

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СИЛОДОЗИНА В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И НОКТУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Стусь, Н.Н. Моисеенко, Ю.Ю. Цепелев, С.В. Шомченко, А.А. Можейко, Н.В. Агафонов, Н.В. Краснов, В.В. Коштура, Е.Г. Ольховская, Э.Л. Фиделев, К.А. Храмов, И.М. Русинко, А.А. Кравец

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Введение. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – довольно частая проблема, с которой сталкиваются мужчины старших возрастных групп. ДГПЖ обнаруживается более чем у 30% мужчин в возрасте 60 лет и у 43% – 70 лет [1].

Основная цель медикаментозной терапии ДГПЖ в начальных стадиях заключается в купировании СНМП в короткие сроки, сведение к минимуму побочных эффектов лечения, предотвращении развития осложнений в поддержании качества жизни пациентов на высоком уровне. На сегодняшний день применение α -адреноблокаторов является средством первого выбора при консервативной терапии больных с ДГПЖ. Блокирование α -адренорецепторов, расположенных в гладкомышечных волокнах шейки мочевого пузыря и предстательной железы, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры, в результате чего происходит быстрое уменьшение СНМП и повышение качества жизни пациента [2–4].

На фоне прогрессирования доброкачественной гиперплазии в предстательной железе наблюдается экспрессия α 1A-подтипа адренорецепторов и постоянная их стимуляция. Это способствует повышению тонуса гладкомышечных структур мочевого пузыря, задней уретры, предстательной железы и развитию обструкции нижних мочевых путей [5].

Подтип α 1A-адренорецепторов локализируются преимущественно в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры, капсуле и строме предстательной железы. Соответственно, препараты, обладающие избирательным действием на α 1A-адренорецепторы, вызывают меньше нежелательных побочных эффектов со стороны других органов и систем, таких как не-

стабильность артериального давления при перемене положения тела [6].

Силодозин – уроселективный α 1A-адреноблокатор, который показан для лечения дизурических расстройств при ДГПЖ. Препарат избирательно действует на α 1A-адренорецепторы выше в сравнении с α 1B- и α 1D-подтипами более чем в 100 и 50 раз соответственно, что было подтверждено в ряде исследований [Tatemishi S. et al., 2006 ; Lepor H., 2009].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата Урорек (силодозин) при ноктурии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 236 пациентов, находившихся на лечении в клинике урологии КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» и других лечебных учреждениях г. Днепр и области.

Критерии включения:

- мужчины от 52 до 88 лет;
- диагноз: доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- хорошая или удовлетворительная переносимость ортостатической пробы;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения:

- рак предстательной железы или уровень ПСА более 10 нг/мл;
- клиренс креатинина менее 30 мл/мин.;
- наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний (печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность), способных существенно повлиять на результаты исследования;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

– неспособность пациента к адекватному сотрудничеству.

Пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на затрудненное мочеиспускание, частое (2–6 раз) ночное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

На первом визите определяется уровень IPSS и фиксируется количество ночных мочеиспусканий. Назначался Урорек (силодозин) в дозе 8 или 4 мг.

Второй визит через 1–2 месяца: определялся уровень IPSS и фиксируется количество ночных мочеиспусканий.

Ограничения:

– если пациент принимает диуретики – перенести прием диуретика на первую половину дня – утренний прием;

– прием потребляемой жидкости ограничивался и переносился – за 3 часа до ночного сна.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил $70 \pm 18,3$ года. Среди исследуемых пациентов больше половины имели сопутствующую подтвержденную патологию сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца).

В исследование были включены 236 пациентов с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы и СНМП (табл. 1).

Исследуемые пациенты были разделены на две группы. Первая группа (153 пациента) принимали препарат Урорек (силодозин) в дозировке 8 мг в сутки, вторая группа (83 пациента) принимали препарат Урорек (силодозин) в дозировке 4 мг в сутки.

На фоне приема силодозина через 4–8 недель исследования вышеуказанная симптоматика статистически значимо изменилась в обеих группах исследования. Степень снижения индекса симптомов инфравезикальной обструкции (IPSS) представлена на рис. 1.

Снижение IPSS составило от $18,9 \pm 9$ баллов до $12,3 \pm 6$ баллов в группе Урорек 8 мг, что составляет – 31%. Снижение IPSS в группе Урорек 4 мг составило от $16,0 \pm 8$ баллов до $11,3 \pm 5$ баллов, что составляет – 29%, что показывает достаточно высокую эффективность Урорека при СНМП.

Количественный анализ ноктурии до и после лечения в обеих группах показывает статистически значимое снижение количества ночных мочеиспусканий (рис. 2).

Количество ночных мочеиспусканий у пациентов на фоне приема препарата Урорек 8 мг достоверно снизилось с $3,8 \pm 2,3$ раза до $1,2 \pm 1,8$ раза, что в среднем на 68% ниже до начала лечения. Также значимое снижение показывает группа пациентов, принимавшая Урорек 4 мг. Отмечено достоверное снижение ноктурии с $3,8 \pm$

Таблица 1

Распределение пациентов по лечебным учреждениям

Название лечебного учреждения	Количество пациентов
Коммунальное учреждение «Днепровская шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета, консультативно-диагностическое отделение № 2	26
Коммунальное учреждение «Новомосковская центральная городская больница» Днепропетровского областного совета	27
Коммунальное учреждение «Днепропетровский областной центр кардиологии и кардиохирургии» Днепропетровского областного совета	26
Коммунальное учреждение «Городская клиническая больница № 1» г. Кривой Рог Днепропетровского областного совета	26
Коммунальное учреждение «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»	26
Коммунальное учреждение «Днепровская городская больница № 9» Днепропетровского областного совета	26
Коммунальное учреждение «Днепропетровское территориальное городское объединение № 12» Днепропетровского областного совета	27
Коммунальное учреждение «Днепровская клиническая больница станции Днепр» «Приднепровская железная дорога»	26
Коммунальное учреждение «Днепропетровский областной госпиталь ветеранов войны»	26
Всего	236

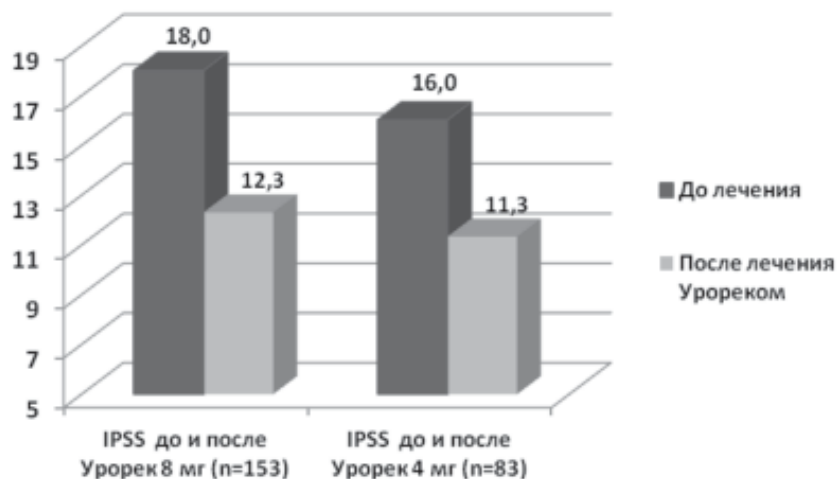


Рис. 1. Влияние Урорека на выраженность симптомов по шкале IPSS (n=236)

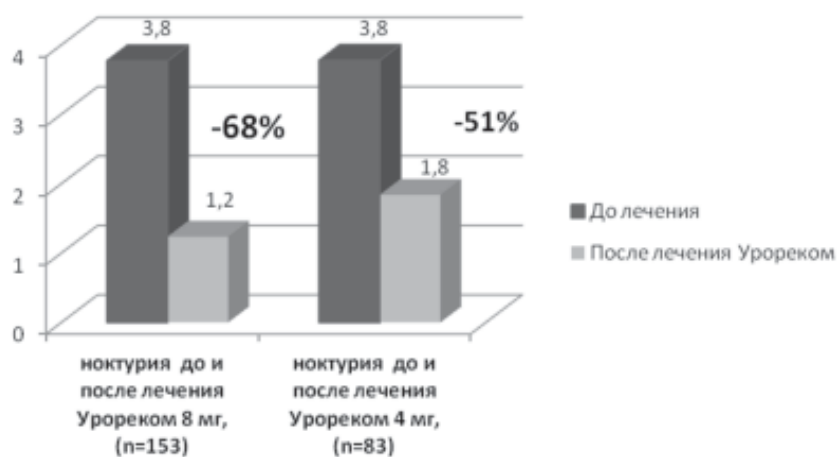


Рис. 2. Эффективность Урорека по уменьшению nocturia (n=236)

2,3 раза до $1,6 \pm 1,4$ раза, что в среднем на 51% ниже чем до начала лечения. Следует отметить высокую эффективность Урорека как 8 мг, так и 4 мг при nocturia у пациентов с ДГПЖ.

Несмотря на то, что 77% пациентов на начало исследования ранее принимали тамсулозин, после приема Урорека у них отмечено достоверное уменьшение nocturia.

Таким образом, при использовании исследуемого препарата отмечается положительная динамика лечения, что подтверждается снижением выраженности ирритативных симптомов, уменьшением ночных мочеиспусканий.

В ходе исследования проводили мониторинг показателей артериального давления у исследованных пациентов. Клинически значимого снижения АД не отмечено. В ходе проведения исследования были выявлены случаи возникновения побочных реакций. Наиболее часто отмечалась ретроградная эякуляция,

которая коррелировала с улучшением мочеиспускания.

Силодозин: новые данные. Отличительной особенностью силодозина есть быстрый эффект. Это особенно важно у пациентов с осложнениями ДГПЖ. Терапия силодозином статистически значительно повышает вероятность успешного восстановления мочеиспускания после удаления катетера у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и острой задержкой мочи [10].

Исследователи рандомизировали 60 пациентов в возрасте старше 50 лет с острой задержкой мочи в группу 8 мг силодозина 1 раз в сутки и группу плацебо на три дня, с последующим удалением катетера. При повторном развитии острой задержки мочи или объеме остаточной мочи более 150 см^3 повторно устанавливали катетер. Всем пациентам, у которых успешно восстановилось мочеиспускание, назначали

силодозин вне зависимости от первоначальной группы. В обеих группах у пациентов были схожие демографические и клинические характеристики. Частота успешного восстановления мочеиспускания была статистически значимо выше в группе силодозина по сравнению с группой плацебо (76,7% и 36,7%), согласно результатам, опубликованным Santosh Kumar, с соавторами [10] журнал *Urology*.

При многофакторном анализе показано, что применение силодозина повышало вероятность успешного восстановления мочеиспускания на 87%. Объем остаточной мочи при острой задержке мочи более 800 см³ и показатель Международного индекса симптомов простаты более 25 баллов до задержки мочи коррелировали с риском отсутствия восстановления самостоятельного мочеиспускания после удаления катетера. Исследователи не отмечали нежелательных явлений на фоне применения силодозина.

К α -адреноблокаторам могут быть предъявлены повышенные требования в плане селективности при состояниях, клинически схожих с побочными действиями α -адреноблокаторов. Например, склонность к гипотензии, особенно на фоне ишемической болезни сердца (α -адреноблокаторы повышают потребность миокарда в кислороде и могут спровоцировать приступ стенокардии или аритмии), раньше была поводом для отказа от лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы α -адреноблокаторами. Сейчас вполне обоснованно можно применить силодозин. Тахикардия и тахикардия в настоящее время корректируются медикаментозно, однако если есть необходимость назначить такому больному α -адреноблокатор, то селективность нужна более высокая. Тем самым мы уменьшим риск рецидивов нарушения ритма. В силу своей наивысшей уроселективности силодозин предпочтителен, если пациент принимает гипотензивные препараты, а также ингибиторы ФДЭ-5 (тадалафил, силденафил). Учитывая преимущественно пожилой возраст больных с ДГПЖ, фактор безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы при одновременном приеме α -блокаторов с гипотензивными препаратами, ингибиторами ФДЭ-5 становится особенно актуальным.

Прием α -адреноблокаторов может усиливать желудочную секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта. Гастроэнтерологические противопоказания фигурируют в аннотациях далеко не всех препаратов этой группы. Однако, если пациент страдает язвой или эрозиями желудка, пищевода, двенадцатиперстной

кишки, рецидивирующим гиперацидным гастритом и одновременно имеет показания к приему α -адреноблокатора, то препаратом выбора будет наиболее селективный из них – силодозин.

В работе J. Nickel и соавт. [11] пациенты с умеренно или значительно выраженными симптомами хронического простатита/хронической тазовой боли (средний возраст больных 48 лет) принимали силодозин по 4 мг (n=52), 8 мг (n=45) или плацебо (n=54). Было отмечено, что лечение силодозином в дозе 4 мг/сутки способствовало более значимому уменьшению выраженности симптомов и улучшению качества жизни пациентов по сравнению с плацебо (56% против 29%; p=0,0069). Прием силодозина в дозе 8 мг не сопровождался достоверным повышением эффективности терапии.

Результаты трех двойных слепых рандомизированных исследований с участием более 800 мужчин продемонстрировали, что силодозин действует достоверно лучше, чем плацебо (p<0,001) и как минимум не уступает тамсулозину по силе влияния на симптоматику по шкале IPSS (общий балл, а также симптомы накопления и опорожнения). Силодозин оказался эффективнее тамсулозина в отношении влияния на симптомы, в наибольшей степени беспокоящие пациентов: ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание и ноктурия (p=0,03). Установлено, что силодозин начинает действовать быстро, при этом избирательно влияет на нижние мочевыводящие пути и предстательную железу, практически не затрагивая сосудистую систему [12].

При лечении 1170 пациентов в течение 40–52 недель отмечалась хорошая безопасность и переносимость терапии. Выраженность нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы была минимальной. Среди всех побочных проявлений наиболее часто встречалась ретроградная эякуляция, явившаяся причиной прекращения приема силодозина менее чем у 4% больных [13].

Таким образом, силодозин является высокоселективным антагонистом α 1A-адренорецепторов, предназначенным для лечения расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ.

Клинико-фармакологический профиль силодозина имеет ряд особенностей и преимуществ, включающих уроселективность, прием 1 раз в сутки, стандартную дозировку 8 мг, не требующую коррекции у мужчин пожилого возраста, а также возможность одновременного при-

менения с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа и гипотензивными препаратами [14].

Выводы

Применение препарата Урорек® (силодозин) в течение 1–2 месяцев в суточной дозе 8 или 4 мг достоверно привело к уменьшению симптоматики ДГПЖ и улучшению качества жизни, уменьшению ноктурии.

Побочный эффект в виде ретроградной эякуляции, коррелировал с более выраженным снижением СНМП.

Побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечено.

Ноктурия уменьшилась на 68% (группа Урорек 8 мг) и на 51% (группа Урорек 4 мг) по сравнению с исходным уровнем, в том числе и у пациентов, которые ранее принимали тамсулозин (77%).

Более выраженный эффект силадозина по сравнению с тамсулозином может быть обусловлен наличием 3 атомов фтора в составе молекулы силадозина.

Список литературы

1. *Change of expression levels of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes by administration of alpha 1d-adrenoceptor-subtypeselective antagonist naftopidil in benign prostate hyperplasia patients / Kojima Y., Sasaki S., Shinoura H. et al. // Prostate. – 2007. – V. 67. – P. 1285–1292.*
2. *Djavan B., Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction // Eur. Urol. – 1999. – V. 36. – P. 1–3.*
3. *Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha A1 adrenergic receptor subtypes in human prostate / Price D.T., Schwinn D.A., Lomasney J.W. et al. // J. Urol. – 1993. – V. 150. – P. 546–551.*
4. *Matsukawa Y. Long-term efficacy of silodosin on the lower urinary tract function in patients with benign prostatic hyperplasia according to prostate size: prospective investigation using pressure-flow study / Matsukawa Y., Hattori R., Yanamoto T. et al. // Eur. Urol. Suppl. – 2011. – V. 10(2). – P. 121.*
5. *Prospective Randomized Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Silodosin in the Management of Acute Urinary Retention. – 2013.*
6. *Michel M.C., Casi M., Anonellini A. Silodosin consistently improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH. Analysis of three phase III placebo-controlled studies // Eur. Urol. – 2011. – V. 10(2). – P. 121–122.*
7. *Montorsi F. Profile of silodosin // Eur. Urol. Suppl. – 2010. – V. 9. – P. 491–495.*
8. *Nickel J.C., O’Leary M.P., Lepor H. et al. Silodosin for men with chronic prostatitis chronic pelvic pain syndrome: results of a phase multicenter, double-blind, placebo controlled study // J. Urol. – 2011. – V. 186. – P. 125–131.*
9. *Russo A., Hedlund P., Montorsi F. Silodosin from bench to bedside: selectivity, safety, and sustained efficacy // Eur. Urol. Suppl. – 2011. – V. 10. – P. 445–450.*
10. *Santosh Kumar, D. Prasad, Tiwari, Shrawan K. Singh, Yoshida M., Kudoh J., Homma Y. et al. Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia // Clin. Interv. Aging. – 2011. – V. 6. – P. 161–172.*
11. *Yu H.J., Lin A.T., Yang S.S. et al. Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) // Br. J. Urol. Int. – 2011. – V. 108(11). – P. 1843–1848.*

Реферат

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ СИЛОДОЗИНУ У ЛІКУВАННІ СИМПТОМІВ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ І НОКТУРІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.П. Стусь, М.М. Моїсеєнко, Ю.Ю. Цепелев,
С.В. Шомченко, О.О. Можейко,
М.В. Агафонов, М.В. Краснов, В.В. Коштура,
О.Г. Ольховська, Е.Л. Фіделєв, К.А. Храмов,
І.М. Русинко, О.О. Кравець

Симптоми нижніх сечових шляхів на тлі доброякісної гіперплазії передміхурової залози складають часту проблему у чоловіків старшої вікової групи і виникають у 43% випадків після 70 років. Для усунення цих симптомів (у т.ч. і ноктурії) використовували лікування препаратом Урорек (силодозин) у дозах 4 мг і 8 мг на добу протягом 1–2 місяців. У дослідженні брали участь 236 пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Вік пацієнтів від 52 до 88 років. Ефективність дії препарату на симптоми захворювання оцінювали за шкалою IPSS та кількістю нічних сечовипускань. Одночасно проводили моніторинг показників артеріального тиску у всіх пацієнтів.

Встановлено, що через 8 тижнів лікування відзначається зниження IPSS у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 8 мг на добу, з $18,9 \pm 9$ балів до $12,3 \pm 6$ балів (31%). У пацієнтів, які отримували препарат у дозі 4 мг на добу, зниження балів склало від $16,0 \pm 8$ до $11,3 \pm 5$ (29%). Кількість нічних сечовипускань зменшилась у першій групі на 68%, у другій – на 51%. Побічний ефект у вигляді ретроградної еякуляції, прямо корелював із зниженням симптомів нижніх сечових шляхів. Препарат суттєво не впливав на стан артеріального тиску у пацієнтів на всіх етапах лікування.

Проведене дослідження показало достатньо високу ефективність використання препарату Урорек (силодозин) для лікування розладів сечопуску у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, ноктурія, силодозин.

Адреса для листування

В.П. Стусь
E-mail: viktor.stus@gmail.com

Summary

ESTIMATION OF EFFICIENCY AND SAFETY SILODOSIN IN TREATMENT OF THE SYMPTOM BOTTOM URIC WAYS AND NOKTURIA AT PATIENTS FROM GOOD-QUALITY HIPERPLAZIE PROSTATE

V.P. Stus, N.N. Moiseenko, Y.Y. Cepelev,
S.V. Shomchenko, A.A. Mogeiko,
N.V. Agafonov, N.V. Krasnov, V.V. Kostura,
E.G. Olkchowskaya, E.L. Fidelev, K.A. Hramov,
I.M. Rusinko, A.A. Kravec

Symptoms of the bottom uric ways against good-quality hiperplazie prostate represent afrequent problem at men of the senior age group and meet in 43 % of cases after 70 years. For elimination of the given symptoms used treatment by a preparation of Urorek (silodosine) in doses of 4 mg and 8 mg a day within 1–2 months. In research participated 236 patient with good-quality hiperplazie prostate. Age of patients from 52 to 88 years. Efficiency of action of a preparation on disease symptoms estimated on scale IPSS. Simultaneously carried out monitoring of indicators of arterial pressure at all patients.

It is established that in 8 weeks of treatment decrease IPSS at patients who received a preparation in a dose of 8 mg with $18,9 \pm 9$ points to $12,3 \pm 6$ (31%) a point is marked. At patients who accepted a preparation in a dose of 4 mg a day, decrease in points has made from $16,0 \pm 8$ to $11,3 \pm 5$ (29 %). The volume of residual urine has decreased in 1 group for 68 %, 2 – group for 51%. The By-effect in a kind retrograde eyaculation, directly correlated with decrease in symptoms of the bottom uric ways. The preparation did not render essential influence on a condition of arterial pressure at patients at all stages of treatment.

The conducted research has shown high enough efficiency of application of a preparation of Urorek (silodosin) for treatment of frustration urination at patients with good-quality hiperplazie prostate.

Keywords: good-quality hiperplazie prostate, symptoms of the bottom uric ways, silodozint, efficiency of application.