

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 ДООС»

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

Альфа1-адреноблокаторы являются основой симптоматической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Вместе с тем урофлоуметрия является ключевым исследованием для клинической оценки симптомов нижних мочевых путей у мужчин.

Цель исследования: прогнозирование результатов лечения силодозином больных ДГПЖ с симптомами нижних мочевых путей на основании фармакоуродинамического теста с однократным применением 8 мг силодозина.

Материалы и методы. Представлены данные о состоянии потока мочи при мочеиспускании 51 больного ДГПЖ после проведения фармакоуродинамического теста с уроселективным α 1-адреноблокатором силодозином и 24 больных после лечения силодозином в течение 1 мес. Исследование проведено с помощью урофлоуметра «Поток-К».

Результаты. Проведение теста с применением 8 мг силодозина позволяет в кратчайшие сроки (в течение нескольких часов) получить увеличение скоростных показателей потока мочи в среднем на 26–32%. Результаты урофлоуметрии после проведения фармакоуродинамического теста с применением 8 мг силодозина больным ДГПЖ достоверно не отличаются от таковых после лечения силодозином в течение 1 мес. В случае отсутствия положительной реакции на применение силодозина необходимо продолжить дальнейшее обследование для выяснения проходимости мочеиспускательного канала и состояния детрузора.

Заключение. Фармакоуродинамический тест с силодозином является высокоинформативным методом прогнозирования ожидаемого результата терапии силодозином.

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

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 особое внимание заслуживает силодозин ввиду его высокой селективности относительно α -1A- и α -1D-адренорецепторов, которые локализируются в

основном в предстательной железе (ПЖ), шейке мочевого пузыря и простатическом отделе мочеиспускательного канала. Для препарата характерно быстрое статистически значимое увеличение максимальной объемной скорости потока мочи при мочеиспускании (на 2,9–3,8 мл/с) уже через 2–6 ч после его применения [3–5]. Субъективное улучшение пациенты отмечают на 3–4-е сутки с момента начала лечения [6, 7]. У больных ДГПЖ с предшествующей длительной терапией другими α -адреноблокаторами применение силодозина в течение 1 мес позволило значительно повысить эффективность консервативной терапии [8]. Существует мнение, что в случае неэффективности α 1-адреноблокаторов в течение 4 нед при ДГПЖ дальнейшее их использование для лечения нецелесообразно [9].

Цель исследования: прогнозирование результатов лечения силодозином больных ДГПЖ с СНМП на основании уродинамических исследований, полученных при урофлоуметрии до и после фармакоуродинамического теста с однократным применением 8 мг силодозина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 пациент с СНМП при ДГПЖ во время первичного амбулаторного приема. Средний возраст пациентов – $68,0 \pm 1,1$ года (от 53 до 82 лет). Всем больным была проведена урофлоуметрия (УФМ) в день обращения до и после фармакоуродинамического теста (фармпробы) с применением 8 мг силодозина. Все исследования проводили при наличии естественного позыва к мочеиспусканию. Результаты лечения силодозином в течение 1 мес (8 мг 1 раз в день) были изучены у 24 пациентов с СНМП при ДГПЖ, которым проводили УФМ до применения силодозина, после фармпробы с 8 мг силодозина и в конце месячного курса терапии. Средний возраст больных составил $70,6 \pm 1,5$ года (от 58 до 82 лет). Всем пациентам до начала и в конце курса терапии было выполнено обследование: определение показателей 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) ПЖ, почек и мочевого пузыря с определением ООМ.

УЗИ выполняли 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, Qave (норма – 10–20 мл/с), максимальная объемная скорость потока мочи, Qmax (норма – 15–30 мл/с), ускорение потока мочи UFA (норма – около

Показатели потока мочи при урофлоуметрии у пациентов с ДГПЖ до и после однократного применения 8 мг силодозина (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 применения силодозина	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 применения силодозина	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 применения силодозина при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

Показатели потока мочи при урофлоуметрии у пациентов с ДГПЖ до и после однократного применения 8 мг силодозина и после лечения силодозином в течение 1 мес (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 применения	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 применения	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	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 применения силодозина;

** – достоверность различия до применения силодозина и после лечения силодозином в течение 1 мес при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

5 мл/с², 4,97±0,40 [10]), урофлоуметрический индекс, UI (норма >1,1, при патологическом состоянии <0,8, промежуточные результаты являются сомнительными), время мочеиспускания, TQ (в норме <20 с), время мочеотделения, T₁₀₀ (в норме равно времени мочеиспускания), время достижения максимального потока мочи, Tmax (норма – 4–12 с), время ожидания мочеиспускания, Twait (норма – 1–5 с). Определяли также объем выделенной мочи.

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel. Для сравнения статистических данных использовали t-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 применения 8 мг силодозина, 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±6,58 мл до 51,27±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 силодозином достоверно не отличался – 164,0±12,3 мл и 183,1±11,9 мл соответственно ($p > 0,05$).

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

После однократного применения силодозина отмечено достоверное увеличение максимальной и средней объемной скорости потока мочи при мочеиспускании в среднем на 32,4% и 30,2% соответственно (см. 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 наблюдали 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 с 63,50±9,73 мл до 50,17±8,86 мл (на 26,6%), но это изменение не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

У пациентов, принимавших силодозин в течение 1 мес, наблюдали снижение IPSS с 17,7±1,4 до 13,5±1,9, а также снижение QoL с 5,3±0,3 до 3,4±0,2.

После применения силодозина в течение 1 мес показатели УФМ оказались практически такими же, как и после функциональной пробы, достоверно не отличаясь от результатов после первичного однократного применения силодозина ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Средний объем остаточной мочи через 1 мес лечения силодозином статистически не отличался ни от первоначальных значений, ни от его значений после проведенной фармпробы – 51,79±8,82 мл ($p > 0,05$). Тем не менее, после курса лечения, по сравнению с измерениями до применения силодозина, уменьшился на 22,6%.

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

С целью уточнения характера изменения результатов УФМ после фармпробы и после лечения силодозином в течение 1 мес 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 в течение 1 мес 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 ООМ ($r=0,376$). Наименьшей среди этих показателей была связь между ООМ после проведения пробы и ООМ после месячного срока лечения силодозином.

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 силодозином в течение 1 мес. При этом у троих пациентов реакция на фармпробу с силодозином 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 силодозином в течение 1 мес 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 одного больного наблюдался некоторый рост Q_{max} , но 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 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 наблюдали рецидив ДГПЖ в отдаленные сроки после ранее проведенной простатэктомии, при дальнейшем обследовании была диагностирована стриктура мочеиспускательного канала.

Одному пациенту с невыраженной реакцией на силодозин была назначена терапия силодозина в сочетании с финастеридом. Применение препаратов в течение 7 мес не дал положительного результата. Была выполнена цистометрия, в результате которой была подтверждена инфравезикальная обструкция

Прогнозування очікуваної ефективності застосування силодозину у лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози Є.А. Квятковський, Т.О. Квятковська

Альфа1-адреноблокатори є основою симптоматичної терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Разом з тим урофлоуметрія є ключовим дослідженням для клінічного оцінювання симптомів нижніх сечових шляхів у чоловіків.

Мета дослідження: прогнозування результатів лікування силодозином хворих ДГПЗ із симптомами нижніх сечових шляхів на підставі фармакоуродинамічного тесту з одноразовим вживанням 8 мг силодозину.

Матеріали та методи. Наведені дані щодо стану потоку сечі під час сечовипускання 51 хворого ДГПЗ після проведення фармакоуродинамічного тесту з уроселективним α 1-адреноблокатором силодозином і 24 хворих після лікування силодозином протягом 1 міс. Дослідження було реалізовано за допомогою урофлоуметра «Поток-К».

Результати. Проведення тесту з вживанням 8 мг силодозину дозволяє у найкоротші терміни (протягом декількох годин) отримати збільшення швидкісних показників потоку сечі у середньому на 26–32%. Результати урофлоуметрії після проведення фармакоуродинамічного тесту з вживанням 8 мг силодозину хворих ДГПЗ достовірно не відрізняються від таких після лікування силодозином протягом 1 міс. За відсутності позитивної реакції на вживання силодозину необхідно проводити подальше обстеження для з'ясування прохідності сечівника і стану детрузора.

Заключення. Фармакоуродинамічний тест із силодозином є високоінформативним методом прогнозування очікуваного результату лікування силодозином.

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

ция с сохранением тонуса детрузора. Больному была выполнена простатэктомия, после чего мочеиспускание восстановилось. Отсутствие положительной реакции на силодозин при проведении УФМ с фармпробой завершилось отсутствием улучшения показателей УФМ после лечения силодозином в течение 1 мес. Таким образом, у больных ДГПЖ с отсутствием положительной реакции на фармакологическую пробу с силодозином лечение силодозином 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 фармпробой и получать достоверную информацию о предполагаемых результатах лечения при его назначении. Проведение фармпробы с силодозином позволяет значительно сократить время для выработки окончательной тактики лечения больных 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 у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы достоверно не отличаются от таковых после лечения силодозином в течение 1 мес.

3. Проведенный корреляционный анализ результатов урофлоуметрии позволяет утверждать, что фармакоуродинамический тест с использованием 8 мг силодозина является достаточно высокоинформативным методом прогнозирования ожидаемого результата лечения силодозином.

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

The prediction of silodosin expected effectiveness in the lower urinary tract symptoms treatment with benign prostatic hyperplasia patients T.A. Kvyatkovskaya, Ye.A. Kvyatkovsky

Alpha1-adrenoblockers are the mainstay in symptomatic therapy of benign prostatic hyperplasia. At the same time uroflowmetry is a key clinical assessment for men with lower urinary tract symptoms.

The objective: of this study was to predict the results of silodosin treatment of benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms based on pharmacourodynamical test with a single dose of 8 mgs of silodosin (urorec).

Patients and methods. The given data concerning the state of the urine flow at urination 51 benign prostatic hyperplasia patients after pharmacourodynamical test realization with uroselctive alpha1-adrenoblockers silodosin and 24 patients after silodosin treatment have been presented for a month. The study was conducted with the help of uroflowmetr «Flow-K».

Results. The test with a reception 8 mgs silodosin (urorec) allows promptly (within a few hours) obtain an increase in urine flow velocity indicators on average 26–32%. Results of uroflowmetry after pharmacourodynamical 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. In the absence of a positive response to receiving silodosin necessary to carry out further investigation to determine the patency of the urethra and detrusor state.

Conclusion. A pharmacourodynamical silodosin test is the high informative method of prognostication of the silodosin treatment expected results.

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

Квятковский Евгений Аркадьевич – КУ «Днепропетровская ГКБ № 9 ДОС», 49023, г. Днепр, пр. Мариупольский, 29; тел.: (093) 271-78-50. *E-mail: aekv@mail.ru*

Квятковская Татьяна Александровна – Кафедра клинической анатомии, анатомии и оперативной хирургии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (093) 659-04-63. *E-mail: tatianna.kvyatkovskaya@gmail.com*

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 адrenoблокаторов 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 A1-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 -адrenoблокаторов // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2012. – № 3. – С. 57–62.
8. Ухаль М.И. О целесообразности использования высокоселективного α -адrenoблокатора 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.

Статья поступила в редакцию 17.01.17