

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

*В.П. Стусь, К.С. Баранник, Е.П. Украинец, Н.В. Агафонов, Н.В. Краснов, В.В. Коштура, Г.И. Марченко, Е.Г. Ольховская, Н.В. Удовиченко*

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

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 [10].

Основная цель медикаментозной терапии ДГПЖ в начальных стадиях заключается в купировании СНМП в короткие сроки, сведении к минимуму побочных эффектов лечения, предотвращении развития осложнений в поддержании качества жизни пациентов на высоком уровне. На сегодняшний день применение  $\alpha$ -адреноблокаторов является средством первого выбора при консервативной терапии больных с ДГПЖ. Блокирование  $\alpha$ -адренорецепторов, расположенных в гладкомышечных волокнах шейки мочевого пузыря и предстательной железы, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры, в результате чего происходят быстрое уменьшение СНМП и повышение качества жизни пациента [2,12].

На фоне прогрессирования доброкачественной гиперплазии в предстательной железе наблюдается экспрессия  $\alpha_{1A}$ -подтипа адренорецепторов и постоянная их стимуляция. Это способствует повышению тонуса гладкомышечных структур мочевого пузыря, задней уретры, предстательной железы и развитию обструкции нижних мочевых путей [3].

Подтип  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов локализуется преимущественно в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры, капсуле и строме предстательной железы. Соответственно, препараты, обладающие избирательным действием на  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы, вызывают меньше нежелательных побочных эффектов со стороны других органов и систем, таких как нестабильность артериального давления при перемене положения тела [1].

Силодозин – новый уроселективный  $\alpha_{1A}$ -адреноблокатор, который показан для лечения дизурических расстройств при ДГПЖ. Препарат избирательно действует на  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы сильнее в сравнении с  $\alpha_{1B}$ - и  $\alpha_1$ -подтипами более чем в 100 и 50 раз соответственно, что было подтверждено в ряде исследований.

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности препарата Урорек (силодозин) в лечении СНМП при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

**Материалы и методы исследования.** Нами было обследовано 131 пациента с СНМП на фоне ДГПЖ. Всем пациентам было выполнено обследование в объеме: оценка жалоб, определение баллов по шкале IPSS, определение индекса качества жизни, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимия крови, определение ПСА, трансабдоминальное УЗИ почек, мочевого пузыря, предстательной железы, определение объема остаточной мочи. В ходе исследования проводили мониторинг показателей артериального давления у исследованных пациентов.

В исследование включено 131 пациента, находившегося на лечении в клинике урологии КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» и других лечебных учреждений г. Днепропетровска и области (табл. 1).

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины от 48 до 91 года;
- 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;

Распределение пациентов по лечебным учреждениям

Название лечебного учреждения	Количество пациентов
Коммунальное учреждение «Днепропетровская шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета	19
Коммунальное учреждение «Новомосковская центральная городская больница» Днепропетровского областного совета	19
Коммунальное учреждение «Днепропетровский областной центр кардиологии и кардиохирургии» Днепропетровского областного совета	19
Коммунальное учреждение «Царичанская центральная районная больница» Днепропетровского областного совета	18
Коммунальное учреждение «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»	19
Коммунальное учреждение «Днепропетровская городская больница №5» Днепропетровского областного совета»	19
Коммунальное учреждение «Днепропетровская клиническая больница станции Днепропетровск» «Приднепровская железная дорога»	18
Всего	131

- 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.

Критерием выбора дозировки препарата Урорек (силодозин) 8 мг являлись: выраженность СНМП, IPSS более 16 баллов, объем остаточной мочи более 50 мл, при IPSS менее 16 баллов, объем остаточной мочи менее 50 мл – доза силодозина – 4 мг.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (103 пациента), принимавшие силодозин в дозировке 8 мг, 2 группа (28 пациентов) принимавшие силодозин в дозировке 4 мг на протяжении 3 месяцев.

#### Результаты исследований и их обсуждение.

Средний возраст пациентов составил  $71,0 \pm 5,3$  года. Среди исследуемых пациентов больше половины имели сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и т.п.).

Пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на затрудненное мочеиспускание, ноктурию (3–5 раз), императивные позывы к мочеиспусканию, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Исследуемые пациенты были разделены на две группы. Первая группа (28 пациентов) принимала препарат Урорек (силодозин) в дозировке 4 мг в сутки,

вторая группа (103 пациента) – препарат Урорек (силодозин) в дозировке 8 мг в сутки.

На фоне приема силодозина через 12 недель исследования вышеуказанная симптоматика статистически значимо изменилась в обеих группах исследования. Степень снижения индекса симптомов инфравезикальной обструкции (IPSS) представлена на рис. 1.

Снижение IPSS у пациентов, получавших Урорек в дозировке 8 мг, составило от  $18,9 \pm 1,8$  до  $13 \pm 1,4$  балла (30%). Снижение IPSS у пациентов, получавших Урорек в дозировке 4 мг, составило от  $16,9 \pm 1,0$  до  $11 \pm 0,8$  балла (65%), что показывает достаточно высокую эффективность Урорека при СНМП.

Анализ результатов трансабдоминального ультразвукового исследования до и после лечения в обеих группах показывает статистически значимое снижение количества остаточной мочи (рис. 2).

При определении остаточной мочи у пациентов после приема препарата Урорек в дозировке 8 мг отмечено снижение остаточной мочи с 54 мл до 26 мл, что на 56% ниже до начала лечения. Объем остаточной мочи у пациентов после приема препарата Урорек в дозировке 4 мг снизился с 45 мл до 27 мл, что на 57% ниже до начала лечения. Такое значимое снижение объема остаточной мочи показывает высокую эффективность Урорека при ДГПЖ.

Несмотря на то, что 78% пациентов на начало исследования ранее принимали тамсулозин, после приема силодозина у них отмечено достоверное уменьшение объема остаточной мочи.

Таким образом, при использовании силодозина отмечается положительная динамика, что

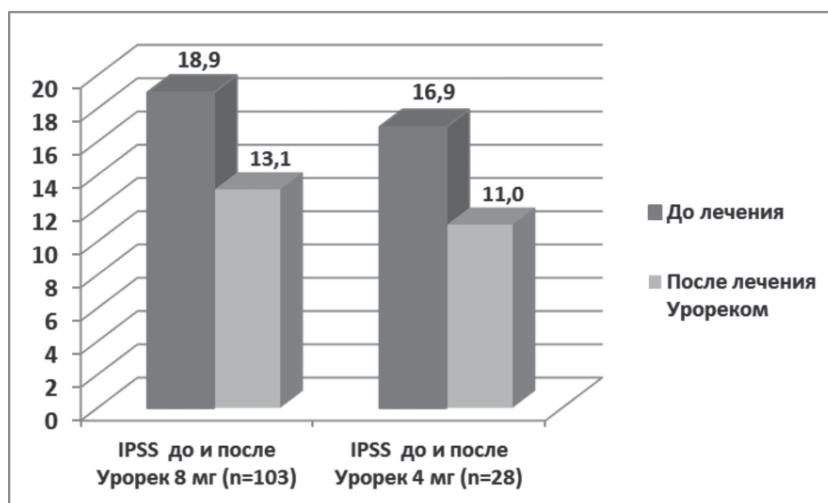


Рис. 1. Эффективность Урорека по шкале IPSS (n=131)

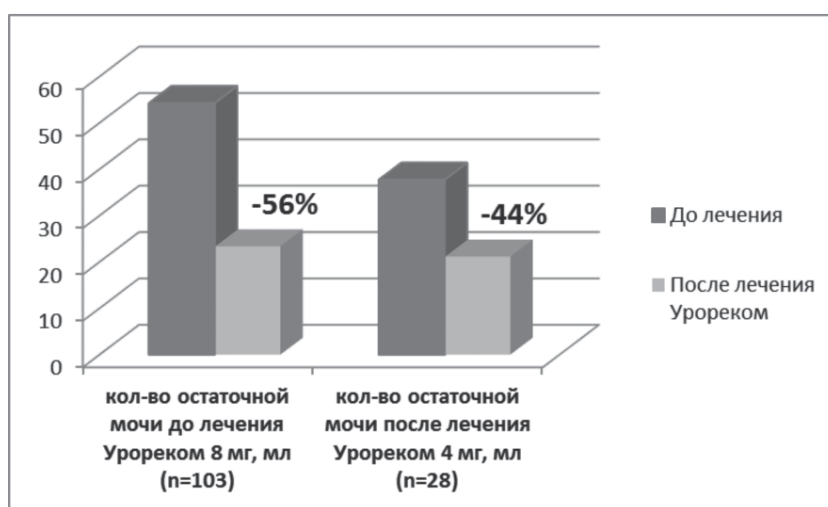


Рис. 2. Эффективность Урорека по уменьшению объема остаточной мочи (n=131)

подтверждается снижением интенсивности ирритативных жалоб, уменьшением симптомов инфравезикальной обструкции, уменьшением объема остаточной мочи.

На фоне применения препарата Урорек (силодозин), как при монотерапии, так и в сочетании с приемом гипотензивных препаратов, у пациентов не возникало снижения артериального давления, что служит подтверждением его высокой уроселективности и минимальным воздействием на  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторы сосудов.

В ходе проведения исследования были выявлены случаи побочных реакций. Наиболее часто отмечались ретроградная эякуляция (20,9%), диарея (4,1%) и назофарингит (3,6%). Ортостатическая гипотензия и головокружение имели место у 2,6 и 2,9% мужчин соответственно.

В недавно опубликованном рандомизированном мультицентровом Азиатском исследовании, в котором приняли участие 209 пациентов в возраст-

те 40 лет и старше (сумма баллов по шкале IPSS  $\geq 13$ ,  $Q_{max} < 15$  мл/с), принимавших силодозин 4 мг 2 раза в сутки или тамсулозин 0,2 мг 1 раз в сутки (дозировки препаратов, используемые в Японии) в течение 12 нед. эффективность силодозина в отношении уменьшения выраженности симптомов по шкале IPSS оказалась не хуже таковой тамсулозина ( $p = 0,53$ ).

В группе лечения силодозин по сравнению с тамсулозином чаще отмечалась ретроградная эякуляция (9,7% против 1%;  $p = 0,009$ ), в то время как тамсулозин сильнее снижал среднее систолическое давление (-4,2 мм рт. ст. и -0,1 мм рт. ст. соответственно;  $p = 0,004$ ) [7].

В ряде публикаций, представленных в 2011 г. в виде абстрактов, приводились данные о том, что силодозин быстро уменьшает выраженность симптомов накопления по шкале IPSS независимо от объема простаты ( $< 35$  мл или  $\geq 35$  мл) при оценке эффекта через 4 недели, хотя через 1 год тера-

пии у пациентов с «большой» предстательной железой симптомы опорожнения усилились по сравнению с первоначальным улучшением через 4 недели [4]. M. Michel и соавт. [5] проанализировали влияние силодозина на ноктурию у 1266 мужчин с не менее чем двумя эпизодами мочеиспускания ночью по данным 3 рандомизированных исследований III фазы: была отмечена клинически более значимая эффективность силодозина относительно плацебо ( $p < 0,0001$ ).

В работе J. Nickel и соавт. [11] 151 пациент с умеренно или значительно выраженными симптомами хронического простатита/хронической тазовой боли (средний возраст больных 48 лет) принимал 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 беспокоят 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 [8].

## 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  $\beta 1$ -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. 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.

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, ставшая причиной прекращения приема силодозина менее чем у 4% больных [9].

Таким образом, силодозин является высокоселективным антагонистом  $\alpha_{1A}$ -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 применения с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) и гипотензивными препаратами [6].

## Выводы

1. Применение препарата Урорек (силодозин) в течение 3 месяцев в суточной дозе 4 и 8 мг достоверно привело к уменьшению СНМП при ДГПЖ и улучшению качества жизни, уменьшению объема остаточной мочи.
2. Побочный эффект, в виде ретроградной эякуляции, коррелировал с более выраженным снижением СНМП.
3. Средний объем остаточной мочи снизился на 51% по сравнению с исходным уровнем, в том числе и у пациентов, которые ранее принимали тамсулозин.
4. Силодозин практически не влияет на сердечно-сосудистую систему, поэтому рекомендуется, как пожилым пациентам, так и пациентам, которые принимают антигипертензивные препараты и ингибиторы ФДЭ5.

5. 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.
6. Montorsi F. Profi le of silodosin // *Eur. Urol. Suppl.* – 2010. – V. 9. – P. 491–495.
7. Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) / Yu H.J., Lin A.T., Yang S.S. et al. // *Br. J. Urol. Int.* – 2011. – V. 108 (11). – P. 1843–1848.
8. Russo A., Hedlund P., Montorsi F. Silodosin from bench to bedside: selectivity, safety, and sustained effi cacy // *Eur. Urol. Suppl.* – 2011. – V. 10. – P. 445–450.
9. Safety and effi cacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia / Yoshida M., Kudoh J., Homma Y. et al. // *Clin. Interv. Aging.* – 2011. – V. 6. – P. 61–172.
10. Schwinn D.A., Roehrbon C.G.  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms // *Int J. Urol.* – 2008. – V. 15. – P. 193–199.
11. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study / Nickel J.C., O'Leary M.P., Lepor H. et al. // *J. Urol. (Baltimore).* – 2011. – V. 186. – P. 125–131.
12. Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an alpha-blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprostat) in the treatment of benign prostatic hyperplasia / Yamanishi T., Yasuda K., Kamai T. et al. // *Int. J. Urol.* – 2004. – V. 11. – P. 501–509.
13. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia / Djavan B., Chapple C., Marberger M. et al. // *Urology.* – 2004. – V. 64. – P. 1081–1088.

## Реферат

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

В.П. Стусь, К.С. Бараннік, Є.П. Українець,  
М.В. Агафонов, М.В. Краснов,  
В.В. Коштура, Г.І. Марченко,  
О.Г. Ольховська, М.В. Удовиченко

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 використовували лікування препаратом Урорек (силодозин) у дозах 4 мг і 8 мг на добу протягом 3 місяців. У дослідженні брали участь 131 пацієнт із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Вік пацієнтів від 48 до 91 року. Ефективність дії препарату на симптоми захворювання оцінювали за шкалою IPSS. Проводили ультразвукове трансабдомінальне дослідження простати до та після лікування. Одночасно проводили моніторинг показників артеріального тиску у всіх пацієнтів.

Встановлено, що через 12 тижнів лікування відзначається зниження IPSS у пацієнтів, які отримували препарат в дозі 8 мг на добу, з

## Summary

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

V.P. Stus, K.S. Barannik, E.P. Ukrainian,  
N.V. Agafonov, N.V. Krasnov,  
V.V. Kostura, G.I. Martchenko,  
E.G. Olkchowskaya, N.V. Udovitchenko

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 (silodozine) in doses of 4 mg and 8 mg a day within 3 months. In research participated 131 patient with good-quality hiperplazie prostate. Age of patients from 48 to 91 years. Efficiency of action of a preparation on disease symptoms estimated on scale IPSS. Spent ultrasonic transabdominale research prostate before treatment. Simultaneously carried out monitoring of indicators of arterial pressure at all patients.

It is established that in 12 weeks of treatment decrease IPSS at patients who received a preparation in a dose of 8 mg with  $18,9 \pm 1,8$  points to  $13 \pm 1,4$  point is marked. At patients who accepted a preparation in a dose of 4 mg a day, decrease in

18,9±1,8 бала до 13±1,4 бала. У пацієнтів, які отримували препарат в дозі 4 мг на добу, зниження балів склало від 16,9±1,0 до 11,0±0,8 (65%). Об'єм залишкової сечі зменшився в 1-й групі на 56%, в другій – на 44%. 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, силодозин, ефективність використання.

#### **Адреса для листування**

В.П. Стусь

E-mail: viktor.stus@gmail.com

points has made from 16,9±1,0 to 11,0±0,8 (65%). The volume of residual urine has decreased in 1 group for 56%, 2 – group for 44%. 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 (силодозина) for treatment of frustration мочеиспускания at patients with good-quality hiperplazie prostate.

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