

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

Е.А. Квятковский<sup>1</sup>, Т.А. Квятковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КУ «Днепропетровская ГКБ № 9 ДООС»

<sup>2</sup>ГУ «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  $\alpha$ 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,  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -адреноблокаторов особое внимание заслуживает силодозин ввиду его высокой селективности относительно  $\alpha$ -1A- и  $\alpha$ -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  $\alpha$ -адреноблокаторами применение силодозина в течение 1 мес позволило значительно повысить эффективность консервативной терапии [8]. Существует мнение, что в случае неэффективности  $\alpha$ 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 <sup>2</sup>	UI	TQ, с	T <sub>100</sub> , 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 <sup>2</sup>	UI	TQ, с	T <sub>100</sub> , 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/с<sup>2</sup>, 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, T<sub>100</sub> (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  $\alpha$ 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,  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 pharmacodynamical 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 pharmacodynamical 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 pharmacodynamical 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 pharmacodynamical silodosin test is the high informative method of prognostication of the silodosin treatment expected results.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia,  $\alpha$ -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: tatiana.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 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 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  $\alpha_1$ -адреноблокаторов // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2012. – № 3. – С. 57–62.
8. Ухаль М.И. О целесообразности использования высокоселективного  $\alpha$ -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.

*Статья поступила в редакцию 17.01.17*