

# О целесообразности использования высокоселективного альфа-адреноблокатора силодозина у больных с предшествующей длительной консервативной терапией доброкачественной гиперплазии предстательной железы и в послеоперационный период

**М.И. Ухаль**

Одесский национальный медицинский университет

У 28 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) с предшествующей длительной терапией препаратом тамсулозин в дозе 0,4 мг проведена оценка эффективности использования для дальнейшего консервативного лечения высокоселективного альфа-адреноблокатора силодозина в дозе 8 мг. Изучение эффективности применения препарата силодозин в дозе 8 мг также проведено у 20 пациентов после трансуретральной резекции гиперплазированных тканей предстательной железы.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение силодозином.

До настоящего времени одним из актуальных и дискуссионных вопросов, возникающих при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), является нарушение уродинамики нижних мочевых путей [1, 2]. Из трех наиболее известных механизмов расстройства мочеиспускания у больных с ДГПЖ (динамическом, расстройстве биоэнергетики детрузора и механическом) наиболее важная роль отводится динамическому фактору [3, 4]. Патогенез динамического расстройства мочеиспускания носит каскадный характер развития [3, 4]. Так, уменьшение у больных с ДГПЖ 5- $\alpha$ -андростендиола приводит к увеличению количества альфа-адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала [5, 6]. Активация в этих условиях альфа-адренорецепторов приводит к спазму мочеиспускательного канала и инфравезикальной обструкции, развитию уретропростатического рефлюкса, венозному стазу, нарушению микроциркуляции крови и развитию инфекционно-воспалительного процесса в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре и предстательной железе (ПЖ) [7–9]. Это объясняет вторичность расстройства функции детрузора, склеротических изменений в пузырно-уретральном сегменте и ПЖ, что еще больше усугубляет инфравезикальную обструкцию и нарушение уродинамики уже по смешанному типу [9, 10]. Этим также можно объяснить снижение эффективности при длительном использовании одних и тех же доз блокаторов альфа-адренорецепторов при консервативном лечении больных с ДГПЖ, а также высокую частоту неудовлетворительных результатов после оперативного удаления гиперплазированных тканей ПЖ, при котором устраняется только механическое сдавление мочеиспускательного канала [11, 12]. Таким образом, применение блокаторов альфа-адренорецепторов обоснованно является основным патогенетическим лечением с индивидуальной коррекцией доз препаратов при консервативной терапии больных с ДГПЖ, а также использование этих препаратов в послеоперационный период после удаления гиперплазированных тканей ПЖ. При этом устранение спастического компонента нарушения уродинамики в послеоперационный период может существенно уменьшить угро-

зу развития пузырно-мочеточникового и пузырно-простатического рефлюкса мочи, и, как следствие, снизить частоту развития пиелонефрита, простатита и эпидидимоорхита.

**Цель исследования:** оценить эффективность использования высокоселективного альфа-адреноблокатора силодозина у пациентов с предшествующей длительной терапией иной группой альфа-адреноблокаторов и после трансуретральной резекции (ТУР) гиперплазированных тканей ПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование и лечение 48 больных с ДГПЖ. Возраст больных варьировал от 63 до 88 лет (среднее значение  $69 \pm 1,3$  года). Средний показатель уровня ПСА составил  $2,9 \pm 0,2$  нг/мл.

В первую группу (28 человек) вошли пациенты с предшествующей длительной (от 3 до 4 лет) консервативной терапией ДГПЖ с помощью селективного альфа-адреноблокатора тамсулозина (оригинального препарата или его генерических аналогов) в дозе 0,4 мг один раз в сутки. В качестве замены тамсулозина пациентам был назначен высокоселективный альфа-адреноблокатор силодозин в дозе 8 мг один раз в сутки.

Во вторую группу (20 человек) вошли пациенты после ТУР гиперплазированных тканей ПЖ, которым с 4–5-го дня после операции и удаления из мочеиспускательного канала катетера Фоли назначали силодозин по 8 мг один раз в сутки в течение 30 дней. Для объективной оценки эффективности применения силодозина в исследование было также включено 20 пациентов (референтная группа), которые после трансуретральной электрорезекции ДГПЖ в послеоперационный период принимали тамсулозин в дозе в дозе 0,4 мг в сутки.

При выборе силодозина учитывали тот факт, что в настоящее время он обладает наибольшей уроселективностью из всех существующих препаратов данного класса. Силодозин в гораздо большей степени связывается с  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторами мочевыводящих путей, чем с  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторами сосудистого русла, которые опосредуют тонус гладкомышечных тканей сосудов. Поэтому силодозин минимально влияет на артериальное давление. Так, селективность силодозина в отношении  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторов в 162 раза выше, чем селективность  $\alpha_{1B}$ -адренорецепторов, и в 55 раз выше, чем селективность относительно  $\alpha_{1D}$ -адренорецепторов (у тамсулозина эти показатели составляют 10 раз и 2,5 раза соответственно). Рекомендованная доза силодозина составляет 8 мг 1 раз в сутки.

Пациентам всех групп проводили комплексное обследование (до начала приема силодозина и на 30-е сутки терапии), которое включало: изучение анамнеза заболевания, текущих жалоб, физикальное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого пузыря и ПЖ с определением объема остаточной мочи, лабораторные исследования (общеклинические анализы

**Сравнительные данные эффективности применения высокоселективного альфа-адреноблокатора силодозина у пациентов с предшествующей длительной терапией другими альфа-адреноблокаторами в дозе 0,4 мг/сут**

Показатели	У больных с длительным применением альфа-адреноблокаторов (тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут) (n=28)	Через 30 дней от начала применения силодозина в дозе 8 мг/сут (n=28)
Частота никтурии	1,9±0,8	0,9±0,08*
Интервал между мочеиспусканиями, ч	1,9±0,8	2,3±0,6
Частота императивных позывов	0,7±0,03	-
Баллы по шкале IPSS	17,2±1,2	12,4±2,4
Индекс качества жизни – QoL	5,2±0,2	3,6±0,3*
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	52,8±6,1	51,1±5,8
V остаточной мочи, мл	69,2±9,3	29,2±8,3*
Q <sub>max</sub> , мл/с	8,6±2,34	10,80±2,40

Примечание. \* Разница статистически достоверна (P≤0,05).

Таблица 2

**Эффективность силодозина после оперативного удаления (ТУР) гиперплазированных тканей ПЖ**

Показатели	У пациентов с применением тамсулозина в дозе 0,4 мг (n=20)		У больных с применением силодозина в дозе 8 мг (n=20)	
	На вторые сутки после удаления из мочеиспускательного канала катетера Фоли	На 30-е сутки после операции	На вторые сутки после удаления из мочеиспускательного канала катетера Фоли	На 30-е сутки после операции
Число мочеиспусканий в сутки	13,3±1,3	9,3±0,9	13,8±1,1	7,5±0,6*
Частота императивных позывов	4,4±1,5	1,4±0,05	4,1±1,7	-
Среднеэффективный объем мочевого пузыря (мл)	80,4±6,5	180±7,1	88,9±8,6	220,3±9,2*
Интервал между мочеиспусканиями (ч)	1,4±0,5	2,1±0,5	1,6±0,8	3,3 ±0,5
Количество эпизодов императивного недержания мочи	2,1±0,06	1,05±0,04	2,3±0,3	-
Оценка по шкале IPSS	20,1±2,1	12,4±1,2	19,9±1,8	7,8±1,1*
Индекс качества жизни (QoL)	5,1±0,8	3,9±0,8	5,2±0,7	2,4±0,4
Q <sub>mid</sub> , мл/с	5,9 ±1,8	9,2±1,1	5,8±1,7	12,8±1,2*
V остаточной мочи, мл	88,9±4,8	29,1±1,9	85,3±5,1	12,2±1,8*

Примечание. \* Разница статистически достоверна при сравнении силодозина с тамсулозином (P≤0,05).

крови и мочи, бактериологический посев мочи и биохимический анализ крови). Для оценки симптомов дисфункции мочевого пузыря, связанных с инфравезикальной ирритативной и обструктивной симптоматикой, больным предлагали заполнить опросник IPSS (International Prostate Symptom Score), разработанный Комитетом Американской Урологической Ассоциации. Для изучения нарушений уродинамики использовались такие неинвазивные методы, как урофлоуметрия; оценка качества жизни в связи с нарушениями мочеиспускания (QoL).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительные данные об эффективности применения альфа-адреноблокатора силодозина в дозе 8 мг/сут у пациентов с ДГПЖ и предшествующей длительной (на протяжении 3–4 лет) терапией другими альфа-адреноблокаторами (тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут) представлены в табл. 1. Среднее значение суммарного балла симптомов нарушения мочеиспускания по шкале IPSS у больных составило 17,2±1,2 балла, из них на обструктивную симптоматику (1, 3, 5-й и 6-й вопросы) пришлось 7,1 ± 0,3 балла и на ирритативные симптомы (2, 4-й и 7-й вопросы) – 10,1 ± 0,7 балла. Среднее значение индекса QoL составило 5,2±0,2 балла. По данным УЗИ объем ПЖ у пациентов с консервативной терапией в среднем равнялся 52,8±6,1 см<sup>3</sup>, а объем остаточной мочи в среднем составлял 69,2±16,3 мл.

На 30-е сутки от начала лечения силодозином в дозе 8 мг/сут отмечалось снижение частоты никтурии, повышение интервалов

между мочеиспусканиями и среднего показателя скорости мочеиспускания, а также существенное уменьшение количества остаточной мочи.

Результаты использования альфа-адреноблокатора силодозина в дозе 8 мг/сут у больных после оперативного удаления гиперплазированных тканей ПЖ представлены в табл. 2.

У пациентов после ТУР гиперплазированных тканей ПЖ чаще всего отмечалась ирритативная симптоматика. Основными жалобами больных были дневная и ночная поллакиурия, императивные позывы к мочеиспусканию, urgentное или стрессовое недержание мочи. Среднее значение суммарной оценки симптомов нарушения мочеиспускания по шкале IPSS у пациентов в группе сравнения и основной группе составило 20,1±2,1 и 19,9±1,8 балла соответственно. Из них на обструктивную симптоматику [1, 3, 5-й и 6-й вопросы] приходилось 35% и 36%, а на ирритативные симптомы [2, 4-й и 7-й вопросы] – 65% и 64% соответственно. По данным послеоперационного УЗИ, объем ПЖ в среднем равнялся 28,8±2,1 см<sup>3</sup>, объем остаточной мочи на вторые сутки после удаления уретрального катетера Фоли в среднем составил 89,2±18,3 и 85,3±5,1 мл соответственно.

На 30-е сутки от начала лечения тамсулозином в дозе 0,4 мг отмечалось снижение количества мочеиспусканий в сутки, urgentных позывов и недержаний мочи, увеличение среднего показателя скорости мочеиспускания (Q<sub>mid</sub>), а также уменьшения количества остаточной мочи.

Вместе с тем, у пациентов, применявших силодозин в дозе 8 мг/сут, снижение частоты мочеиспусканий в сутки и количества

остаточной мочи, а также повышение среднего показателя скорости мочеиспускания ( $Q_{mid}$ ) и среднеэффективного объема мочевого пузыря было существенной по сравнению с воздействием тамсулозина, и по отдельным параметрам (частоты мочеиспусканий в сутки, среднего показателя скорости мочеиспускания) приближалось к аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Силодозин статистически достоверно превосшел тамсулозин относительно снижения общего балла по шкале IPSS (рисунок).

Применение альфа-адреноблокаторов связано с ортостатическим снижением артериального давления, однако у пациентов, применявших силодозин, развития гипотонии не отмечалось.

Важно также отметить, что более эффективное устранение силодозин клинических проявлений ирритативной и спастически обусловленной обструктивной симптоматики нарушения уродинамики положительно влияет на частоту развития в ранние сроки после операции инфекционно-воспалительных осложнений со стороны почек и половых органов. Так, в группе пациентов, применяющих тамсулозин, у 2 из 28 (7,1%) развился на 6-е и 8-е сутки соответственно после операции острый пиелонефрит и у 3 из 28 (10,7%) пациентов на 12, 18-е и 23-и сутки соответственно после операции развился острый эпидидимоорхит. В группе пациентов, применяющих в послеоперационный период силодозин, развития острого пиелонефрита и эпидидиморхита не отмечалось.

### ВЫВОДЫ

1. Применение препарата силодозина как высокоселективного альфа-адреноблокатора в дозе 8 мг/сут позволило значительно повысить эффективность консервативной терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и предшествующей длительной терапией другими альфа-адреноблокаторами.

### Про доцільність використання високобієлективного альфа-адреноблокатора силодозину у хворих з попередньою тривалою консервативною терапією доброякісної гіперплазії передміхурової залози і в післяопераційний період

**М.І. Ухаль**

У 28 хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози з попередньою тривалою терапією препаратом тамсулозин в дозі 0,4 мг проведено оцінювання ефективності використання для подальшого консервативного лікування високобієлективного альфа-адреноблокатора силодозину в дозі 8 мг. Вивчення ефективності застосування силодозину в дозі 8 мг також проведено у 20 пацієнтів після трансуретральної резекції гіперплазованих тканин передміхурової залози.

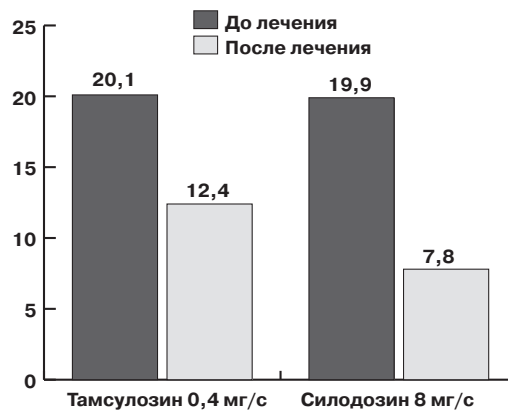
**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, лікування силодозиним.

### Сведения об авторе

**Ухаль Михаил Иванович** – Одесский национальный медицинский университет, 65089, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: 050-336-53-49

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Кузьмин Г.Е., Осипов В.П., Алахвердов Г.Г., Горюнов С.В. К патогенезу дизурии при хроническом простатите и аденоме предстательной железы. // Сборник научных трудов НИИ урологии. – 1991. – С. 156–169.
- Возанов О.Ф., Пасечников С.П., Грицай В.С. Влияние хронического запального процесу передміхурової залози та сечівника на симптоми нижніх сечовивідних шляхів у хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози // Урологія. – 2006. – С. 3–6.
- Горилловский Л.М., Зингеренко М.Б. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Лечащий врач, 2003, № 7. – С. 23–28.
- Пасечников С.П., Бухалов Ю.В. Обгрунтування вибору альфа -адреноблокатора для купірування гострої затримки сечі. Здоровье мужчины 2004; 3 (10): 158–160.
- Kibry R.S., Lowe D., Bultitude M., Shuttleworth K.E. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. Br. J. Urol. 1982; 54: 729–731.
- Суханов Р.Б. Оценка кровообращения шейки мочевого пузыря при гиперплазии простаты: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
- Лоран О.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. акад. РАМН Н.А. Лопаткина. М., 1999. – С. 56–69.
- Савельев С. Н. Диагностика обструктивных заболеваний нижних мочевых путей у



### Общая оценка по шкале IPSS

2. Ликвидация механического компонента обструкции после оперативного удаления гиперплазированных тканей предстательной железы не устраняет клинических проявлений ирритативных и спастически обусловленных обструктивных симптомов нарушения уродинамики.

Применение после трансуретральной резекции гиперплазированных тканей предстательной железы препарата силодозина в дозе 8 мг/сут более эффективно устраняет клинические проявления ирритативных и спастически обусловленных обструктивных симптомов нарушения уродинамики в сравнении с тамсулозином в дозе 0,4 мг/сут. Кроме этого, силодозин, в отличие от тамсулозина, позволяет снизить риск развития острого пиелонефрита и эпидидимоорхита в ранний послеоперационный период.

### The Using highselectyvo alpha-andrenoblokatora in sylydozyna of patients with dlytelnoy koncervatyvnoy BPH and a period posleoperatsyonnom

**M. Ukhal**

In 28 of patients with BPH dlytelnoy drug therapy tamsulosin 0.4 mg dose in proyzve Evaluation of the effectiveness Dona Using for dalneshem conservative of treatment hichselektynoho alpha adrenoblokatoru Urorek (sylozozyn) in the 8 mg dose. Study of the effectiveness Application Urorek in the exact same dose of 8 mg conducted in 20 patsyentov transuretralnoy after Resection tissue BPH.

**Key words:** BPH, treatment sylozozynom.

- мужчин с использованием мультиспиральной компьютерной томографии. – М., 2004.
9. Харчилов Р.Р. Оценка информативности современных методов исследования больших гиперплазий простаты при планировании и осуществлении трансуретральной резекции. – М., 2005.
10. Пытель Ю. А., Винаров А.З. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы. В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы/ Под ред. Н.А. Лопаткина. – М., 1997. – С. 19–30.
11. Ловцов В. П. Морфопатогенетические аспекты в выборе метода оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты. Дис... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 29 с.
12. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. – 41 с.
13. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Сивков А.В. и др. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. – НИИ урологии Минздрава РФ, 2000 (CD). – 74 с.
14. Аляев Ю.Г., Борисов Б.В., Мельников А.В. Применение альфа-адреноблокаторов для профилактики и лечения послеоперационной острой задержки мочи // Актуальные вопросы урологии: Материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию клиники им. А.В. Вишневского. Казань, 17 нояб. 2000 г. – Казань: Медицина, 2000. – С. 47–52.

Статья поступила в редакцию 27.05.2015