

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Стусь

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Применение селективных $\alpha 1$ -адреноблокаторов – один из наиболее эффективных способов лечения нарушений мочеиспускания, так называемых симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

В результате прогрессирования ДГПЖ увеличивается экспрессия подтипа $\alpha 1A$ -адренорецепторов в предстательной железе и происходит их постоянная стимуляция, что способствует повышению тонуса гладкомышечных структур мочевого пузыря, задней уретры, предстательной железы и развитию обструкции нижних мочевых путей. Подтип $\alpha 1A$ -адренорецепторов локализуется преимущественно в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры, капсуле и строме предстательной железы, соответственно, препараты, обладающие избирательным воздействием на $\alpha 1A$ -адренорецепторы, вызывают меньше нежелательных побочных эффектов со стороны других органов и систем.

Неселективные $\alpha 1$ -блокаторы в значительно большей степени оказывают системное воздействие и вызывают больше побочных эффектов, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы.

Недавно проведенные исследования показали, что из всех существующих $\alpha 1$ -адреноблокаторов молекула силодозина обладает наивысшей селективностью к подтипу $\alpha 1A$ -адренорецепторов по сравнению с $\alpha 1B$ и $\alpha 1D$ подтипами [1].

Силодозин является новым $\alpha 1$ -адреноблокатором, зарегистрированным для лечения пациентов с ДГПЖ в Японии (2006), США (2008) и Европе (2009) [2]. Важным отличием силодозина от других α -адреноблокаторов считается уроселективность, поскольку препарат более избирателен по отношению к $\alpha 1A$ -адренорецепторам, чем к $\alpha 1B$ -адренорецепторам (более чем в 100 раз) и к $\alpha 1D$ -адренорецепторам (более чем в 50 раз), что было подтверждено в ряде исследований [3, 4] (рис. 1).

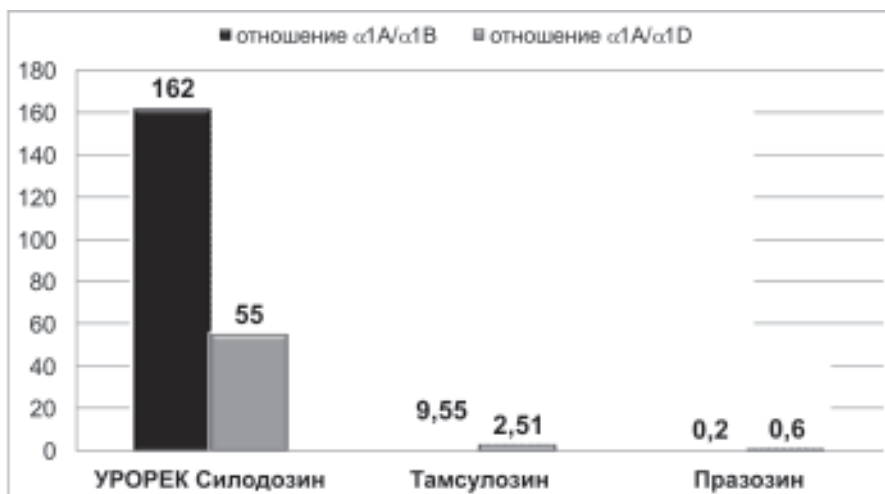


Рис. 1. Селективность α -адреноблокаторов

При пероральном приеме силодозина животным в дозировке, в 200 раз превышающей такую у людей, силодозин не влиял на сердечную реполяризацию, минимально понижая ар-

териальное давление [5]. При назначении силодозина добровольцам в дозе, в 3 раза превышающей стандартную терапевтическую дозировку (24 мг), J. Morganroth и соавт. (2010) не отмеча-

ли достоверного изменения частоты сердечных сокращений, пульса или длины комплекса QRS при ЭКГ [6].

При внутривенном введении меченной тритием молекулы силодозина его наибольшая концентрация была выявлена в предстательной железе. Кроме того, замедление фенилэфрининдуцированного повышения внутриуретрального

давления коррелировало со способностью силодозина связываться с клетками простаты [7].

Фармакокинетика силодозина достоверно не изменяется с увеличением возраста мужчин, включая пациентов старше 85 лет [8–9]. Для оценки эффективности и безопасности силодозина было проведено более 36 различных исследований (табл. 1).

Таблица 1

Результаты сравнительных плацебо контролируемых исследований

Исследование	Препарат	Число пациентов	IPSS		IPSS		IPSS		Qmax, мл/с	
			общий показатель, баллы		f накопления, баллы		f мочеиспускания, баллы		исходно	ср. изм. vs исх
			исходно	ср. изм. vs исх	исходно	ср. изм. vs исх	исходно	ср. изм. vs исх		
I американское si04009	Силодозин	461	22	-6,5	9,3	-2,3	12	-4,2	9	2,2
II американское si04010	Силодозин	461	21	-6,3	9,3	-2,4	12	-3,9	8,4	2,9
Европейское IT-CL 0215-DB	Силодозин	932	19	-7,0	7,9	-2,5	11,3	-4,5	10,8	3,8

В США были проведены два рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования III фазы с целью оценки эффективности и безопасности силодозина (8 мг один раз в день) по сравнению с плацебо.

В Европе было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с целью оценки эффективности силодозина (8 мг один раз в день) по сравнению с плацебо и сравнительной эффективности по сравнению с тамсулозином (0,4 мг один раз в день). В этом исследовании принимали участие российские и украинские центры. Всего в этих трёх исследованиях приняли участие 1581 пациент, получавшие силодозин от 6 до 12 месяцев и более. Во всех исследованиях силодозин показал улучшение показателей по шкале IPSS (с использованием общепринятой анкеты IPSS – International Prostate Symptom Score), по сравнению с плацебо, в отношении симптомов накопления и симптомов опорожнения. При применении силодозина отмечалось статистически большее, по сравнению с плацебо, снижение общего показателя по IPSS уже через 3–4 дня после начала лечения ($p < 0,0001$). Эффект сохранялся на протяжении 12-недельного курса лечения [10–13].

В ряде публикаций, представленных в 2011 г., приводились данные о том, что силодозин быстро уменьшает выраженность симпто-

мов накопления по шкале IPSS независимо от объема простаты (< 35 мл или ≥ 35 мл) при оценке эффекта через 4 недели [14].

M. Michel и соавт. в 2011 г. проанализировали влияние силодозина на ноктурию у 1266 мужчин с не менее чем двумя эпизодами мочеиспускания ночью по данным трех рандомизированных исследований III фазы: была отмечена клинически более значимая эффективность силодозина относительно плацебо ($p < 0,0001$) [15].

Силодозин (урорек) назначается 1 раз в сутки утром вместе с пищей в стандартной дозировке 8 мг. Доза 8 мг не требует корректировки у пожилых пациентов. Дозировка 4 мг 1 раз в сутки показана больным с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл/мин).

Доза 4 мг была также использована и рекомендована в исследовании у пациентов с хроническим простатитом J. Nickel и соавт. (2011) [16].

Наиболее частым побочным эффектом при приеме силодозина была ретроградная эякуляция (по разным исследованиям от 8 до 20%). Вместе с тем только 1–3% мужчин прекратили лечение вследствие появления ретроградной эякуляции. Ранее было установлено, что ретроградная эякуляция чаще наблюдается при приеме тамсулозина по сравнению с другими α -блокато-

рами, что связывали с его более высокой α 1A-селективностью. Согласно Roehrborn, Lerog (2009), выраженность ретроградной эякуляции коррелирует с симптоматическим и уродинамическим улучшением у больных ДГПЖ и является положительным прогностическим симптомом [17–21].

Улучшение уродинамических параметров было показано в исследовании Yamanishi T. et

al., 2009. Наиболее быстрая динамика была по улучшению шкалы IPSS, максимальной скорости мочеиспускания и уменьшению количества остаточной мочи. Причем количество остаточной мочи уменьшалось на протяжении всего периода наблюдения в течение 12 месяцев. Объем мочевого пузыря и давление детрузора улучшались пропорционально в течение года [22] (рис.2–5).

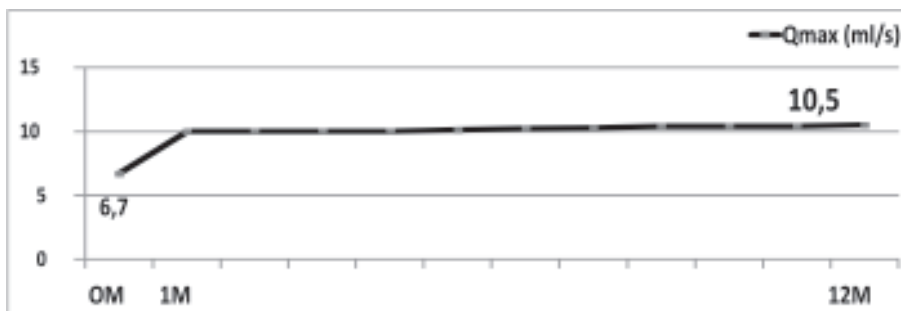


Рис. 2. Q max – скорость мочеиспускания (мл/с)

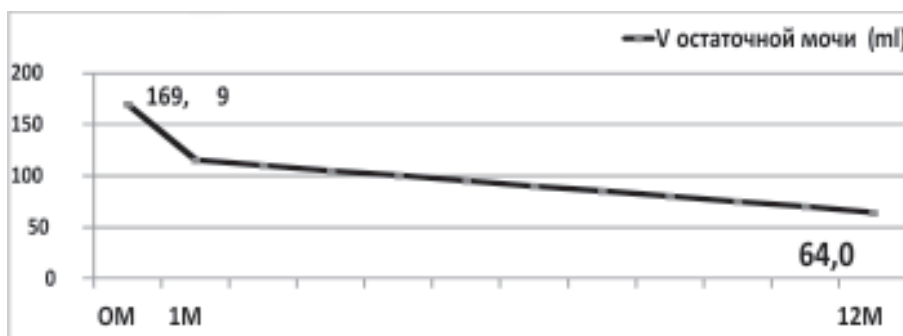


Рис. 3. Объем остаточной мочи (мл) – данные УЗИ

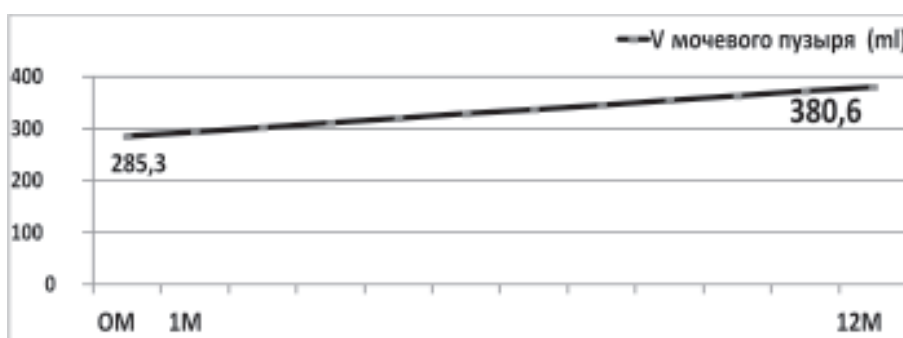


Рис. 4. Объем наполнения мочевого пузыря (мл)

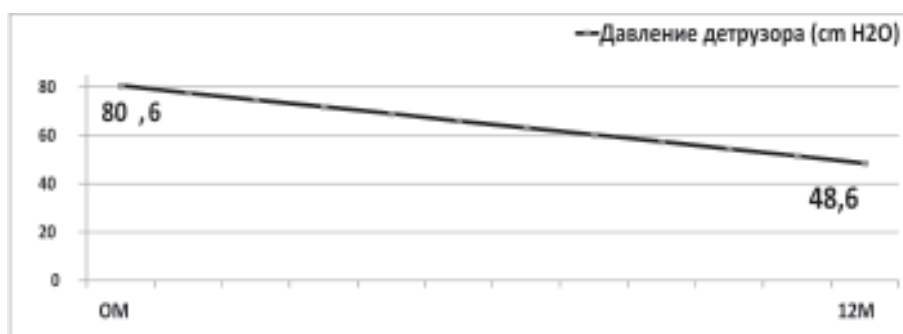


Рис. 5. Давление детрузора

Одновременное применение силодозина и антигипертензивных препаратов не увеличивает риск развития ортостатической гипотензии, что служит подтверждением его высокой уроселективности и минимальным воздействием на $\alpha 1$ В-адренорецепторы сосудов. Также была показана безопасность и хорошая переносимость силодозина в течение длительного применения. Вследствие высокой уроселективности силодозина риск возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы минимален. В ряде иссле-

дований было показано, что в результате высокой уроселективности силодозин оказывает менее выраженное побочное действие на сердечно-сосудистую систему как при монотерапии, так и в сочетании с приемом гипотензивных препаратов, что особенно важно для пациентов пожилого возраста [5, 23, 24].

Силодозин начинает действовать быстро. Статистически значимое улучшение Q_{\max} наблюдается уже через 2–6 часов от начала терапии силодозином по сравнению с плацебо ($p < 0,005$) [11] (рис. 6).

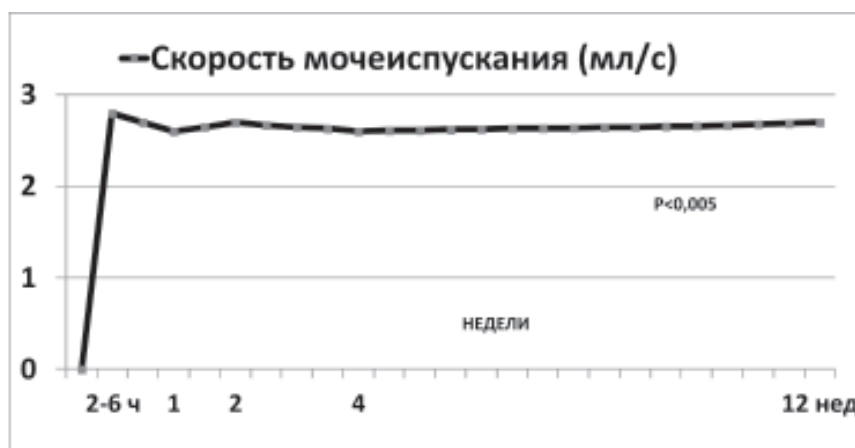


Рис. 6. Изменение максимальной скорости мочеиспускания (мл/с) при приеме силодозина 8 мг 1 раз в сутки

Результаты трех двойных слепых рандомизированных исследований с участием более 800 мужчин продемонстрировали, что силодозин действует достоверно лучше, чем плацебо ($p < 0,001$). Силодозин оказался эффективнее тамсулозина в отношении влияния на симптомы, в наибольшей степени беспокоящие пациентов: ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание и

ноктурию ($p = 0,03$) (рис.7). Установлено, что силодозин начинает действовать быстро, при этом избирательно влияет на нижние мочевыводящие пути и предстательную железу, практически не затрагивая сосудистую систему. Какие-либо неблагоприятные изменения в ЭКГ и лабораторных тестах (включая печеночные пробы, уровень глюкозы и креатинина) также не были отмечены [25].

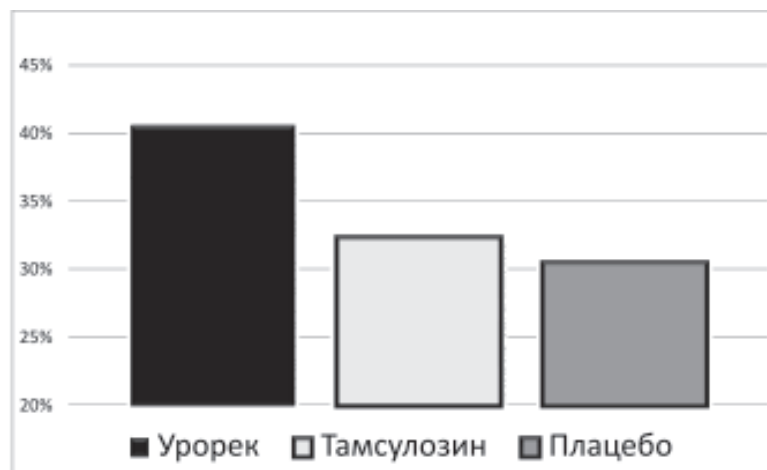


Рис. 7. Уменьшение СНМП (3 и более) при применении α -адреноблокаторов

В исследовании S. MacDiarmid и соавт. (2010) 22 здоровых мужчины 45–78 лет принимали силодозин 8 мг/сутки в течение 21 дня. На 7-, 14- и 21-е сутки пациенты рандомизированно получали однократно силденафил 100 мг, тадалафил 20 мг или плацебо. Ортостатические тесты проводились до и спустя 1–12 ч после приема ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа или плацебо. Совместный прием силодозина и силденафила или тадалафила в максимальной терапевтической дозе не способствовал клинически значимым изменениям артериального давления, частоты сердечных сокращений или иным проявлениям гипотензии [26].

В работе J. Nickel и соавт. (2011) 151 пациент с умеренно или значительно выраженными симптомами хронического простатита/хронической тазовой боли (средний возраст больных 48 лет) принимал силодозин по 4 мг (n = 52), 8 мг (n = 45) или плацебо (n = 54). Было отмечено, что лечение силодозином в дозе 4 мг/сутки способствовало более значимому уменьшению выраженности симптомов и улучшению каче-

ства жизни пациентов по сравнению с плацебо (56% против 29%; p = 0,0069) [16].

ВЫВОДЫ

Силодозин – самый уроселективный $\alpha 1$ -адреноблокатор для лечения пациентов ДГПЖ в стандартной дозе 8 мг в сутки (не требующий коррекции у мужчин пожилого возраста), соответствует всем критериям уроселективности для оптимального $\alpha 1$ -адреноблокатора (тканевому, фармакологическому, функциональному и клиническому критериям).

Силодозин действует быстро (2–6 часов), самый эффективный по снижению наиболее мучительных СНМП: ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание и ноктурия. Силодозин практически не влияет на сердечно-сосудистую систему, поэтому рекомендован, как пожилым пациентам, так и пациентам, которые принимают антигипертензивные препараты и ингибиторы ФДЭ5.

Список литературы

1. Roehrborn C.G. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Med Clin North Am.* – 2011. – N 95(1). – P. 87–100.
2. Curran M.P. Silodosin. Treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Drugs.* – 2011. – N 71. – P. 897–907.
3. Tatemishi S., Kobayashi K., Maezawa A. et al. $\alpha 1A$ -Adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213). *Yakugaku Zasshi.* – 2006. – 126. – P. 209–216.
4. Lopor H., Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia: insights from medical therapy for the disease. *Rev Urol.* – 2009. – N 11 (Suppl. 1). – P. 9–13.
5. Tatemishi S., Kiguchi S., Kobayashi M. et al. Cardiovascular effects of the selective $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist silodosin (KMD-3213), a drug for the treatment of voiding dysfunction. *Arzneimittel-Forschung.* – 2006. – N 56. – P. 682–687.
6. Morganroth J., Lopor H., Hill L.A. et al. Effects of the selective $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist silodosin on ECGs of healthy men in a randomized, double-blind, placebo- and moxifloxacin-controlled study *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – N 87. – P. 609–613.
7. Akiyama K., Tatemishi S., Katayama S. et al. Relationship between prostatic $\alpha 1$ -adrenoceptor binding and reduction in intraurethral pressure following continuous infusion of KMD-3213 in rats. *Pharmacology.* – 2002. – N 64. – P. 140–147.
8. Lopor H., Hill L.A. Silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: pharmacology and cardiovascular tolerability. *Pharmacotherapy.* – 2010. – N 30. – P. 1303–1312.
9. Strittmatter F., Hedlund P. Silodosin—from preclinical development to clinical trials. *Aging Health.* – 2011. – N 7. – P. 45–57.
10. Kawabe K., Yoshida M., Homma Y. Silodosin, a new $\alpha 1A$ -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebocontrolled, double-blind study in Japanese men. *Br. J. Urol. Int.* – 2006. – N 98. – P. 1019–1024.
11. Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A. et al. 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. (Baltimore).* – 2009. – N 181. – P. 2634–2640.
12. Chapple C.R., Montorsi F., Tammela T. et al. 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. *Eur. Urol.* – 2011. – N 59. – P. 342–352.

13. Morganroth J., Lepor H., Hill L.A. et al. Effects of the selective α 1A-adrenoceptor antagonist silodosin on ECGs of healthy men in a randomized, double-blind, placebo- and moxifloxacin-controlled study. *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – N 87. – P. 609–613.

14. Matsukawa Y., Hattori R., Yanamoto T. et al. Long-term efficacy of silodosin on the lower urinary tract function in patients with benign prostatic hyperplasia according to prostate size: prospective investigation using pressure-flow study. *Eur. Urol. Suppl.* – 2011. – N 10 (2), V. 121, abstr. 330.

15. Michel M.C., Casi M., Anonellini A. Silodosin consistently improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH. Analysis of three phase III placebo-controlled studies. *Eur. Urol. Suppl.* – 2011. – N 10 (2). – P. 121–122, abstr. 331.

16. Nickel J.C., O'Leary M.P., Lepor H. et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J. Urol. (Baltimore)*. – 2011. – N 186. – P. 125–131.

17. Van Dijk M.M., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Effects of α 1A-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*. – 2006. – V. 66. – P. 287–301.

18. Nagai A., Hara R., Yokoyama T. et al. Ejaculatory dysfunction caused by the new α 1A-blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int. J. Urol.* 2008. – N 15. – P. 915–918.

19. Yono M., Yamamoto Y., Imanishi A. et al. Short and long-term effects of silodosin, a selective α 1A-adrenoceptor antagonist, on ejaculatory function in rats. *Br. J. Urol. Int.* – 2009. – N 103. – P. 1680–1685.

20. Roehrborn C.G., Lepor H., Kaplan S.A. Retrograde ejaculation induced by silodosin is the result of relaxation of smooth musculature in the male uro-genital tracts and is associated with greater urodynamic and symptomatic improvements in men LUTS secondary to BPH (abstract). *J. Urol. (Baltimore)*. – 2009. – N 181 (Suppl.). – P. 694.

21. Yukio H., Kazuki K., Masayuki T. et al. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. *Urology*. – 2010. – N 76. – P. 1446–1450.

22. Yamanishi T. et al., *Neur. Urol.* – 2009. – N 29. – P. 558–562.

23. Lepor H., Hill L.A. Silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: pharmacology and cardiovascular tolerability. *Pharmacotherapy*. – 2010. – N 30. – P. 1303–1312.

24. Strittmatter F., Hedlund P. Silodosin – from preclinical development to clinical trials. *Aging Health* 2011. – N 7. – P. 45–57.

25. Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A. et al. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology*. – 2009. – N 74. – P. 1318–1322.

26. MacDiarmid S.A., Hill L.A., Volinn W. et al. Lack of pharmacodynamic interaction of silodosin, a highly selective alpha α 1A -adrenoceptor antagonist, with the phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil and tadalafil in healthy men. *Urology*. – 2010. – N 75. – P. 520–525.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АДРЕНО-БЛОКАТОРІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.П. Стусь

У статті наведено порівняльні дослідження щодо застосування адреноблокаторів у лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози.

За даними Tatemishi S. та співав. (2006) та Lepor H. (2009) сілодозин є найбільш уроселективним з-поміж інших адреноблокаторів.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ALPHA-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF BPH

V.P. Stus

The article presents a comparative study about the use of blockers in the treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia.

According to Tatemishi S. et al. (2006) and Lepor H. (2009) silodosin is the most uroselective blocker among others.

Silodosin acts rapidly and it is the most effective α -blocker in reducing the most painful

Сілодозін діє швидко та є найбільш ефективним α -адреноблокатором щодо зниження найбільш болісних симптомів нижніх сечових шляхів: ноктурії, відчуття неповного випорожнення сечового міхура та часте сечовипускання. Враховуючи те, що сілодозін практично не впливає на серцево-судинну систему, він може бути рекомендований пацієнтам, які приймають інгібітори фосфодіестерази-5 та антигіпертензивні препарати.

Ключові слова: адреноблокатори, симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, сілодозін.

Адреса для листування

Стусь Виктор Петрович
49044, г. Днепропетровск,
ул. Дзержинского, 9, к. 52
Email: viktor.stus@gmail.com

symptoms of lower urinary tract: noctury, feeling of incomplete emptying of the bladder and frequent urination. Taking into account that silodosin practically has no effect on the cardiovascular system, it can be recommended for patients who take phosphodiesterase-5 inhibitors and antihypertensive drugs.

Keywords: alpha-adrenoceptor antagonists, lower urinary tract symptoms, benign hyperplasia of prostate, silodosin.