

Уродинамические эффекты нового селективного антагониста α_{1A} -адренорецепторов силодозина в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Tomonori Yamanishi, Tomoya Mizuno, Katsuhisa Tatsumiya, Miho Watanabe, Takao Kamai, и Ken-Ichiro Yoshida

Отделение урологии медицинского университета Доккио, г. Точиги, Япония

Задачи: изучение уродинамических эффектов нового селективного антагониста α_{1A} -адренорецепторов силодозина в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Методы:** лечение силодозином (4 мг дважды в день) 36 пациентов мужского пола с ДГПЖ (69,9±7,3 года), которым требовалась хирургическая операция. У участников исследования оценка IPSS (Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы) составляла 20,7±7,4, максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) – 6,7±3,0 мл/с и объем предстательной железы – 45,6±24,5 мл. **Результаты:** после 1–12 мес лечения имело место достоверное снижение общей оценки IPSS по подопценкам накопления и опорожнения мочевого пузыря и оценки QoL (качества жизни), а также достоверное увеличение Q_{max} (во всех случаях P<0,05). Исследование уродинамики (n=29) показало после лечения достоверное (P=0,0027) увеличение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря и устранение гиперактивности детрузора (ГД) у 8 из 20 пациентов (40%) и улучшение состояния (увеличение емкости мочевого пузыря более чем на 50%) у 7 (35%) пациентов. Исследование давление/поток (n=27) показало снижение степени обструкции мочевого пузыря у 15 пациентов (56%). После терапии отмечено достоверное снижение детрузорного давления открытия, детрузорного давления при Q_{max}, индекса инфравезикулярной обструкции и класса обструкции по Шаферу (во всех случаях P<0,01). Через 1 год 16 пациентов (44%) продолжили лечение силодозином на протяжении 23,3±7,0 мес (диапазон 12–36) с сохранением улучшений IPSS и Q_{max}. Двадцать пациентов прекратили лечение по причине неудовлетворительной эффективности у 13 пациентов (12 была выполнена операция), побочных эффектов у 3 и по неизвестным причинам остальные 4 пациента. **Заключение:** силодозин обеспечивал ослабление или полное устранение ГД и степени обструкции у пациентов с ДГПЖ. Применение силодозина позволило эффективно контролировать симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) на протяжении более одного года у более 44% участников этого исследования.

Ключевые слова: альфа-блокаторы; инфравезикулярная обструкция (ВОО), ДГПЖ; СНМП; проспективный, силодозин, уродинамика.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является широко распространенным среди мужчин увеличением предстательной железы, которое сопровождается обструкцией (перекрытием) выхода из мочевого пузыря, симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) и ухудшением качества жизни. ДГПЖ встречается почти у 50% мужчин старше 50 лет [1].

В качестве консервативного средства для ослабления доброкачественной обструкции предстательной железы широко применяют антагонисты α_1 -адренорецепторов (АР). Относящиеся к ДГПЖ уродинамические эффекты α_1 -АР антагонистов на СНМП (СНМП/ДГПЖ) вызывают ослабление инфравезикулярной обструкции (блокирование выхода мочи из мочевого пузыря) (ВОО) и гиперактивности детрузора (ГД), что ослабляет симптомы накопления и опорожнения мочевого пузыря [2–4]. В печати сообщалось, что в предстательной железе преобладают подтипы α_{1A} -АР [5]. Последние исследования обнаружили в тканях человеческой предстательной железы экспрессию подтипов α_{1A} - и α_{1D} -АР [6]. Предыдущий мета-анализ показал сходство эффектов неселективных антагонистов α_1 -АР (теразозина или доксазозина) и антагониста α_{1A} - и α_{1D} -(α_{1A}/α_{1D})-АР (тамсулозин), хотя и отмечалось отличие побочных действий на сердечно-сосудистую систему [1, 2]. Поэтому селективные антагонисты к α_{1A}/α_{1D} -АР или α_{1A} -АР пригодны для лечения СНМП/ДГПЖ [7]. Недавно сообщалось об эффективности нового селективного антагониста к α_{1A} -АР силодозина по отношению к симптомам накопления и опорожнения мочевого пузыря у пациентов с ДГПЖ [8, 9]. В рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении силодозина, тамсулозина и плацебо установлено достоверное улучшение оценок по Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) после применения силодозина [8]. Этот препарат характеризуется высокой селективностью к подтипу α_{1A} -АР и сродство к α_{1A} -АР больше почти в 583 раза, чем к α_{1B} -АР, и в 55,5 раза, чем к α_{1D} -АР [10]. Задачей данного исследования было изучение эффектов силодозина в терапии СНМП/ДГПЖ по оценкам IPSS и уродинамическим параметрам, включая исследование давление/поток. Отсроченные эффекты силодозина за 12-месячный период оценивали количеством операций, которых удалось избежать благодаря лечению этим препаратом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 36 пациентов с ДГПЖ (средний возраст 69,9±7,3 года), которые были направлены в институт, где работали авторы, для оперативного лечения. Необходимость оперативного лечения определяли по следующим критериям: недостаточная эффективность медикаментозного лечения применявшихся ранее антагонистов α -АР, наличие в истории болезни задержки мочи и (или) тяжелая степень ДГПЖ по критериям Нотта с соавторами [11]. Этот авторский коллектив предложил устанавливать тяжелую степень ДГПЖ по наличию у пациентов двух из перечисленных далее факторов: общая оценка IPSS 20 и выше,

максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) менее 5 мл/с или остаточный объем мочи после мочеиспускания (ООММ) 100 мл и более, объем предстательной железы 50 мл и более или индекс IPSS-QoL 5 и выше [11]. Согласно этим критериям всем участникам исследования требовалось оперативное лечение и они были поставлены на очередь для выполнения операции. Этим пациентам предложили на протяжении 3 мес ожидания операции принимать силодозин и согласившиеся были включены в это исследование. Критериями невозможности участия в исследовании были: рак предстательной железы, стриктура мочеиспускательного канала, тяжелые сердечные или сердечно-сосудистые патологии, дисфункция почек или патология печени. Если пациенты ранее уже получали лечение другими антихолинергическими препаратами (другими антагонистами α -АР) или агонистами β -АР, то им предписывали прекратить прием этих препаратов во время исследования. Антиандрогенную терапию среди участников этого исследования не проводили. Всем участникам выполняли анализ мочи, и пациенты с циститами или бактериальным простатитом получали соответствующую антибиотическую терапию.

Исследование было организовано в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол был утвержден наблюдательным советом института, где работали авторы, и перед началом исследования все участники дали письменное информированное согласие на участие.

После недельного периода наблюдения выполняли оценку СНМП по IPSS и по шкале оценки качества жизни (QoL). Анализ подоценок IPSS проводили как по индивидуальным оценкам, так и по симптомам накопления (частота, urgenность и ноктурия) и опорожнения мочевого пузыря (прерывистость и ослабление струи мочи, напряженное мочеиспускание), а также по оценке постмикционных симптомов (чувство незавершенности мочеиспускания) [12]. В конце периода наблюдения и после лечения оценивали скорость свободного потока мочи и ООММ. При помощи ультразвуковой эхографии измеряли ООММ и процентную долю остаточного объема мочи после мочеиспускания [$\%ООММ = ООММ / (ООММ + \text{объем опорожнения}) \times 100\%$].

Выполняли видеоуродинамическое исследование, включавшее исследование давление/поток. Пациенту в положении лежа на спине через мочеиспускательный канал вводили катетер с двойным просветом 6-F и выполняли водную цистометрию со скоростью вливания 50 мл/мин. Одновременно измеряли внутрибрюшное давление через трансректальный баллонный катетер. Детрузорное давление измеряли автоматическим вычитанием внутрибрюшного давления из внутрипузырного давления. ГД определялась как наличие непроизвольных сокращений детрузора в период фазы наполнения, которые могли быть спонтанными или спровоцированными [12]. Амплитуду ГД рассчитывали как амплитуду максимального сокращения ГД в период фазы наполнения и исчезновение ГД после терапии устанавливалось по давлению 0 см вод. ст. В тех случаях, когда имело место устранение ГД после терапии, максимальная емкость мочевого пузыря рассчитывалась как объем мочевого пузыря при первом непроизвольном сокращении (ПНС).

Исследование давление/поток выполняли во время максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря у пациентов в положении стоя. Кроме отдельно оговоренных случаев, использовали методы, определения и единицы, соответствовавшие стандартам Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society – ICS) [12]. Индекс инфравезикальной обструкции (ВООИ), ранее известный как индекс Абрамса–Гриффитца, соответствовал детрузорному давлению при $Q_{max} - 2Q_{max}$.

Участникам исследования назначали суточную дозу силодозина 8 мг (по 4 мг два раза в день). Эффект препарата

оценивали по изменению IPSS и параметрам потока мочи до и после терапии, а также по результатам видеоуродинамических исследований, выполняемых до и после 3 мес лечения.

Данные приводили к виду среднее значение плюс/минус стандартное отклонение. Данные до и после лечения анализировали при помощи критерия знаковых рангов для сопоставимых пар (Уилкоксона). Признаком статистической достоверности считали величину $P < 0,05$. Эффективность лечения оценивали по стандартным критериям Номта с соавторами [13] следующими оценками «превосходно», «хорошо», «удовлетворительно» и «плохо». Эффективность по IPSS рассчитывали по разностям оценок до и после лечения и по эффективности улучшения Q_{max} .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У четырех пациентов в анамнезе была задержка мочи. Двадцать два пациента ранее лечились другими α -блокаторами (главным образом, тамсулозином и нафтопидилом), которые не проявили эффективность. У оставшихся 10 пациентов была тяжелая ДППЖ по критериям Номта [11] и всем пациентам требовалась операция.

Объем предстательной железы равнялся $45,6 \pm 24,5$ (диапазон 28,5–111,7) мл и сывороточный уровень простатоспецифического антигена (ПСА) $4,1 \pm 4,8$ (диапазон 0,783–20,3) нг/мл. У трех пациентов с сывороточными уровнями ПСА более 4,0 нг/мл подозревали рак предстательной железы, поэтому им была выполнена игольная биопсия предстательной железы, анализ образцов которой подтвердил отсутствие рака.

При видеоуродинамическом исследовании обнаружена ГД у 24 пациентов (66,7%). Исследование давление/поток у 30 пациентов (83%) установило обструкцию и у 5 (14%) неоднозначный результат. У одного пациента (3%) отмечена слабая активность мочевого пузыря и этого пациента исключили из уродинамической оценки.

Через 12 мес терапии 20 пациентов выбыли из исследования по причинам: недостаточной эффективности лечения у 13 человек (36%), из которых 12 была выполнена операция; непереносимых побочных явлений у 3 пациентов (8%); 4 человека (11%) выбыли по неизвестным причинам. Еще три участника исследования сообщали о побочных действиях (ненормальная эякуляция и гиперемия слизистой оболочки носа), которые, однако, не помешали им продолжить прием исследуемого препарата на протяжении 15–36 (в среднем 25,3) мес. Всего 10 побочных действиях сообщали 6 пациентов (17%): о ненормальной эякуляции – 2 пациента (6%), о головокружении – 2, об усиленной жажде – 2, о диарее и жидком стуле – 1, о зуде кожи – 1, о заложенном носе – 1 пациент и еще у 1 участника отмечалось снижение числа тромбоцитов. Через год 16 пациентов (44%) продолжили лечение силодозином на протяжении $23,3 \pm 7,0$ (диапазон 12–36) мес.

В табл. 1 приведены изменения общей оценки IPSS, подоценок IPSS по общему накоплению и опорожнению мочевого пузыря, оценок постмикционных симптомов (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря) и параметров потока мочи до и после лечения. Имело место достоверное снижение оценки ноктурии через 1, 3 и 6 мес лечения ($2,8 \pm 1,4$ в начальный момент исследования до $2,3 \pm 1,5$ через 1 мес и затем до $2,3 \pm 1,2$ через 3 и до $2,1 \pm 1,2$ через 6 мес лечения, во всех случаях $P < 0,05$). После 3 мес лечения согласно стандартным критериям Номта с соавторами [13] эффективность силодозина, измеряемая улучшением оценок IPSS, была признана хорошей и превосходной (соотношение «после/до» $< 0,50$) у 9 из 25 пациентов (36%), а оценки эффективности по Q_{max} «хорошо» и

Изменение оценок IPSS и параметров урофлоуметрии (средние значения ± стандартное отклонение)

| IPSS | 0 мес (n=36) | 1 мес (n=30) | 3 мес (n=25) | 6 мес (n=17) | 12 мес (n=16) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Общая оценка IPSS | 20,7±7,4 | 14,7±8,6*** | 12,8±8,0*** | 12,2±9,3** | 13,7±7,7* |
| Сумма подоценок накопления | 7,6±4,0 | 6,0±4,1* | 5,0±3,0** | 4,5±3,2** | 5,3±3,6 |
| Сумма подоценок опорожнения | 10,3±4,4 | 7,2±4,5*** | 6,5±5,1*** | 6,5±5,7* | 7,0±4,1 |
| Постмикционная оценка | 2,8±1,9 | 1,4±1,7** | 1,3±1,5** | 1,3±1,7** | 1,5±1,6* |
| Оценка качества жизни | 4,8±1,2 | 3,7±1,6** | 3,7±1,4* | 3,2±1,4** | 3,5±1,2* |
| Стандартная (свободная) урофлоуметрия | 0 мес, (n = 36) | 1 мес, (n = 29) | 3 мес, (n = 28) | 6 мес, (n = 23) | 12 мес, (n = 16) |
| Средняя скорость потока (мл/с) | 3,0±1,5 | 4,3±2,8** | 3,5±1,4* | 5,1±2,8*** | 7,6±11,6*** |
| Максимальная скорость потока (мл/с) | 6,7±3,0 | 9,5±5,0** | 8,4±3,5* | 10,4±4,5*** | 10,5±5,4*** |
| Остаточный объем мочи после мочеиспускания (ООММ: мл) | 169,9±119,5 | 117,3±73,9*** | 94,0±90,1** | 73,0±55,8* | 64,0±47,8** |
| %ООММ | 52,3 26,7 | 41,2 22,2* | 39,4 22,9* | 27,8 13,5* | 27,9 16,8** |

*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

«превосходно» (разность «после–до» >5 мл/с) были получены у 10 пациентов (33,3%).

За 3-месячный период лечения уродинамические данные были получены для 29 пациентов и были исключены 1 пациент со слабой активностью детрузора плюс еще 6 пациентов, которые выбыли из исследования за этот период. Изменения уродинамических параметров за период терапии представлены в табл. 2. У 20 пациентов до терапии имела место ГД. За данный период лечения ГД была полностью устранена у 8 пациентов (40%), улучшилась (т.е. емкость мочевого пузыря увеличилась более чем на 50% или на 100 мл) у 7 (35%) и осталась без изменений у 5 (25%) участников. Исследование давление/поток до и после лечения было выполнено 27 пациентам. После лечения отмечалось достоверное уменьшение детрузорного давления открытия (P=0,0010), детрузорного давления при Q_{max} (P<0,0001), индекса инфравезикальной обструкции (P<0,0001) и определяющего класс обструкции линейного уретрального пассивного сопротивления по Шаферу (P<0,0001) (см. табл. 2). По номограммам ICS степень обструкции улучшилась у 15 пациентов (56%) (динамика «обструкция – отсутствие обструкции» у 5, «обструкция – неоднозначный результат» у 8 и «неоднозначный результат – отсутствие обструкции» у 2 пациентов) и без изменений у 12 человек (44%) (динамика «обструкция – обструкция» у 9, «неоднозначный результат – неоднозначный результат» у 3 пациентов).

Теперь приведем начальные характеристики 13 пациентов, которые не проявили реакции на терапию силодозином: средний возраст 71,2±6,6 года; лечение другими α-блокаторами в анамнезе у 8 пациентов; средний объем предстательной железы 58,3±24,7 мл; средняя суммарная оценка IPSS 19,6±4,6, средние подоценки IPSS опорожнения 12,3±4,6 и накопления 7,3±2,6, средняя оценка качества жизни 4,9±0,8 и Q_{max} 7,1±3,5 мл/с. В начальный момент ГД имела место у 9 пациентов (69,2%), а через 3 мес лечение ГД была полностью устранена или улучшилась у 5 пациентов (55,6%). В начальный момент средний индекс ВОО составлял 78,2±44,2 и определяющее класс обструкции линейное уретральное пассивное сопротивление по Шаферу 4,45±1,6, а через 3 мес лечения соответственно 32,2±34,9 и 2,62±1,3 (P=0,0010 и P=0,0078 соответственно). Степень обструкции по номограммам ICS была оценена как «обструкция» у 12 пациентов и «неоднозначный результат» у 1 пациента. У 6 из 11 обследованных пациентов

(63,6%) наступило улучшение. Достоверных отличий между пациентами с терапевтической реакцией и без нее обнаружено не было.

ДГПЖ представляет собой распространенное у мужчин пожилого возраста увеличение предстательной железы, которое приводит к обструкции выхода из мочевого пузыря, СНМП и ухудшению качества жизни [1]. Опубликованные в печати отчеты свидетельствовали об эффективности антагонистов α₁-АР по улучшению уродинамики и симптоматики ДГПЖ. Отмечена эффективность антагонистов α₁-АР по симптомам как накопления, так и опорожнения мочевого пузыря, выражаемая в снижением ВОО и устранении или ослаблении ГД [1–4, 7]. С другой стороны, сообщалось о том, что антагонисты α₁-АР улучшали СНМП, но не ослабляли ВОО [14, 15]. Поэтому важно подтвердить эффекты нового антагониста α_{1A}-АР при помощи таких объективных мер, как уродинамическое исследование, включающее исследование давление/поток.

Все участники этого исследования были кандидатами на проведение операции, т.е. имели достаточно тяжелые СНМП (общая оценка IPSS 20,6±7,4) и низкую Q_{max} (6,7±3,0 мл/с). У всех пациентов результаты уродинамического исследования свидетельствовали об отклонениях: ГД была выявлена у 24 пациентов (66,7%), у 30 пациентов (83%) была установлена «обструкция», у 5 (14%) человек был получен неоднозначный результат и у 1 (3%) слабая активность детрузора. Этот пациент со слабой активностью детрузора был исключен из уродинамической оценки. Он был полностью удовлетворен проведенным лечением и продолжал принимать силодозин на протяжении еще 36 мес, но исследование через 3 мес лечения показало сохранение слабой активности детрузора.

В этом исследовании лечение силодозином на протяжении до 12 мес сопровождалось достоверным улучшением СНМП по оценке IPSS, включавшей подоценки симптомов опорожнения и накопления мочевого пузыря, а также постмикционных симптомов. Также на протяжении 12 мес терапии наблюдалось достоверное повышение скорости потока мочи и снижение ООММ. Эти результаты похожи на сообщаемые авторским коллективом Kawabe [8]. Стоит отметить достоверное снижение оценки nocturnis через 1, 3 и 6 мес лечения (в среднем на 0,56, 0,55 и 0,71 пункта соответственно). Ранее сообщалось о реагировании nocturnis на блокаду α_{1D}-АР, однако исследования с перекрестным сравнением тамсулозина и нафтопидила свидетельствовали

Изменения параметров уродинамики до и после 3 мес лечения силодозином

| Показатели | До лечения (n=35) | После лечения (n=29) | Значение P ^a |
|--|-------------------|----------------------|-------------------------|
| Первый позыв к мочеиспусканию (мл) | 193,1±105,5 | 230,3±99,9 | 0,0974 |
| Максимальная цистометрическая емкость (мл) | 356,1±139,6 | 409,1±122,2 | 0,0027 |
| Растяжимость мочевого пузыря (мл/см вод.ст.) | 40,5±51,9 | 45,0±34,2 | 0,3806 |
| ГД | До лечения (n=23) | После лечения (n=20) | Значение P ^a |
| Амплитуда максимального сокращения ГД (см вод.ст.) ^b | 85,3±35,3 | 37,4±42,9 | 0,0003 |
| Объем мочевого пузыря при ПНС (мл) ^c | 285,34±112,8 | 380,6±136,87 | 0,0003 |
| Исследование давление/поток | До лечения (n=35) | После лечения (n=27) | Значение P ^a |
| Детрузорное давление раскрытия (см вод.ст.) | 77,8±42,9 | 52,2±20,7 | 0,0010 |
| Детрузорное давление при Q _{max} | 80,6±37,8 | 48,6±25,3 | <0,0001 |
| Индекс обструкции выхода из мочевого пузыря | 70,2±38,1 | 32,6±29,2 | <0,0001 |
| Определяющее класс обструкции линейное уретральное пассивное сопротивление по Шаферу | 4,5±1,5 | 2,6±1,5 | <0,0001 |
| Фактор Ваттса при Q _{max} (мВт/мм ²) | 9,9±6,6 | 8,8±6,0 | 0,7784 |

^a Сравнение с начальными значениями при помощи критерия Уилкоксона знаковых рангов для сопоставимых пар (0 мес).

^b Амплитуда ГД рассчитывалась как амплитуда максимального сокращения ГД в период фазы наполнения и устранения ГД после терапии устанавливалось по давлению 0 см вод.ст.

^c В случае исчезновения ГД после терапии максимальная емкость мочевого пузыря рассчитывалась по объему мочевого пузыря при ПНС.

ли о прямо противоположных эффектах [1, 16, 17]. Все эти антагонисты α_1 -АР промышленного изготовления в той или иной мере обладают определенной α_{1A} -АР-антагонистической активностью, поэтому влияние этих препаратов на noctурию не может определяться исключительно блокадой α_{1D} -АР.

Есть сообщения, что блокада α_{1A} -АР ослабляет обструкцию выхода из мочевого пузыря, а блокада α_{1D} -АР предположительно должна облегчать симптомы накопления мочи, связанные с ГД [1]. Доминирование α_{1D} -АР в человеческом детрузоре (относительно α_{1A} -АР) предполагает потенциальное участие α_{1D} -адренорецепторов в контроле ГД [18]. Однако в литературе сообщалось, что экспрессия α_1 -АР слишком мала, чтобы вызывать сокращения нормального или обструктивного мочевого пузыря [19]. Другим возможным механизмом ослабления ГД под влиянием антагонистов α_1 -АР может быть торможение мочеиспускательного рефлекса за счет воздействия на АР пояснично-крестцового отдела позвоночника [20–22]. Вместе с тем, хотя в человеческом позвоночнике преобладает экспрессия α_{1D} -АР [20], мочеиспускательный рефлекс у крыс тормозили интракакальные инъекции как α_{1D} -АР-, так и α_{1A} -АР-селективных антагонистов [21, 22].

В данном исследовании наблюдалось достоверное увеличение максимальной емкости мочевого пузыря и полное устранение или улучшение ГД почти у 75% пациентов. Наблюдаемые благоприятные уродинамические эффекты силодозина на ГД были сильнее, чем у селективного антагониста α_{1A}/α_{1D} -АР нафтопидила, который полностью устранял или ослаблял ГД у 57% пациентов [4]. Подавление ГД также отмечалось после внутривенного введения силодозина крысам с ДГПЖ, искусственно стимулированной гормонами [23]. Большинство эффектов, наблюдаемых при приеме клинических доз силодозина, обусловлены блокадой α_{1A} -АР, что предполагает широкое участие этих адренорецепторов в ГД при ДГПЖ. Одним из объяснений эффективности силодозина по отношению к нарушениям накопления и опорожнения мочевого пузыря может быть благотворное влияние на инфравезикальную обструкцию (ВОО) и, как следствие, ослабление ВОО-ассоциирован-

ной гиперактивности детрузора. Ослабление ГД может являться вторичным эффектом ослабления уретрального давления предстательной железы [23]. Другим возможным механизмом ослабления ГД может быть влияние на ВОО-ассоциированные ишемические изменения, влекущие ГД [24]. α_1 -АР преобладают в малых артериях, в том числе и в артериях мочевого пузыря некоторых пожилых пациентов, поэтому антагонисты α_1 -АР могут усиливать кровоснабжение мочевого пузыря и, следовательно, теоретически могут ослаблять ГД [25].

Исследования давление/поток показали, что силодозин достоверно уменьшает детрузорное давление открытия, детрузорное давление при Q_{max}, индекс ВОО и определяющее класс обструкции линейное уретральное пассивное сопротивление по Шаферу. Определяемая по номограммам ICS степень обструкции улучшилась у 56% пациентов, у которых до лечения была установлена степень «обструкция» или «неоднозначный результат». В проведенном этими авторами ранее исследовании нафтопидила наблюдалась тенденция к уменьшению детрузорного давления при Q_{max} (на 8,9 см вод.ст., P=0,09), достоверное снижение индекса ВОО (на 14,6, P=0,04) и у 29% пациентов улучшение степени обструкции, определяемой по номограммам ICS [4]. Tanaka с соавторами [26] сообщали о достоверном снижении детрузорного давления при Q_{max} (на 11,3 см вод.ст., P=0,0015) после лечения теразолином пациентов с ДГПЖ. Хотя косвенное сравнение показывает более сильную эффективность силодозина в отношении параметров давления и потока, чем у нафтопидила или теразолина, прямое сравнение не проводили. Вместе с тем, при лечении силодозином фактор Ваттса при Q_{max} достоверно не изменялся, т.е. этот препарат не влияет на сократительную активность детрузора. Похожие результаты по фактору Ваттса были получены и при лечении теразолином [26].

К концу периода наблюдения отсроченных результатов 16 пациентов (44%) продолжали принимать силодозин и длительность приема составила в среднем 23,7±7,2 (диапазон 12–36) мес. Между 13 пациентами с терапевтической реакцией и оставшимися пациентами без такой реакции от-

существовали достоверные отличия начальных характеристик и уродинамических параметров. О побочных действиях сообщили 6 пациентов (17%), из них 3 человека прекратили дальнейший прием силодозина по этой причине. Наиболее распространенными побочными действиями были нарушение эякуляции у двух пациентов (6%) и один из них (3%) отказался от лечения по этой причине. Ранее сообщалось, что тамсулозин также иногда вызывает нарушение эякуляции, скорее всего, вследствие ослабления α_{1A} -АР-опосредованного сокращения семенных пузырьков и выброса семени, а не собственно ретроградной эякуляции [1].

За весь период исследования у всех пациентов отсутствовала задержка мочи. Таким образом, силодозин улучшил состояние не менее 44% пациентов, у которых удалось избежать операции, и указанный препарат позволил безопасно лечить СНМП у этих пациентов на протяжении более 1 года.

Лечение силодозином на протяжении 12 мес обеспечило достоверное улучшение общей оценки IPSS, оценки качества жизни и Qmax. Благодаря лечению удалось достичь полного устранения ГД у 8 пациентов (40%) и ее ослабления у 7 (35%) пациентов. Как свидетельствуют результаты исследования давление/поток, степень обструкции по номограммам ICS улучшилась у 15 пациентов (56%), а также достоверно снизились детрузорное давление открытия, детрузорное давление при Qmax, индекс ВОО и определяющее класс обструкции линейное уретральное пассивное сопротивление по Шаферу. Таким образом, силодозин ослабляет ГД и снижает степень обструкции, а также позволяет эффективно лечить дисфункцию накопления и опорожнения мочевого пузыря у пациентов с ДППЖ. Описанное лечение позволило эффективно контролировать СНМП у не менее 44% пациентов на протяжении более 1 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwinn DA, Roehrborn CG. α_1 -Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008;15:193–9.
- Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of β_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:1–3.
- Djavan B, Chapple C, Marberger M, et al. 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. *Urology* 2004;64:1081–8.
- Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, et al. Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an alpha-blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprost) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2004;11:501–9.
- Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alphaA1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol* 1993;150:546–51.
- Kojima Y, Sasaki S, Shinoura H, et al. Change of expression levels of α_1 -adrenoceptor subtypes by administration of alpha1d-adrenoceptor-subtype-selective antagonist naftopidil in benign prostate hyperplasia patients. *Prostate* 2007;67:1285–92.
- Yamanishi T, Tatsumiya K, Furuya N, et al. Long-term efficacy of tamsulosin in the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in real-life practice. *UroToday Int J* 2009;2. doi:10.3834/uij.1944–5784.2009.02.01.
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, for the Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: Results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019–24.
- Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al. Rapid efficacy of the highly selective alpha(1A)-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: Pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009;181:2634–40.
- Shibata K, Foglar R, Horie K, et al. KMD-3213, a novel, potent, α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist: Characterization using recombinant human α -adrenoceptors and native tissues. *Mol Pharmacol* 1995;48: 250–8.
- Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al. Estimate criteria for diagnosis and severity in benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 1996;3:261–6.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodynam* 2002;21:167–78.
- Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al. Estimate criteria for efficacy of treatment in benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 1996;3:267–73.
- Rossi C, Kortmann BB, Sonke GS, et al. β -Blockade improves symptoms suggestive of bladder outlet obstruction but fails to relieve it. *J Urol* 2001;165:38–41.
- Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27:226–30.
- Nishino Y, Masue T, Miwa K. Comparison of two β_1 -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: A randomized cross over study. *BJU Int* 2006;97:747–51.
- Momose H, Hosokawa Y, Kishino T, et al. Crossover comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today* 2007;43:1–10.
- Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al. α_1 -Adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160:937–43.
- Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of α_1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol* 2003;170:649–53.
- Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: Specific localized expression on mRNA encoding α_1 -adrenoceptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;63:254–61.
- Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, et al. Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. *Neurosci Lett* 2002;328:74–6.
- Yoshiyama M, DeGroat WC. Role of spinal β_1 -adrenoceptor subtypes in the bladder reflex in anesthetized rats. *Am J Physiol* 2001;280:R1414–R1419.
- Tatemichi S, Akiyama K, Kobayashi M, et al. A selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist inhibits detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006; 176: 1236–41.
- Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein L, et al. Alpha-blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2007;101:319–24.
- Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* 1999;100:2336–43.
- Tanaka Y, Masumori N, Itoh N, et al. Urodynamic effects of terazosin treatment for Japanese patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001;167:2492–5.

Статья поступила в редакцию 15.03.2013