

Прогнозирование ожидаемой эффективности применения силодозина в лечении симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Е.А. Квятковский¹, Т.А. Квятковская²

¹КУ «Днепропетровская ГКБ № 9 ДОС», ²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины», г. Днепропетровск

В последнее время отмечается значительное снижение оперативной активности при лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1]. Эта тенденция объясняется расширением возможностей медикаментозной терапии, в частности, появлением уроселективных α -адреноблокаторов. Силодозин, альфузозин, тамсулозин показали одинаковую эффективность в лечении симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при ДГПЖ, с хорошей переносимостью и минимальными гемодинамическими побочными эффектами. [2]. Среди α -адреноблокаторов особого внимания заслуживает силодозин ввиду его высокой селективности относительно α -1A- и α -1D-адренорецепторов, в основном располагающихся в предстательной железе, шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры. Для него характерно быстрое статистически значимое увеличение максимальной объемной скорости потока мочи при мочеиспускании (на 2,9-3,8 мл/с) уже через 2-6 часов после приема препарата [3-5]. Субъективное улучшение пациенты отмечают на 3-4 сутки с момента начала лечения [6, 7]. У больных ДГПЖ с предшествующей длительной терапией другими α -адреноблокаторами применение силодозина в течение одного месяца позволило значительно повысить эффективность консервативной терапии [8]. Высказано мнение, что в случае неэффективности α 1-адреноблокаторов в течение 4-х недель при ДГПЖ дальнейшее их использование для лечения нецелесообразно [9].

Цель настоящего исследования – прогнозирование результатов лечения силодозином больных ДГПЖ с СНМП на основании уродинамических исследований, полученных при урофлоуметрии до и после фармакоуродинамического теста с однократным приемом 8 мг силодозина (урорека).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 пациент с СНМП при ДГПЖ средним возрастом $68,0 \pm 1,1$ года (от 53 до 82 лет) во время первичного амбулаторного приема. Всем больным проводили урофлоуметрию (УФМ) в день обращения до и после фармакоуродинамического теста (фармпробы) с приемом 8 мг урорека. Все исследования проводили при наличии

естественного позыва к мочеиспусканию. Результаты лечения урореком в течение 1 месяца (8 мг урорека 1 раз в день) были изучены у 24 пациентов с СНМП при ДГПЖ средним возрастом $70,6 \pm 1,5$ года (от 58 до 82 лет), которым проводили УФМ до приема урорека, после фармпробы с 8 мг урорека и в конце месячного курса приема урорека. Всем больным до начала и в конце курса терапии определялись баллы по шкале IPSS, индекс качества жизни QoL и объем остаточной мочи (ООМ). При первичном обследовании определяли PSA, проводили общий анализ крови, мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, почек и мочевого пузыря с определением ООМ.

Ультразвуковые исследования выполнены с помощью ультразвукового аппарата HONDA HS-2000. Урофлоуметрию проводили с помощью урофлоуметра "Поток-К". Результаты проведенных исследований оценивали по следующим параметрам: средняя объемная скорость потока мочи, Q_{ave} (в норме – 10-20 мл/с), максимальная объемная скорость потока мочи, Q_{max} (в норме – 15-30 мл/с), ускорение потока мочи UFA (в норме – около 5 мл/с², $4,97 \pm 0,40$ [10]), урофлоуметрический индекс, UI (в норме $>1,1$, при патологическом состоянии $<0,8$, промежуточные результаты являются сомнительными), время мочеиспускания, TQ (в норме <20 с), время мочеотделения, T_{100} (в норме равно времени мочеиспускания), время достижения максимального потока мочи, T_{max} (в норме – 4-12 с), время ожидания мочеиспускания, T_{wait} (в норме – 1-5 с). Определяли также объем выделенной мочи.

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel, для сравнения статистических данных использовали критерий Стьюдента, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании полученных урофлоуграмм 51 больного до и после фармпробы – однократного приема 8 мг урорека, отмечено достоверное увеличение максимальной (на 30,7%) и средней (на 25,9%) объемной скорости потока мочи при мочеиспускании (табл. 1). Выявлено достоверное увеличение урофлоуметрического индекса и уменьшение почти в 2 раза времени ожидания мочеиспускания. Отмечено увеличение ускорения потока мочи и уменьшение времени достижения максимальной скорости потока мочи, времени мочеиспускания и мочеотделения, однако эти изменения не были статистически достоверными. Объем остаточной мочи уменьшился с $62,76 \pm 6,58$ мл до $51,27 \pm 5,70$ мл (на 22,4%), но это уменьшение также не было статистически достоверным ($p > 0,05$). Средний объем выделенной мочи до и после фармпробы с урореком достоверно не отличался – $164,0 \pm 12,3$ мл и $183,1 \pm 11,9$ мл соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 1

Показатели потока мочи при урофлоуметрии у пациентов с ДГПЖ до и после однократного приема 8 мг силодозина (урорека) (N=51)

Этапы исследования	Qave (мл/с)	Qmax (мл/с)	UFA (мл/с ²)	UI	TQ (с)	T ₁₀₀ (с)	Tmax (с)	Twait (с)
До приема урорека	4,75± 0,21	8,08± 0,42	1,13± 0,14	0,55± 0,02	35,12± 2,44	41,88± 3,31	13,61± 1,55	6,02± 0,66
После приема урорека	5,98± 0,33*	10,56± 0,60*	1,56± 0,26	0,68± 0,03*	32,60± 2,10	37,58± 2,45	12,67± 1,43	3,21± 0,56*

Примечание: * - достоверность различия до и после приема урорека при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

Следующий этап исследования заключался в подтверждении сохранения или усиления полученных положительных результатов уродинамического исследования с проведением фармпробы после приема препарата в течение 1 месяца. Результаты сравнительного исследования урофлоуметрических показателей потока мочи после фармпробы – однократного приема 8 мг урорека, и лечения урореком в течение 1 месяца 24 больных представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели потока мочи при урофлоуметрии у пациентов с ДГПЖ до и после однократного приема 8 мг силодозина (урорека) и после лечения силодозином (урореком) в течение 1 месяца (N=24)

Этапы исследования	Qave (мл/с)	Qmax (мл/с)	UFA (мл/с ²)	UI	TQ (с)	T ₁₀₀ (с)	Tmax (с)	Twait (с)
До приема урорека	4,67± 0,29	7,88± 0,59	1,05± 0,21	0,54± 0,03	34,55± 3,63	40,95± 3,54	13,18± 1,80	5,98± 0,99
После однократного приема урорека	6,08± 0,41*	10,43± 0,74*	1,96± 0,50	0,72± 0,05*	26,73± 2,50	31,40± 2,72*	11,05± 1,86	2,88± 0,88*
После лечения урореком	5,70± 0,48**	10,19± 0,80**	1,39± 0,20	0,69± 0,05	28,58± 2,77	31,83± 2,93**	11,03± 1,75	3,22± 1,03

Примечание: * - достоверность различия до и после однократного приема урорека, ** - достоверность различия до приема урорека и после лечения урореком в течение 1 месяца при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

После однократного приема урорека отмечено достоверное увеличение максимальной и средней объемной скорости потока мочи при мочеиспускании, в среднем на 32,4% и 30,2% соответственно (табл. 2). Выявлено достоверное увеличение урофлоуметрического индекса в среднем на 33,3% и увеличение ускорения потока мочи в среднем на 86,7%, которое из-за значительной вариабельности данных не было

статистически достоверным. После фармпробы наблюдалось достоверное уменьшение почти в 2 раза времени ожидания мочеиспускания и на 30,4% уменьшение времени мочеотделения. Уменьшение времени мочеиспускания и времени достижения максимальной скорости потока мочи не было статистически достоверным. Существенное уменьшение времени мочеотделения происходило вследствие того, что прерывание потока мочи во время мочеиспускания значительно уменьшилось, и поток стал более равномерным. Объем остаточной мочи уменьшился на 26,6%, с $63,50 \pm 9,73$ мл до $50,17 \pm 8,86$ мл, но это изменение не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

У пациентов, принимавших урорек в течение 1 месяца, наблюдали снижение IPSS с $17,7 \pm 1,4$ до $13,5 \pm 1,9$, а также снижение QoL с $5,3 \pm 0,3$ до $3,4 \pm 0,2$.

После приема урорека в течение 1 месяца показатели УФМ оказались практически такими же, как и после функциональной пробы, достоверно не отличаясь от результатов после первичного однократного приема урорека ($p > 0,05$) (табл. 2). Средний объем остаточной мочи через 1 месяц лечения урорекком статистически не отличался ни от первоначальных значений, ни от его значений после проведения фармпробы – $51,79 \pm 8,82$ мл ($p > 0,05$), тем не менее, после курса лечения, по сравнению с измерениями до приема урорека, уменьшился на 22,6%.

Объем выделенной мочи до и после фармпробы, а также после лечения урорекком в течение 1 месяца был сопоставим и не имел достоверных различий – $162,1 \pm 18,8$ мл, $159,7 \pm 18,2$ мл и $156,6 \pm 16,9$ мл соответственно ($p > 0,05$).

С целью уточнения характера изменения результатов УФМ после фармпробы и после лечения урорекком в течение 1 месяца для каждого конкретного больного был проведен корреляционный анализ данных по основным показателям. Наиболее сильная корреляционная связь была установлена между показателями Q_{max} при проведении фармпробы и Q_{max} после лечения силодозином (урорекком) в течение месячного срока ($r = 0,774$). Сильная связь характеризовала также изменения UI ($r = 0,756$), связь средней силы – Q_{ave} ($r = 0,689$), UFA ($r = 0,584$) и OOM ($r = 0,376$). Наименьшей среди этих показателей была связь между OOM после проведения пробы и OOM после месячного срока лечения урорекком.

Анализ результатов УФМ по каждому из 24 пациентов в отдельности показал, что у 21 из них была выраженная положительная реакция на фармпробу и улучшение показателей УФМ после лечения урорекком в течение 1 месяца, тогда как у троих пациентов реакция на фармпробу с урорекком отсутствовала: до пробы Q_{max} у них составила 11,6 мл/с, 7,1 мл/с и 6,4 мл/с, после пробы – 10,7 мл/с, 5,3 мл/с и 6,3 мл/с

соответственно. У больных с отсутствием положительной реакции на фармпробу после лечения урорексом в течение 1 месяца были получены аналогичные результаты: Q_{max} у них составила 10,0 мл/с, 6,1 мл/с и 7,4 мл/с соответственно. Только у последнего больного наблюдался некоторый рост Q_{max} , но при этом Q_{ave} у него практически осталась без изменений: до фармпробы – 3,6 мл/с, после фармпробы – 3,6 мл/с, после лечения – 3,8 мл/с. У двух других больных Q_{ave} до фармпробы составила 7,0 мл/с и 4,2 мл/с, после фармпробы – 6,8 мл/с и 3,3 мл/с, после лечения либо уменьшилась, либо не изменилась – 5,3 мл/с и 3,3 мл/с соответственно. У этих двух больных наблюдался рецидив ДГПЖ в отдаленные сроки после ранее проведенной простатэктомии и при дальнейшем обследовании была диагностирована стриктура уретры. Третьему больному с невыраженной реакцией на урорекс была назначена терапия урорексом в сочетании с финастеридом. Прием препаратов в течение 7 месяцев не дал положительного результата. Была выполнена цистометрия, в результате которой была подтверждена инфравезикальная обструкция с сохранением тонуса детрузора. Больному выполнена простатэктомия, после чего мочеиспускание восстановилось. Отсутствие положительной реакции на урорекс при проведении УФМ с фармпробой завершилось отсутствием улучшения показателей УФМ после лечения урорексом в течение 1 месяца. Таким образом, у больных ДГПЖ с отсутствием положительной реакции на фармакологическую пробу с урорексом лечение урорексом оказалось неэффективным.

С нашей точки зрения, применение силодозина, ввиду быстроты его действия, позволяет врачу в течение одного дня в момент приема пациента проводить УФМ с фармакоуродинамическим тестом и получать достоверную информацию о предполагаемых результатах лечения при его назначении. Проведение фармакоуродинамического теста с силодозином позволяет значительно сократить время для выработки окончательной тактики лечения больных с ДГПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Силодозин, являющийся высокоселективным α -адреноблокатором, позволяет в кратчайшие сроки (в течение нескольких часов) получить увеличение скоростных показателей потока мочи в среднем на 26-32%.
2. Результаты урофлоуметрии после применения фармакоуродинамического теста с приемом 8 мг силодозина (урорека) у больных с ДГПЖ достоверно не отличаются от таковых после лечения силодозином (урорексом) в течение одного месяца.
3. Проведенный корреляционный анализ результатов урофлоуметрии позволяет утверждать, что фармакоуродинамический тест с приемом 8 мг силодозина

(урорека) является достаточно высокоинформативным методом прогнозирования ожидаемого результата лечения силодозином.

4. В случае отсутствия положительной реакции при урофлоуметрии на прием силодозина необходимо проводить дальнейшее обследование для выяснения проходимости уретры и состояния детрузора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chapple C.R. Alpha antagonists – from initial concept to routine clinical practice // *Eur. Urol.* – 2006. – V. 50, N 4. – P. 635-642.
2. Manjunatha R., Pundarikaksha H.P., Madhusudhana H.R. et al. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Pharmacol.* – 2016. – V. 48, N 2. – P. 134-140.
3. Стусь В.П. Сравнительный анализ адреноблокаторов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Урология.* – 2013. – № 1. – С. 1-7.
4. Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A. Rapid efficacy of the highly selective α_1 -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. // *J. Urol.* – 2009. – V.181, N 6. – P. 2634-2640.
5. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Urorec: procedure no EMEA/H/C/001092 [online]. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu> [Accessed, 2011 Mar 2].
6. Chapple C.R., Montorsi F., Tammela T.L. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspect benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. // *Eur. Urol.* – 2011. – V. 59. – P. 342-352.
7. Яровой С.К. Силодозин – новый препарат группы селективных α_1 -адреноблокаторов // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2012. – № 3. – С. 57-62.
8. Ухаль М.И. О целесообразности использования высокоселективного α -адреноблокатора силодозина у больных с предшествующей длительной консервативной терапией доброкачественной гиперплазии

предстательной железы и в послеоперационный период // Здоровье мужчины. – 2015. – № 3. – С. 128-130.

9. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 41 с.
10. Квятковский Е.А., Квятковская Т.А., Квятковский А.Е. Объективизация нарушений уродинамики у больных с хроническим простатитом с использованием урофлоуметрии в сопоставлении с данными ультразвукового исследования // Здоровье мужчины. – 2012, № 3. – С. 168-171.

Резюме

Представлены данные о состоянии потока мочи при мочеиспускании 51 больного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы после проведения фармакоуродинамического теста с уроселективным $\alpha 1$ -адреноблокатором силодозином и 24 больных после лечения силодозином в течение одного месяца. Результаты урофлоуметрии (урофлоуметр «Поток-К») после проведения фармакоуродинамического теста с приемом 8 мг силодозина (урорека) больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы достоверно не отличаются от таковых после лечения силодозином (урореком) в течение одного месяца. Фармакологический тест с силодозином является высокоинформативным методом прогнозирования ожидаемого результата лечения силодозином.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, α -адреноблокаторы, силодозин, урофлоуметрия.

Резюме

Прогнозування очікуваної ефективності застосування сілодозіна в лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози

Є.А. Квятковський, Т.О. Квятковська

Представлені дані про стан потоку сечі при сечовипусканні 51 хворого з доброякісною гіперплазією передміхурової залози після проведення фармакоуродинамічного тесту з уроселективним $\alpha 1$ -адреноблокатором сілодозіном і 24 хворих після лікування сілодозіном протягом одного місяця. Результати урофлоуметрії (урофлоуметр «Потік-

К») після проведення фармакоуродинамічного тесту з прийомом 8 мг сілодозіна (урорека) хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози достовірно не відрізняються від таких після лікування сілодозіном (урореком) протягом одного місяця. Фармакологічний тест з сілодозіном є високоінформативним методом прогнозування очікуваного результату лікування сілодозіном.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, α -адреноблокатори, сілодозін, урофлоуметрія.

Summary

The prediction of silodosin expected effectiveness in the lower urinary tract symptoms treatment with benign prostatic hyperplasia patients

T.A. Kvyatkovskaya, Ye.A. Kvyatkovsky

The given data concerning the state of the urine flow at urination with benign prostatic hyperplasia patients after pharmacourological test realization with uroselective α 1-blocker silodosin (51 male) and patients after silodosin treatment have been presented for a month (24 male). Results of uroflowmetry (uroflowmetr "Flow-K") after pharmacourological test realization with a reception 8 mgs of silodosin (urorec) with benign prostatic hyperplasia patients which do not differ from those ones after silodosin (urorec) treatment for a month. A pharmacological silodosin test is the high informative method of prognostication of the silodosin treatment expected results.

Key words: benign prostatic hyperplasia, α -adrenoblockers, silodosin, uroflowmetry.