79,1%
OABSS, баллы/ points	–	- 53,7%	- 80,9%
Qmax, мл/с / ml/s	+ 19,4%	+18,4%	+ 52,2%
Объем мочеиспускания, мл Voiding volume, ml	+ 20,8%	+17,2%	+ 6,5%
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, ml	+ 68,2%	+ 94,6%	- 75,6%

\* Данные группы, получавшей тамсулозин (0,4 мг/сут) и солифенацин (6 мг/сут)

\*\*Данные группы, получавшей алфузозин (10 мг/сут) и пропиверин (20 мг/сут)

\* Data from the group receiving tamsulosin (0.4 mg/day) and solifenacin (6 mg/day)

\*\*Data from the group receiving alfuzosin (10 mg/day) and propiverine (20 mg/day)

< 200 мл. Для ориентировочного сравнения нами была выбрана группа из 50 пациентов, получавших алфузозин 10 мг/сут. и пропиверин 20 мг/сут, у которых исходно выраженность СНМП составила по IPSS  $18,4 \pm 7,2$  баллов, по шкале OABSS –  $8,0 \pm 3,34$  баллов,  $Q_{max}$  –  $16,5 \pm 5,8$  мл/с, объем мочеиспускания –  $210,3 \pm 115,3$  мл и объем остаточной мочи –  $27,8 \pm 51,3$  мл. Из этих показателей видно, что в программе участвовало немного пациентов с ИВО (исходная  $Q_{max}$  близка к норме). Вероятно, именно поэтому увеличение  $Q_{max}$  во всех группах оказалось статистически недостоверным и на фоне терапии алфузозином составило всего 5,3%, а при комбинированной терапии 11,7-18,4%. Увеличение объема остаточной мочи в группе комбинированного лечения «С» составило 94,6%, что, как и динамика  $Q_{max}$ , было статистически недостоверным. При этом, комбинированное лечение значительно улучшило показатели IPSS – на 35,9%, включая локусы симптомов накопления и опорожнения, OABSS – на 53,7%, в том числе вопроса 3 этой анкеты – на 55,0% и QOL – на 39,6% (табл. 2, 3) [39].

Из таблицы 2 видно, что в наблюдательную программу АВИАТОР были включены пациенты с более выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания, по сравнению с исследованиями сравнения. В то же время, благодаря исключению пациентов с внутрипузырной протрузией >10мм, в нем не было большого числа пациентов с «механической» ИВО, но присутствовали мужчины с функциональной ИВО (исходный  $Q_{max}$  –  $11,5 \pm 0,8$  мл/с), ГМП и urgenностью, связанными с ДГПЖ. Вероятно, именно поэтому в нашей программе удалось добиться более выраженного положительного эффекта практически по всем основным клиническим параметрам (табл. 3).

При комбинированном лечении с использованием  $\alpha 1$ -АБ и антимукарбиновых препаратов, наблюдают побочные эффекты, характерные для препаратов обоих классов. Наиболее распространенные нежелательные явления – сухость во рту и нарушение эякуляции, которые могут проявляться чаще, чем при использовании каждого лекарственного средства в отдельности, что невозможно объяснить простым суммированием частоты нежелательных явлений препаратов [31, 40]. Так, в упомянутых выше исследованиях S.A. Kaplan и соавт. и H.J. Cho и соавт. частота сухости во рту составила 4,0-12,2% [37, 39]. В исследованиях с монотерапией алфузозином отмечена низкая частота развития ретроградной эякуляции, по данным одной из последних работ – всего в 0,19% [11]. Настоящая программа продемонстрировала очень низкую частоту нежелательных явлений, не превысившую 2,5% у 2,5% пациентов (сухость во рту – 2,0%, ретроградная эякуляция – 0,5%), что значительно лучше, чем в других исследованиях комбинированной терапии с использованием алфузозина или солифенацина.

Отдельным является вопрос о возможном ухудшении сократимости детрузора при использовании МХЛ у больных ДГПЖ с ИВО, увеличением объема остаточной мочи и развитием ОЗМ. Известно, что МХЛ, применяемые для лечения ГМП у мужчин, статистически недостоверно изменяют параметры мочеиспускания и увеличивают объем остаточной мочи и частоту ОЗМ [40, 41]. Увеличение объема остаточной мочи после лечения МХЛ у мужчин с ДГПЖ не является редкостью. В то же время показано, что солифенацин в сочетании с  $\alpha 1$ -АБ не вызывал достоверного ухудшения  $Q_{max}$  у мужчин с симптомами ГМП [28, 42]. На фоне комбинированного лечения может наблюдаться повышение объема остаточной мочи, что обычно не является клинически значимым, а риск развития ОЗМ низок до одного года наблюдения [43]. В целом, EAU заключает, что существует низкий риск развития ОЗМ при применении  $\alpha 1$ -АБ и МХЛ у мужчин, о которых известно, что объем остаточной мочи у них не превышает 150 мл [2].

Так, в упомянутых исследованиях S.A. Kaplan и соавт. и H.J. Cho и соавт. на фоне увеличения  $Q_{max}$  на 19,4% и 18,4%, к концу наблюдения зарегистрирован рост объема остаточной мочи на 68,2% и 94,6%, соответственно, что, однако, не было клинически значимым [37, 39]. Показательно, что в нашей наблюдательной программе увеличение  $Q_{max}$  составило 52,2% при уменьшении объема остаточной мочи на 75,6% (табл. 3). Это мы также объясняем эффективностью примененной комбинации препаратов и исключением из исследования пациентов с выраженной механической ИВО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наблюдательная программа «АВИАТОР» является первым исследованием, в котором изучали эффективность и безопасность комбинации алфузозина 10 мг (Алфупрост® МР) и солифенацина 5 мг (Везигамп) у больных СНМП/ДГПЖ с ГМП и urgenностью. Она продемонстрировала:

- высокую эффективность в отношении симптомов фаз и опорожнения, и накопления;
- достоверное и значительное улучшение объемных показателей мочеиспускания;
- достоверное улучшение качества жизни пациентов;
- высокую безопасность лечения;
- высокую удовлетворенность пациентов переносимостью лечения и приверженностью лечению;
- высокую удовлетворенность врачей клинической эффективностью и переносимостью лечения.

Исключительная эффективность и безопасность лечения в настоящем исследовании достигнута благодаря впервые использованной комбинации препаратов, тщательному отбору пациентов и исключению из

группы наблюдения лиц с выраженной механической ИВО. Полученные результаты позволяют рекомендовать указанную комбинированную терапию (Алфупрост® МР и Везигамп) в качестве первой линии терапии СНМП при ДГПЖ и ГМП с целью нормализации показателей мочеиспускания и улучшения качества жизни пациентов. Наилучшие результаты можно ожидать у пациентов: с умеренными и выраженными симптомами (IPSS >8); умеренными нарушениями мочеиспускания ( $Q_{max}$  7-15 мл/с); при отсутствии выра-

женной ИВО механического типа (внутрипузырная простатическая протрузия менее 10 мм) и объеме остаточной мочи менее 150 мл. Высокая эффективность, как и минимальные клинически незначимые нежелательные явления, связанные с применением препаратов, дают основание надеяться на сохранение хороших функциональных результатов, безопасности и приверженности комбинированной терапии и на более длительных сроках наблюдения, в том числе у пациентов с отягощенным соматическим статусом. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2020. 54 с. [Электронный ресурс]. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Clinical guidelines Benign prostatic hyperplasia. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. 54 p. [Electronic resource] (In Russian)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1).
2. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann RW, Malde S, Netsch C, et al. Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guide-lines. EAU 2023, 106 p. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management>.
3. Wadie BS, el Ebrahim HE, Gomha MA. The relationship of detrusor instability and symptoms with objective parameters used for diagnosing bladder outlet obstruction: a prospective study. *J Urol* 2002;168(1):132-4.
4. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Hofner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 54(2):419-26. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.02.017>.
5. Athanasopoulos A, Perimenis P. Efficacy of the combination of an alpha1-blocker with an anticholinergic agent in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with bladder outlet obstruction. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14):2429-33. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.14.2429>.
6. 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;25(6):627-33. <https://doi.org/10.1007/s00345-007-0212-5>.
7. Abrams P, Kaplan S, Hendrik J, De Koning G, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;173(3 Pt 1):999-1004. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00483-0).
8. Lee HN, Lee KS, Kim JC, Chung BH, Kim CS, Lee JG, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract* 2015;69(4):444-53. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12581>.
9. Mari A, Antonelli A, Cindolo L, Fusco F, Minervini A, De Nunzio C. Alfuzosin for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: a systematic review of the literature and narrative synthesis. *Ther Adv Urol* 2021;13:1756287221993283. <https://doi.org/10.1177/1756287221993283>.
10. Song K, Choo MS, Lee KS, Han JY, Lee YS, Kim JC, Cho JC. The long-term effect of alfuzosin in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: evaluation of voiding and storage function with respect to bladder outlet obstruction grade and contractility. *Urology* 2011;77(5):1177-82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.012>.
11. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Берников А.Н. Результаты реальной клинической практики влияния монотерапии алфузозином на сексуальную функцию пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (итоги Российского многоцентрового исследования) *Урология* 2022;(6):21-9. [Pushkar D.Yu., Lorant O.B., Bernikov A.N. The influence of alfuzosin monotherapy on the sexual function of patients with benign prostatic hyperplasia in real clinical practice (results of a Russian multicenter study). *Urologiya = Urologia* 2022;(6):21-9. (In Russian)].
12. Ronchi P, Gravina GL, Galatioto GP, Costa AM, Martella O, Vicentini C. Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn* 2009;28(1):52-7. <https://doi.org/10.1002/nau.20586>.
13. Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD, Gittelman M, Andoh M, Forero-Schwanhaeuser S. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported out-comes. *Aging Male* 2010;13(2):100-7. <https://doi.org/10.3109/13685530903440408>.
14. 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;64(6):1081-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.07.031>.
15. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Суриков В.Н., Егоров А.А. Сравнительная оценка эффективности применения terazолина и тамсулозина у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2002;(5 Приложение):3-12. [Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Surikov V.N., Egorov A.A. Comparative assessment of the effectiveness of terazosin and tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2002;(5 Suppl):3-12. (In Russian)].
16. Praus F, Miernik A. Silodosin zur Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei Männern mit gutartiger Prostatahyperplasie. *Der Urologe* 2019;58(7):795-8. [Praus F, Miernik A. LUTS in BPH patients: Comparison of silodosin versus tamsulosin, naftopidil, alfuzosin and placebo for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Der Urologe* 2019;58(7):795-8. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0955-9>. (In German)].
17. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1(6):332-5. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500267>.
18. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(4):487-507. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02611.x>.
19. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O, TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2011;3(1):29-35. <https://doi.org/10.1111/j.1757-5672.2010.00081.x>.
20. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169(6):2253-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000067541.73285.eb>.
21. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94(6):817-20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05039.x>.
22. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1334-8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173630.94559.fd>.
23. Yang Y, Zhao X-f, Li H-z, 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 (Engl)* 2007;120(5):370-4.
24. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, 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):1002-10. <https://doi.org/10.4065/83.9.1002>.
25. 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):534-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.11.026>.
26. 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):2825-30. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.023>.
27. Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;109(12):1831-40. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10624.x>.
28. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomized controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013;64(6):1003-12. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.034>.
29. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Schiavina R, Brunocilla E, Novara G, et al. Tolterodine in the treatment of male LUTS. *Curr Urol Rep* 2015;16(9):60. <https://doi.org/10.1007/s11934-015-0531-9>.
30. Kim TH, Jung W, Suh YS, Yook S, Sung HH, Lee K. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2016;117(2):307-15. <https://doi.org/10.1111/bju.13267>.
31. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C., Kaplan S., Stief C, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011;60(1):94-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.054>.
32. Kim HJ, Sun HY, Choi H, Park JY, Bae JH, Doo S.W. et al. Efficacy and safety of initial combination treatment of an alpha blocker with an anticholinergic medication in benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms: updated metaanalysis. *PLoS One* 2017;12(1):e0169248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169248>.
33. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol* 2013;64(23):398-407. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.031>.
34. Drake MJ, 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):262-70. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.013>.
35. Drake MJ, Sokol R, Coyne K, Hakimi Z, Nazir J, Dorey J, et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int* 2016;117(1):165-72. <https://doi.org/10.1111/bju.13162>.
36. Rees J, Foley S, Huang M, Arias JR, Skoumal R, Walters C, et al. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. *Neurourol Urodyn* 2019;38(3):981-9. <https://doi.org/10.1002/nau.23944>.
37. Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013;63(1):158-65. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.003>.
38. Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol* 2014;46(3):523-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0551-7>.
39. Cho HJ, Shin SC, Seo DY, Cho JM, Kang JY, Yoo TK, et al. Comparison of alfuzosin 10 mg with or without propiverine 10 mg, 20 mg in men with lower urinary tract symptom and an over-active bladder: randomised, single-blind, prospective study. *Int J Clin Pract* 2014;68(4):471-7. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12339>.
40. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner EC, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28. DOI: 10.1001/jama.296.19.2319. M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28. <https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2319>.
41. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007;99(1):85-96. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06574.x>.
42. Gong M, Dong W, Huang H, Gong Z, Deng D, Qiu S, et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(9):1781-92. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1074067>.
43. Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K. et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One* 2017;12(2):e0170726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170726>.

## Сведения об авторе:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Автор ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

## Вклад автора:

Сивков А.В. – поиск литературы в базах данных, статистическая обработка данных и написание статьи, 100%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке АО «РАНБАКСИ» (группа компаний «SUN PHARMA»).

**Статья поступила:** 22.10.23

**Результаты рецензирования:** 27.11.23

**Исправления получены:** 15.12.23

**Принята к публикации:** 15.12.23

## Information about authors:

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

## Authors' contributions:

Sivkov A.V. – literature search in databases, statistical data processing and article writing, 100%

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was conducted with the support of RANBAXI JSC (SUN PHARMA group of companies).

**Received:** 22.10.23

**Peer review:** 27.11.23

**Corrections received:** 15.12.23

**Accepted for publication:** 15.12.23