

Застосування силодозину для консервативного лікування гострої затримки сечі, зумовленої доброякісною простатичною обструкцією

С.П. Пасєчніков, Я.М. Клименко, А.Х. Мамоян

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Гостра затримка сечовипускання (ГЗС) – стан, що характеризується раптовою нездатністю здійснити акт сечовипускання за наявності болісних потягів до нього і переповненого сечового міхура. У 53–65% випадків цей стан зумовлений доброякісною простатичною обструкцією (ДПО) [1–4]. Частота виникнення ГЗС серед таких хворих за даними масштабних досліджень складає від 14 до 25 випадків на 1000 чоловіків на рік [5–7]. Загалом з цим ускладненням стикається від 40% до 55% пацієнтів, що мають ДПО [8–10].

Розвиток ГЗС справляє на якість життя хворих виражений негативний вплив, зіставний з ефектом ниркової коліки [11]. Отже, ГЗС – досить часте, болісне і потенційно небезпечне для життя ускладнення ДПО. Ризик виникнення є кумулятивним і зростає з віком: для 50-річного хворого в наступні 30 років він складає >20%, для 60-річного – >23% в наступні 20 років, а для 70-річного чоловіка – 30% протягом 10 років [12]. Незважаючи на таку частоту ГЗС, зумовленої ДПО, і наявність критичних ситуацій, спричинених невідкладністю лікарської допомоги, в спеціальній вітчизняній літературі недостатньо уваги приділяється цій проблемі [13].

На сьогоднішній день загальноприйнятою у світі для лікування таких пацієнтів є тактика спроб сечовипускання без катетера (ССБК) після певного періоду дренування сечового міхура. Цей підхід виявляється вдалим у 23–40% хворих [1, 14, 15]. Доведено, що застосування α -адреноблокаторів у таких випадках значно покращує прогноз ССБК [16–21]. Активність α -адренергічних рецепторів призводить до скорочення гладком'язової тканини і збільшення тону передміхурової залози (ПЗ), її капсули, простатичного відділу сечовивідного каналу і шийки сечового міхура. Блокування наведених вище рецепторів медикаментозними засобами призводить до розслаблення гладком'язових тканин, зменшення інфравезикальної обструкції і відповідно до поліпшення сечовипускання [22]. Було показано, що α -адреноблокатори знижують тиск в простатичному відділі сечівника та шийці сечового міхура без погіршення скорочення детрузора [23]. Завдяки досягненням фармакології та молекулярної біології встановлено не тільки те, що в стромі доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) локалізовані переважно α_1 -адренорецептори (співвідношення $\alpha_1 : \alpha_2 = 4:1$) [24], але і те, що α_1 -адренорецептори поділяються на α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} [25]. В гіперплазованій тканині ПЗ домінують переважно α_{1A} -рецептори ($\alpha_{1A} > \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$) – близько 70% від усієї кількості рецепторів [26–29]. До нещодавнього часу основним α -адреноблокатором, що застосовувався у хворих на ДПО, був тамсулозин. Така перевага була зумовлена високою селективністю до α_{1A} -адренорецепторів [30] і відсутністю потреби в підборі і титруванні дози [31, 32].

Нещодавно був зареєстрований новий α -адреноблокатор – силодозин, що є похідним індоліну. Афіність силодозину до α_{1A} -адренорецепторів в 162 рази переважає таку для α_{1B} -адренорецепторів і в 55 разів для α_{1D} -адренорецепторів, що переважає показники афіності для тамсулозину відповідно

10 і 3 рази [33]. Силодозин в 50 разів більш селективний до адренорецепторів ПЗ, ніж аорти [33], що в 4 рази краще за показники селективності тамсулозину [34]. Уже існує декілька великих рандомізованих досліджень, що порівнюють ефективність силодозину з тамсулозином і плацебо щодо зменшення симптоматики нижніх сечових шляхів і покращання акту сечовипускання. Усі вони свідчать про статистично значуще покращання балу за шкалою IPSS (International Prostate Symptom Score) у порівнянні з плацебо і покращання, але статистично не значуще, у порівнянні з тамсулозином [35–37]. Також ці дослідження свідчать про вищі показники максимальної об'ємної швидкості сечовипускання в групах, що отримували тамсулозин і силодозин у порівнянні з плацебо.

Значно гірша ситуація з дослідженням силодозину для ССБК. Було знайдено лише одне проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, в якому порівнюють ефективність цього препарату із плацебо на 60 пацієнтах [38]. Його результати свідчать про статистично значуще переважання силодозину над плацебо: 76,7% проти 36,7%. Однак у дослідженні не порівнювали ефективність силодозину з іншими α -адреноблокаторами.

Мета дослідження: оцінити ефективність силодозину в консервативному лікуванні ГЗС, зумовленої ДПО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь госпіталізовані хворі з первинною ГЗС, зумовленою ДПО, які відповідали критеріям включення до досліджень такого типу. Отже, не були включені хворі з ДПО, що були госпіталізовані в лікарню з парадоксальною ішурією, кількістю евакуйованої сечі менше 500 і більше 1500 мл, гострими або загостреннями хронічних запальних захворювань сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів, наявністю постійного уретрального катетера чи епіцистостоמוю, пацієнти, що перенесли оперативні втручання на нижніх сечових шляхах, які мали нейрогенні розлади сечовипускання, хворі з макрогематурією і наявністю або відходженням кров'яних згортків. Також до участі в дослідженні не допускали пацієнтів онкологічного профілю. ДПО як причина ГЗС підтверджувалась пальцевим ректальним дослідженням і УЗД.

Загальна кількість хворих, включених до основної групи, складала 65 чоловіків, але згодом 1 пацієнт був виведений із дослідження через появу гіпертермії, зумовленої атакою пієлонефриту. Дослідження проводили протягом 2012–2014 рр. Групу порівняння склали 62 пацієнти, що брали участь в аналогічному дослідженні із застосуванням тамсулозину в 2008–2010 рр.

Усім хворим з моменту госпіталізації проводили постійне дренування нижніх сечових шляхів уретральним катетером Foley. Хворим із лейкоцитурією проводили додатково антибактеріальну терапію препаратом із групи фторхінолонів (як правило, ципрофлоксацин або офлоксацин) з метою

Розподіл хворих за віком

Вік	Дослідна група (n=64)			Група порівняння (n=62)			p
	n	%	±m	n	%	±m	
До 60 років	11	17,2	4,7	10	16,1	4,7	0,05
61–70 років	30	46,9	6,2	25	40,4	6,2	0,05
71 і більше років	23	35,9	6,0	27	43,5	6,3	0,05

Таблиця 2

Розподіл хворих за тривалістю СНСШ, зумовлених ДПО

Тривалість захворювання	Дослідна група (n=64)			Група порівняння (n=62)			p
	%	±m	%	±m			
До 2 років	34,3	5,9	37	6,6	> 0,05		
Від 2 до 5 років	29,7	5,7	27,8	6,1	> 0,05		
Від 5 до 10 років	26,6	5,5	27,8	6,1	> 0,05		
Більше 10 років	9,3	3,6	7,4	3,6	> 0,05		

Таблиця 3

Різновиди і частота побічних дій консервативного лікування пацієнтів з ГЗС, зумовленою ДПО

Побічна дія	Дослідна група (n=64)			Група порівняння (n=62)			p
	Абс. число	%	±m	Абс. число	%	±m	
Головний біль	3	4,7	2,6	2	3,2	2,2	> 0,05
Ортостатична гіпотензія	2	3,1	2,2	1	1,6	1,6	> 0,05
Запаморочення	-	-	-	2	3,2	2,2	> 0,05
Разом	5	7,8	3,4	5	8,1	3,5	> 0,05
Усього хворих з побічними діями	5	7,8	3,4	4	6,5	3,1	> 0,05

профілактики виникнення запальних ускладнень. Пацієнти дослідної групи з першого дня додатково отримували α_1 -адреноблокатор Урорек® – оригінальний силодозин, вироблений фармацевтичною компанією Recordati. На четверту добу після відведення сечі хворим видаляли уретральний катетер. Таким чином здійснювалась ССБК. Успішним лікуванням вважалось у випадку, коли відновлювалось самостійне сечовипускання при об'ємі залишкової сечі <300 мл протягом першої доби. У разі неефективності ССБК хворим повторно встановлювали катетер. Пацієнтам, у яких сечовипускання відновилося, було рекомендовано продовжити вживання Урореку®. Дослідження проводили в урологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Хворі дослідної групи і групи порівняння суттєво не відрізнялись за своїм складом. Вік обстежених коливався від 53 до 78 років у дослідній групі, від 51 до 86 років у групі порівняння, в середньому складав відповідно 67,2 і 69,2 року. Розподіл пацієнтів за віком наведений в табл. 1.

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що статистично достовірних відмінностей між хворими обох груп спостереження за віком немає, переважали хворі старше за працездатний вік.

Тривалість симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ), зумовлених ДПО, на підставі суб'єктивної оцінки самими пацієнтами складала до 22 років в дослідній групі, до 20 років в групі порівняння. ГЗС була першим проявом захворювання у 4,7% хворих дослідної групи і 6,5% – групи порівняння. Розподіл за тривалістю СНСШ пацієнтів статистичних вибірок представлений у табл. 2.

Дані табл. 2 демонструють відсутність вірогідних відмінностей між групами за тривалістю СНСШ, але відзначається незначно більша тривалість захворювання в дослідній групі. При порівнянні середньої тривалості СНСШ, зумовлених ДПО, дослідна група дещо переважає групу порівняння за цим показником: 61,2±6,6 міс проти 59,5±6,4 міс.

Тривалість ГЗС у пацієнтів обох груп також істотно не відрізнялась і складала 579,5±61,2 хв в дослідній групі і 624,2±69,6 в групі порівняння. Також незначно відрізнявся між двома групами об'єм випущеної сечі при катетеризації сечового міхура – 774±50,2 і 812±53,6.

Таким чином, можна констатувати, що обидві групи пацієнтів були репрезентативними, відбір та групування клінічного матеріалу відповідали принципам доказової медицини.

Одержані результати досліджень обробляли за допомогою методів математичної статистики. Для порівняння груп між собою використовували t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після видалення уретрального катетера самостійне сечовипускання відновилося у 45 пацієнтів, які отримували силодозин (70,3±5,7%). У групі порівняння ССБК була вдалою у 33 хворих (53,2±6,4%). Таким чином, перевага ефективності лікування в дослідній групі перед групою порівняння була статистично достовірною і складала 17,1%.

Різновиди і частота побічних дій, що виникали під час консервативного лікування пацієнтів з ГЗС, зумовленою ДПО, представлені в табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, найчастіше у хворих обох груп зустрічався головний біль: 4,7±2,6% в дослідній групі і 3,2±2,2% у групі порівняння. Рідше в дослідній групі зустрічалась ортостатична гіпотензія – 3,1±2,2%. У групі порівняння так само рідко, як і головний біль, зустрічалось запаморочення. Також у групі порівняння одного хворого турбувала ортостатична гіпотензія – 1,6±1,6%. У дослідній групі запаморочення та інших побічних дій не реєструвалось. Таким чином, профіль і частота побічних дій суттєво не

відрізнялись між групами. Жодна з побічних дій не була серйозною і не потребувала відміни препарату.

Отримані нами результати свідчать про високу ефективність і безпечність силодозину у відновленні самостійного сечовипускання у хворих з ГЗС, зумовленою ДПО. Показники ефективності консервативного лікування, отримані нами, близькі до одержаних індійськими вченими у представленою вище дослідженні – 70,3% і 76,7% відповідно [38]. Таким чином, ефективність силодозину підтверджена як у порівнянні з плацебо, так і з іншими α -адреноблокаторами на прикладі тамсулозину. Однак слід зазначити, що існують інші дослідження використання цієї групи препаратів на прикладі тамсулозину і альфузозину, які демонструють подібну до отриманої нами ефективність ССБК – 66–70% [39]. Таким чином, дослідження використання силодозину для консервативного лікування ГЗС, зумовленої ДПО, потребує подальшого накопичення клінічного матеріалу для підтвердження його

високої ефективності, яка переважає інші α -адреноблокатори.

Подальшого аналізу потребують пацієнти, в яких ССБК виявилась невдалою, з метою пошуку чинників, що погіршили результати консервативного лікування. Також цікавим видається подальше підвищення ефективності відновлення самостійного сечовипускання у пацієнтів з ГЗС, зумовленою ДПО, із застосуванням розробленої нами на прикладі тамсулозину методики прогнозування ефективності лікування таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Призначення силодозину значно (на 17,1% у порівнянні з тамсулозином) підвищує ефективність консервативного лікування пацієнтів із гострою затримкою сечі, зумовленою ДПО. Побічні дії при його застосуванні є незначними і не потребують відміни препарату. Подальших досліджень потребує вивчення довготривалих наслідків лікування силодозином цих хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Murray K. Acute urinary retention – a urodynamic assessment / K. Murray, A. Massey, R.C. Feneley // *Br J Urol.* – 1994. – № 56. – P. 468–73.
- Rosenstein D. Urologic emergencies / D. Rosenstein, J.W. McAninch // *MedClinNorthAm.* – 2004. – № 88 (2). – P. 495–518.
- Curtis L.A. Acute urinary retention and urinary incontinence / L.A. Curtis, T.S. Dolan, R.D. Cespedes // *EmergMedClinNorthAm.* – 2001. – № 19 (3). – P. 591–619.
- Ehligli M. Management of acute urinary retention (AUR) in patients with BPH: A worldwide comparison / M. Ehligli, G. Vallancien, M. Emberton [et al.] // *J Urol.* – 2004. – N 171. – P. 407.
- Barry M.J. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia a sdiagnosed by North American urologists / M.J. Barry, F.J. Fowler, L. Bin [et al.] // *J Urol.* – 1997. – N 157. – P. 10–15.
- McConnell J.D. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group / J.D. McConnell, R. Bruskwitz, P. Walsh [et al.] // *Engl J Med.* – 1998. – N 338. – P. 557–63.
- Andersen J.T. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia / J.T. Andersen, J.C. Nickel, V.R. Marshall [et al.] // *Urology.* – 1997. – N 49. – P. 839–45.
- Hunter D.J. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older / D.J. Hunter, A. Berra-Unamuno, A. Martin-Gordo // *J Urol.* – 1996. – N 155. – P. 1965–1970.
- Emberton M. Acute urinary retention in men: an age old problem / M. Emberton, K. Anson // *BMJ.* – 1999. – N 318. – P. 921–925.
- Пасечников С.П. Обґрунтування вибору β -адреноблокатора для купірування гострої затримки сечі / С.П. Пасечников, Ю.В. Бухалов // *Здоров'яє мужчини.* – 2004. – № 3. – С. 158–160.
- Thomas K. Acute urinary retention: what is the impact on patients' quality of life? / K. Thomas, G. Oades, C. Taylor-Hay, RS. Kirby // *BJU Int.* – 2005. – N. 95. – P. 72–76.
- Jacobsen S. J. Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention / S.J. Jacobsen, D.J. Jacobson, C.J. Girman [et al.] // *J. Urol.* – 1997. – N 158. – P. 481–7.
- Переверзев А.С. Острая задержка мочи при доброкачественном простатическом синдроме / А.С. Переверзев // *Международ. мед. журнал* – 2007. – № 1. – С. 27–32.
- Taube M. Trial without catheter following acute retention of urine / M. Taube, H.Gajraj // *BJU Int.* – 1989. – N 63. – P. 180–2.
- Hastie K.J. Acute retention of urine: is trial without catheter justified? / K.J. Hastie, A.J. Dickinson, R. Ahmad, C.U. Moisey // *JR CollSurgEdinb.* – 1990. – N 35. – 225–7.
- Desgrandchamps F. The management of acute urinary retention in France: a cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia / F. Desgrandchamps, A. DeLaTille, J.D. Doublet // *BJU Int.* – 2006. – N 97. – P. 727–33.
- Kumar V.L. Alpha adrenergic blockers in the treatment of benign hyperplasia of the prostate / V.L. Kumar, S. Dewan // *IntUrolNephrol.* – 2000. – N 32. – P. 67–71.
- McNeill S.A. The role of alpha-blockers in the management of acute urinary retention caused by benign prostatic obstruction / S.A. McNeill // *EurUrol.* – 2004. – N 45. – P. 325–332.
- McNeill S.A. Sustained release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled / S.A. McNeill, P.D. Daruwala, I.D. Mitchel [et al.] // *BJU Int.* – 1999. – N 84. – P. 622–627.
- McNeill S.A. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? / S.A. McNeill // *EurUrol.* – 2001. – N 39, Suppl 6. – P. 7–12.
- McNeill S.A. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study / S.A. McNeill, T.B. Hargreave, C.G. Roehborn [et al.] // *Urolog.* – 2005. – N 65 (1). – P. 83–90.
- Caine M. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction / M. Caine, A. Pfau, S. Periberg // *BJU Int.* – 1976. – Vol. 48. – P. 255–63.
- Khanna O.P. Effects of phenoxybenzamine hydrochloride on canine lower urinary tract: clinical implication / O.P. Khanna, P. Gonick // *Urology.* – 1975. – Vol. 6. – P. 103–6.
- Chapple C.R. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localiser / C.R. Chapple, M.L. Aubry, S. James [et al.] // *BJU Int.* – 1996. – Vol. 29. – P. 155–167.
- Ford A.P. Adrenoceptor classification; sharpening Occam's razor / A.P. Ford, T.J. Williams, D.K. Blue, D.E. Clarke // *Trends PharmacolSci.* – 1994. – Vol. 15. – P. 167–170.
- Lepor H. Prostate selectivity of alpha-blockers: from receptor biology to clinical medicine / H. Lepor // *EurUrol.* – 1996. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 12–16.
- Горилевский Л.М. Аденома предстательной железы. Современные представления о диагностике и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Л.М. Горилевский. – X.: [б.в.], 1997. – С. 67–76.
- Abrams P. Tamsulosin, a selective alpha1 adrenoceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic obstruction / P. Abrams, C.C. Schulman, S. Vaage [et al.] // *BJU Int.* – 1995. – N 76. – P. 325–336.
- Vaughan E.D. Medical management of BPH: Part 1 / E.D. Vaughan, H. Lepor // *AUA Update Series.* – 1996. – N 16. – P. 18–24.
- Schulman C.C. Tamsulosin, the first prostate-selective α_1 -adrenoceptor antagonist / C.C. Schulman, J. Cortvriend, U. Jonas [et al.] // *EurUrol.* – 1996. – Vol. 29. – P. 145–154.
- Пасечников С.П. Сравнительная оценка селективных α_1 -адреноблокаторов в лечении симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / С.П. Пасечников // *Здоровье мужчини.* – 2002. – № 1. – С. 57–59.
- Milani S. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists / S. Milani, B. Djavan // *BJU Int.* – 2005. – N 95. – P. 29–36.
- Tatemichi S, Kobayashi K, Maezawa M, et al. α_1 -Adrenoceptor subtype selectivity and organspecificity of Silodosin (KMD-3213). *Yakugaku Zasshi.* 2006; 126: 209–216.
- Yamada S. High affinity specific [3H]tamsulosin binding to alpha-1-adrenoceptors in human prostates with benign prostatic hypertrophy / S. Yamada, C. Tanaka, T. Ohkura [et al.] // *Urol Res.* – 1994. – N 22. – P. 273–8.
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new α_1 A-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;98:1019–1024.
- Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: Pooled results of 2 Phase III studies. *J Urol.* 2009;181:2634–2640.
- Chapple CR, Montorsi F, Tammela TJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez EF. European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: Results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *EurUrol.* 2011;59:342–352.
- Kumar S. Prospective randomized Placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of silodosin in the management of acute urinary retention / S. Kumar, D.P. Tiwari, R. Ganesamoni, S.K. Singh // *Urology.* – 2013. – Vol. 82 (1). – P. 171–5.
- Madhu S. A prospective randomized study comparing alfuzosin and tamsulosin in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia / Madhu S. Agrawal, Abhishek Yadav, Himanshu Yadav [et al.] // *Indian J Urol.* – 2009. – N 25 (4). – P. 474–8.