

Эффективность силодозина у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленными ДГПЖ

Silodosin efficacy in patients with severe lower urinary tract symptoms due to BPH

A. V. Sivkov, N. G. Keshishev, V. V. Romih, A. V. Malishev, E. N. Gonsales, F. D. Romih

Many clinical studies have shown, that α 1A selective alpha blockers are more tolerable to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), than non-selective ones. This is especially important consideration in patients with the risk of adverse cardio-vascular effects. One of the new α 1A selective alpha blockers is silodosin. There is enough evidence, related to the efficacy and safety of silodosin in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to BPH. Aim of the observation: evaluation of the efficacy of silodosin in patients with severe LUTS due to BPH. We have included 30 patients with age of 47-75 years with LUTS due to BPH, which received silodosin 8 mg once a day. Observation included 3 visits: V0 – screening, V1 – 5 days after initiation of treatment, V2 – 60 days after treatment initiation. During every visit patients fulfilled the questionnaire IPSS/QoL, underwent uroflowmetry with the estimation of postvoid residual volume (PVR). Efficacy criteria were: changes in IPSS/QoL, Qmax and PVR dynamics. The results showed that silodosin have significantly improved main clinical and urodynamic parameters (IPSS, QoL, Qmax, Qave, Vcomp, Vres), showing rapid onset of the effect. Prominent improvement was observed with regard to IPSS (53.3%) and Qmax (73.3%). It was shown that patients with moderate LUTS demonstrated better improvement while being on silodosin. Patients with IPSS < 18 and Qmax > 10 ml/sec could demonstrate a good response to silodosin.

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, В.В. Ромих, А.В. Мальшев, Э.Н. Гонсалес, Ф.Д. Ромих
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов α 1-адреноблокаторы (α 1-АБ) являются препаратами выбора (уровень доказательности – 1а, степень рекомендации – А) для лечения пациентов с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1].

Многие не прямые сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, так же, как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали одинаковую селективность α 1-АБ при использовании адекватных дозировок [2, 3]. С другой стороны, различные α 1-АБ отличаются по переносимости [4, 5]. Селективные α 1-АБ (тамсулозин, силодозин, альфузозин) пациенты переносят намного лучше, чем другие α 1-АБ без выраженной подтиповой селективности, такие как доксазозин и теразозин. Это особенно важно в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [4, 6].

Тамсулозин обладает умеренной селективностью (примерно в 10-15 раз выше) в отношении α 1А по сравнению с α 1В адренорецепторами (АР) и промежуточным средством к α 1D-АР [7]. Shibata K. и соавт. (1995 г.), Tatemichi S и соавт. (2006 г.) показали высокую селективность нового α 1-АБ силодозина к α 1А-АР. Силодозин не только имеет значительно более высокую селективность в отношении α 1А-АР по сравнению с α 1В-АР (> 100 раз), но обладает селективностью и в отношении α 1А по сравнению с α 1D-АР (примерно в 50 раз) [8-11]. Селективность силодозина выше селективности тамсулозина примерно в 16 раз [11]. Следует отметить, что α 1А-АР располагаются преимущественно в

простатической части уретры и играют главную роль в обеспечении сокращения предстательной железы [12, 13], в то время как α 1В- и α 1D-АР располагаются в кровеносных сосудах и вызывают их дилатацию [14]. Исходя из этих данных, можно предположить, что высокая селективность силодозина в отношении рецепторов подтипа α 1А должна приводить к лучшей переносимости со стороны сердечно-сосудистой системы без потери эффективности в отношении симптомов нарушения функции мочевого тракта по сравнению с менее селективными α 1-АБ.

Для оценки клинической эффективности и безопасности силодозина у больных с СНМП, обусловленных ДГПЖ, были проведены три больших двойных слепых рандомизированных клинических исследования III фазы с режимом дозирования силодозина 8 мг 1 раз в сутки [15, 16]. Два исследования были проведены в США (рандомизировано 923 пациента), а одно – в Европе (рандомизировано 955 пациентов). В отличие от американских исследований, которое включало группу силодозина и плацебо, дизайн европейского исследования включал три группы пациентов: группу силодозина, группу тамсулозина (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день) и группу плацебо. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо и активного 12-недельного лечения после 4-недельного вводного периода приема плацебо (так называемого периода "отмывания"). Рандомизацию осуществляли в отношении 1:1 в США и 2:2:1 (1 – в группу плацебо) в европейском исследовании.

Критерии включения во всех этих исследованиях были одинаковыми: IPSS \geq 13 баллов, максимальная скорость потока мочи (Qmax) 4-15 мл/с при минимальном объеме мочеиспускания \geq 125 мл. Основным критерием, по которому

определяли эффективность силодозина в исследованиях, было изменение общего балла шкалы IPSS на фоне лечения. Также оценивали изменения по отдельным показателям шкалы IPSS и динамике Qmax.

В американских исследованиях в группе силодозина было отмечено достоверное уменьшение общего балла IPSS при сравнении с плацебо – 2,8 (95% ДИ; –3,6, –2,0) ($p < 0,0001$). Подобные изменения отмечены и в европейском исследовании: силодозин против плацебо – 2,2 (95% ДИ; –3,2, –1,3) ($p < 0,001$), тамсулозин против плацебо – 1,9 (95% ДИ; –2,8, –0,9) ($p < 0,001$).

При анализе динамики симптомов накопления и опорожнения отмечена тенденция большей эффективности в отношении симптомов опорожнения. Улучшение по сравнению с плацебо по подшкале IPSS симптомов опорожнения в американских исследованиях достигло – 1,9 (95% ДИ; –2,4, –1,4) ($p < 0,0001$), а в европейском исследовании – 1,7 баллов (95% ДИ; –2,2; –1,1) ($p < 0,001$). Улучшение по подшкале IPSS симптомов накопления по сравнению с плацебо в американских исследованиях составило – 1,0 (95% ДИ; –1,3, –0,6) ($p < 0,0001$), а в европейском исследовании – 0,7 баллов (95% ДИ; –1,1; –0,2) ($p = 0,002$). В европейском исследовании силодозин оказался несколько эффективнее тамсулозина ($p > 0,05$) не только в снижении общего значения IPSS (–7,0 против –6,7), но и по подшкалам накопления (–0,7 против –0,6) и опорожнения (–1,7 против –1,4).

Во всех исследованиях было показано, что изменение Qmax наступает в пределах 2–6 часов после приема первой дозы силодозина. При этом, изменение общего показателя IPSS, по сравнению с исходным, отмечено через 3–4 дня после начала лечения. К моменту завершения американских исследований Qmax в группе пациентов, получавших силодозин, статистически достоверно увеличилась на 2,6 мл/с ($p < 0,0007$ против плацебо). В отличие от американских исследований, в европейском исследовании во всех группах изменения Qmax были статистически недостоверны: в группе силодозина Qmax увеличилась на 3,77 мл/с ($p = 0,089$ против плацебо), в группе тамсулозина – на 3,53 мл/с ($p = 0,221$ против плацебо), в группе плацебо – на 2,93 мл/с.

Среди нежелательных явлений на фоне лечения силодозином наиболее часто наблюдали нарушения эякуляции (21,5% против 0,8% в группе плацебо) и головокружение (1,8% против 0,8% в группе плацебо). Другие нежелательные

явления, которые отмечали хотя бы у 1% пациентов, включали ортостатическую гипотензию, заложенность носа, головную боль (все по 1,3%) и диарею (1,0%).

На основании полученных результатов этих трех исследований авторы сделали вывод о высокой эффективности и безопасности силодозина (8 мг в 1 раз в день) при лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ.

Целью нашего клинического наблюдения была оценка эффективности силодозина у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническое наблюдение было включено 30 больных в возрасте от 47 до 75 лет с СНМП, вызванных ДГПЖ, которые в течение 60 дней принимали силодозин в дозе 8 мг 1 раз в день, одновременно с приемом пищи. В наблюдение включали амбулаторных и стационарных пациентов, давших письменное согласие и соблюдающих указания врача, относительно назначенной терапии. Выраженность СНМП по шкале IPSS должна была быть более 7 баллов, Qmax более 5 и менее 15 мл/с, объем остаточной мочи – не более 200 мл, а объем предстательной железы – более 25 см³, при уровне ПСА не превышающем 4 нг/мл.

Наблюдение включало 3 визита: V0 – скрининг; V1 – через 5 дней после начала лечения и V2 – через 60 дней после начала лечения. На каждом визите пациенты заполняли анкеты IPSS и QoL, им выполняли урофлоуметрию с определением объема остаточной мочи. Эффективность лечения оценивали по изменению баллов шкал IPSS и QoL, динамике Qmax и объема остаточной мочи.

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистической программы «STATISTICA for Windows», версии 6,0 (StatSoft Inc., США).

Таблица 2. Динамика СНМП и основных параметров мочеиспускания на фоне приема силодозина (n=30; M±m)

	V0	V1	V2
IPSS	19,7±0,81	16,8±1,05 $p < 0,001$	15,6±1,50 $p1 < 0,01$ $p2 = 0,31$
QoL	4,13±0,24	3,90±0,23 $p = 0,07$	3,63±0,25 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,05$
Qmax (мл/с)	10,8±0,52	13,7±0,99 $p < 0,001$	16,4±1,42 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$
Qave (мл/с)	6,07±0,28	8,87±1,68 $p = 0,12$	8,50±0,67 $p1 < 0,001$ $p2 = 0,84$
Vcomp (мл)	298±11,1	297±9,51 $p = 0,96$	326±11,8 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
Vres (мл)	60,9±9,48	45,7±7,25 $p < 0,03$	32,6±6,90 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$

p-сравнение V0-V1; p1-сравнение V0-V2; p2-сравнение V1-V2

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства пациентов, включенных в наблюдение, до начала лечения были зарегистрированы выраженные СНМП и объективные параметры нарушенного мочеиспускания (табл. 1). Средний показатель IPSS составил 19,7±0,81 баллов, QoL 4,13±0,24 балла, а Qmax 10,8±0,52 мл/с. То есть, группу пациентов включенных в наблюдение, в целом, можно рассматривать, как группу с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания.

Таблица 1. Количество пациентов с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания

Параметр мочеиспускания	Количество пациентов (%)
IPSS > 18	60% (n=18)
QoL > 4	63% (n=19)
Qmax < 10 мл/сек	40% (n=12)
Vres > 100 мл	23% (n=7)

Известно, что больные с выраженными СНМП хуже поддаются консервативному лечению $\alpha 1$ -АБ [1]. Тем не менее, уже через 5 дней после начала терапии силодозином выявлено достоверное ($p < 0,001$) улучшение симптомов на 2,9 балла, достигшее 4,1 балла к 60 дню и Qmax – на 2,9 мл/с ($p < 0,001$) и 5,6 мл/с ($p < 0,001$) соответственно. При этом, показатель качества жизни достоверно ($p < 0,01$) улучшился к концу исследования. Одновременно зарегистрирован статистически достоверный рост средней скорости мочеиспускания (Qave), объема мочеиспускания (Vcomp) и уменьшение среднего объема остаточной мочи (Vres). Динамика всех указанных параметров наглядно представлена в табл. 2. Характерно, что «клинически значимые» изменения по показателям IPSS (уменьшение СНМП > 30% от исходного уровня) и Qmax (увеличение > 25% от исходного уровня) на этапе завершения исследования были зарегистри-

рованы у 53,3% и 73,3% больных, соответственно. Одновременное «клинически значимое» улучшение по двум этим параметрам наблюдали примерно у половины пациентов (46,6%, n=14).

Дополнительно нами был проведен анализ динамики изменения количества пациентов с выраженными СНМП в ближайший и 2-х месячный сроки от начала лечения силодозином (табл. 3).

Динамика изменений по шкалам IPSS, QoL и основных уродинамических показателей различалась у больных с выраженными и умеренными симптомами (табл. 4). Так, для IPSS и Qmax разница между исходными и итоговыми значениями у пациентов с выраженными и умеренными нарушениями составила -19,5% против -42,9% и +35,9% против +58,6% соответственно (p<0,05). В меньшей степени наблюдали разницу показателей качества жизни и объема остаточной мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашей работе результаты согласуются с ранее опубликованными американскими и европейским исследованиями. Интересно отметить, что в упомянутых работах, в отличие от многих других исследований α1-АБ, наблюдали пациентов с выраженными симптомами и значительно нарушенным мочеиспусканием. Так, среднее исходное значение IPSS в Европейском исследовании составило 19,1±4,2 балла [15], в американских исследованиях (объединенные

данные) – 21,3±5,1 балла [16], а в клиническом наблюдении НИИ урологии – 19,7±0,81 балла. При этом исходная величина Qmax была равна 10,7±2,72 мл/с; 8,7±2,6 мл/с и 10,8±0,52 мл/с, соответственно [15, 16].

Достигнутые в ходе лечения изменения по общему баллу IPSS и в американских и в европейском исследованиях были статистически достоверными при сравнении полученных данных с исходными значениями и группой плацебо (p<0,05). В нашем же наблюдении продемонстрировано наличие достоверной разницы (p<0,01) между конечным баллом IPSS (через 60 дней) и показателем IPSS на скрининге (рис. 1). Различия уровней IPSS до и после лечения составили: – 7 баллов или 36,6% (p<0,001) в Европейском исследовании; – 6,4 или 30,1% (p<0,0001) по данным объединенных американских исследований и – 4,1 балла или 20,8% в работе НИИ урологии.



Рис. 1. Сравнительные результаты динамики IPSS в исследованиях силодозина

Таблица 3. Количество пациентов с выраженными СНМП и параметрами нарушенного мочеиспускания на фоне лечения силодозином (%)

	V0	V1	V2
IPSS 18–35	60	50	33
QoL 4–6	63	60	50
Qmax < 10 мл/с	40	27	23
Vres > 100 мл	23	10	7

Таблица 4. Динамика IPSS, QoL, Qmax и Vres у пациентов с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания

	n	V0	V1	V2	Динамика V0–V2 (%)
IPSS 18–35	18	22.6	20.3	18.2	- 19,5
IPSS <18	12	15.4	11.6	8.8	- 42,9
QoL 4–6	19	5	4.6	4.4	- 12,0
QoL <4	11	2.6	2.7	2.4	- 7,7
Qmax < 10 мл/с	12	7.8	9.5	10.6	+ 35,9
Qmax >10 мл/с	18	12.8	16.4	20.3	+ 58,6
Vres ≥ 100 мл	7	135.6	87.3	73.3	- 45,9
Vres <100 мл	23	38.1	33	20.3	- 46,7

На фоне терапии силодозином показатель Qmax также показал положительную динамику. Во всех исследованиях отмечена общая тенденция увеличения максимальной скорости потока мочи, однако статистически достоверными являются только изменения Qmax в американских исследованиях при сравнении с плацебо (p<0,0007). В нашем наблюдении мы показали наличие достоверной разницы (p<0,01) между конечным показателем Qmax (через 60 дней) и Qmax на скрининге. Различия уровней Qmax до и после лечения составили: +3,77 мл/с или 35,0% (p=0,89 против плацебо) в Европейском исследовании; +2,6 мл/с или 29,9% (p<0,0007 против плацебо) в американских исследованиях и +5,6 мл/с или 51,8% в работе НИИ урологии (рис. 2). Существенное увеличение Qmax в нашем наблюдении по сравнению с зарубежными исследованиями можно объяснить более высоким исходным значением максимальной скорости потока мочи у наших пациентов и большей однородностью группы по данному показателю.

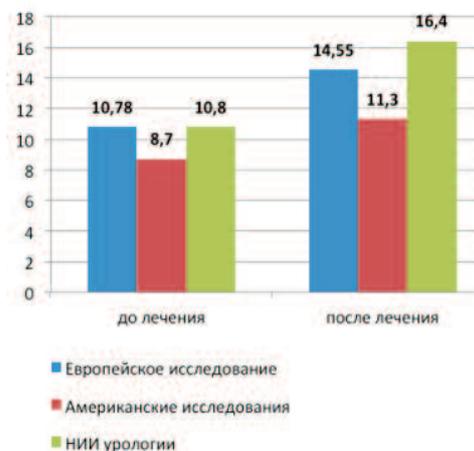


Рис. 2. Сравнительные результаты динамики Qmax в исследованиях силодозина

Следует отметить, что хотя наше наблюдение и не является плацебоконтролируемым, полученные результаты по основным клиническим параметрам статистически достоверны, демонстрируют высокую эффективность изучаемого препарата при лечении пациентов с СНМП, обусловленных ДГПЖ и сопоставимы с данными других широкомасштабных исследований по силодозину.

ВЫВОДЫ

На основании клинического наблюдения пациентов с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания, 

нами сделаны следующие выводы:

- силодозин достоверно улучшает основные клинические симптомы и параметры мочеиспускания (IPSS, QoL, Qmax, Qave, Vcomp, Vres);
- силодозин демонстрирует быстрый терапевтический эффект, статисти-

чески достоверное улучшение через 5 дней лечения зарегистрировано по параметрам IPSS, Qmax и Vres;

- клинически значимое улучшение к 60 дню отмечено у 53,3% по показателю IPSS и у 73,3% – по Qmax;
- у больных в подгруппах с уме-

ренной выраженностью СНМП эффективность применения силодозина выше;

- при IPSS < 18 баллов и Qmax > 10 мл/с можно рассчитывать на более выраженный клинический эффект при лечении силодозином. ■

Резюме:

Многими клиническими исследованиями показано, что $\alpha 1A$ - селективные α -адреноблокаторы пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) переносят намного лучше, чем неселективные α -адреноблокаторы, что особенно важно в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из новых $\alpha 1A$ - селективных α -адреноблокаторов является силодозин. Описано немало клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности силодозина у больных с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных ДГПЖ.

Цель нашей работы - оценка эффективности силодозина у пациентов с выраженными СНМП, обусловленных ДГПЖ. Мы наблюдали 30 больных в возрасте от 47 до 75 лет с СНМП, вызванных ДГПЖ, которые принимали силодозин 8 мг 1 раз в день. Клиническое наблюдение включало 3 визита: V0 - скрининг, V1 – через 5 дней после начала лечения, V2 – через 60 дней после начала лечения. На каждом визите пациенты заполняли анкету IPSS/QoL, выполнялась урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи. Критериями по которым оценивалась эффективность лечения были изменения баллов по шкале IPSS/QoL, динамика Qmax и объема остаточной мочи.

Полученные результаты показали, что силодозин статистически достоверно ($p < 0.05$) улучшает основные клинические и уродинамические параметры (IPSS, QoL, Qmax, Qave, Vcomp, Vres), демонстрируя быстрый терапевтический эффект. Значимое улучшение было отмечено у 53,3% по показателю IPSS и у 73,3% - по Qmax. Выявлено, что у больных с умеренной выраженностью СНМП эффективность применения силодозина выше. Пациенты с IPSS < 18 баллов и Qmax > 10 мл/с могут рассчитывать на более выраженный клинический эффект при лечении силодозином.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нарушения нижних мочевых путей, α -адреноблокаторы, силодозин.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, alpha-adrenergic blockers, silodosin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matthias Oelke, Alexander Bachmann, Aurelien Descazeaud et al. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. EUROPEAN UROLOGY 64 (2013) 118–140.
2. Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists // BJU Int. 2005. Vol. 95, Suppl 4. P. 29-36.
3. Суриков В.Н. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения $\alpha 1$ -адреноблокаторов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Дисс. к.м.н., Москва, 2004, с.1-34.
4. Суриков В.Н., Ивлева А.Я., Максименко О.К., Сивков А.В. Сравнительная оценка безопасности различных $\alpha 1$ -адреноблокаторов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Клиническая фармакология и терапия, 2003, том 12, № 4, стр. 32-35.
5. Van Dijk M.M., de la Rosette JJMCH, Michel M.C. Tamsulosin – modified-release and oral-controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Therapy. 2006. Vol. 3. P. 237-246.
6. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A-meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // Int J Clin Pract. 2008. Vol. 62. P. 1547-1559.
7. Michel M.C., Kenny B.A., Schwinn D.A. Classification of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1995. Vol. 352. P. 1-10.
8. Shibata K., Foglar R., Horie K., Obika K., Sakamoto A., Ogawa S., Tsujimoto G. KMD- 3213, a novel, potent, $\alpha 1A$ -adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human $\alpha 1$ -adrenoceptors and native tissues // Mol Pharmacol. 1995. Vol. 48, № 2. P. 250-258.
9. Murata S., Taniguchi T., Muramatsu I. Pharmacological analysis of the novel, selective $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, KMD-3213, and its suitability as a tritiated radioligand // Br J Pharmacol. 1999. Vol. 127. P. 19-26.
10. Piao H., Taniguchi T., Nakamura S. et al. Cloning of rabbit $\alpha 1B$ -adrenoceptor and pharmacological comparison of $\alpha 1A$ -, $\alpha 1B$ - and $\alpha 1D$ -adrenoceptors in the rabbit // Eur J Pharmacol. 2000. Vol. 396. P. 9-17.
11. Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A., Kobayashi M., Yamazaki Y, Shibata N. $\alpha 1$ -Adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // Yakugaku Zasshi. 2006. Vol. 126. P. 209-216.
12. Michel MC, Vrydag W. $\alpha 1A$ -, $\alpha 1B$ - and $\alpha 1D$ -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006; 147: S88–119.
13. Roehrborn CG. Efficacy of α -adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. Rev Urol 2009; 11(Suppl 1): S1–8.
14. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev 2001; 53: 319–56.
15. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. 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. 2013 Jan;189(1 Suppl): S122-8
16. Christopher R. Chapple, Francesco Montorsi, Teuvo L.J. Tammela, Manfred Wirth, Evert Koldewijn, Eldiberto Fernandez Fernandez. 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. EUROPEAN UROLOGY 59 (2011) 342-352.