



Силодозин – новый α-адреноблокатор для идеального счета в матче против ДГПЖ

На прошедшей в феврале в Москве VI конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2012» компания «Рекордати» представила новый α-адреноблокатор – УРОРЕК® (действующее вещество силодозин). Профессор Университета Vita-Salute San Raffaele (Милан, Италия), главный редактор Европейского урологического журнала Франческо МОНТОРСИ ознакомил урологов с результатами клинических исследований, подтверждающими эффективность и преимущества силодозина: самую высокую селективность, быстрое начало действия и безопасность. К.м.н., доцент кафедры урологии МГМСУ А.В. ГОВОРОВ подробно разобрал клинические случаи с применением силодозина. У одного из пациентов ДГПЖ сочеталась с метаболическим синдромом, у второго – с эректильной дисфункцией. В обсуждении этих клинических случаев активное участие приняли сопредседатели симпозиума: член-корреспондент РАМН, профессор О.Б. ЛОРАН, директор ФГБУ «НИИ урологии», д.м.н., профессор О.И. АПОЛИХИН, главный уролог Минздравсоцразвития России Д.Ю. ПУШКАРЬ, главный уролог Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор Б.К. КОМЯКОВ. Подвел итоги симпозиума профессор Д.Ю. Пушкарь, который выразил уверенность в необходимости активного использования в клинической практике нового оригинального α-адреноблокатора силодозина.

СНМП/ДГПЖ: клинические преимущества нового α-адреноблокатора силодозина

В своем докладе профессор Ф. МОНТОРСИ отметил, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) занимает 4-е место среди заболеваний, чаще всего диагностируемых у мужчин в возрасте старше 50 лет. Вызываемые ДГПЖ симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) широко распространены и существенно снижают качество жизни пациентов. Доказано, что при ДГПЖ экспрессия α1A-адренорецепторов увеличивается по сравнению с нормальной тканью предстательной железы (табл. 1).

Наиболее часто назначаемыми препаратами при ДГПЖ являются α-адреноблокаторы. Механизм действия α-адреноблокаторов хорошо изучен и заключается в подавлении стимуляции α-адренорецепторов простаты, уретры и шейки мочевого пузыря, что приводит к расслаблению их гладкомышечных элементов, уменьшению динамического компонента инфравезикальной обструкции и степени выраженности симптомов ДГПЖ. Одновременно установлено, что блокирование α1A-адренорецепторов мочевого



Профессор Ф. Монторси



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

пузыря уменьшает степень выраженности ирритативных симптомов, таких как учащенное дневное и ночное мочеиспускание, urgentные позывы и недержание мочи. Профессор Ф. Монторси рассказал о силодозине – новом α -адреноблокаторе, который отличается высокой селективностью к определенному подтипу адренорецепторов (табл. 2). Аффинность силодозина к $\alpha 1A$ -рецепторам существенно выше, чем к адренорецепторам подтипов $\alpha 1B$ и $\alpha 1D$. Силодозину присуща также высокая аффинность к тканям предстательной железы – примерно в 200 раз выше, чем к тканям аорты. Наконец, силодозин обеспечивает быстрое и стойкое облегчение симптомов ДГПЖ. Снижение баллов по шкале IPSS регистрируется уже через 3–4 дня после начала лечения, а изменения Q_{max} – через 2–6 часов после приема первой дозы силодозина. Кроме того, силодозин характеризуется низкой частотой возникновения нежелательных явлений, в первую очередь ортостатической гипотензии.

Доказательства эффективности силодозина

Профессор Ф. Монторси представил европейское клиническое исследование с участием 995 мужчин с ДГПЖ, в котором было показано, что силодозин по эффективности сопоставим с тамсулозином в облегчении СНМП. Прием силодозина приводит к устойчивому уменьшению количества эпизодов никтурии (количественно выше, чем у тамсулозина) у мужчин с ДГПЖ. Достигнутое улучшение сохраняется в течение длительного времени. 1581 пациент (общее количество пациентов во всех исследованиях по силодозину) получал силодозин в дозе 8 мг один раз в день, в том числе 961 пациент – на протяжении не менее 6 месяцев и 384 пациента – на протяжении 12 месяцев. Средняя оценка симптомов по шкале IPSS в начале исследования составляла 21,3 балла. Уже на 3–4-й день после начала приема

силодозина она снизилась в среднем на 4,6 балла, после 12 недель – на 7,3 балла, а после 52 недель – на 8,9 балла (табл. 3). Эффективность силодозина была достоверно выше, чем у плацебо. Количество пациентов с положительной динамикой на фоне приема силодозина, имевших как минимум 2 эпизода никтурии перед началом исследования, было больше (количественно), чем в группе пациентов, получавших тамсулозин. Силодозин статистически достоверно превосходил тамсулозин и плацебо в отношении одновременного улучшения таких симптомов, как никтурия, частое мочеиспускание и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря (рис. 1). Профессор Ф. Монторси отметил, что силодозин «оказывает прекрасный уродинамический эффект».

В Японии в исследовании эффективности силодозина приняли участие 36 мужчин, которым было показано хирургическое вмешательство в связи с тяжелыми СНМП (общая оценка по IPSS > 20, $Q_{max} < 5$ мл/с, объем остаточной мочи ≥ 100 мл). Они получали суточную дозу препарата 8 мг, по 4 мг два раза в день. Общий показатель IPSS изначально составлял $20,7 \pm 7,4$ ($n = 36$), через 1 месяц – $14,7 \pm 8,6$ ($n = 30$), через 3 месяца снизился до $12,8 \pm 8,0$ ($n = 25$), а через 6 месяцев – до $12,2 \pm 9,3$ ($n = 17$). Q_{max} увеличилась за 1-й месяц после начала приема препарата с $6,7 \pm 3,0$ до $9,5 \pm 5,0$ мл/с. Объем остаточной мочи сократился за 1-й месяц с $169,9 \pm 119,5$ до $117,3 \pm 73,9$ мл. Все изменения статистически значимы по сравнению с плацебо.

Таблица 1. Экспрессия адренергических рецепторов в предстательной железе

Рецептор	Без ДГПЖ	При ДГПЖ
$\alpha 1A$	63%	85%
$\alpha 1D$	31%	14%
$\alpha 1B$	6%	1%

Таблица 2. Селективность α -адреноблокаторов

$\alpha 1$ -адреноблокаторы	Селективность по отношению к подтипам адренорецепторов $\alpha 1A : \alpha 1B$
Силодозин	162:1
Тамсулозин	10:1
Альфузозин	1:1

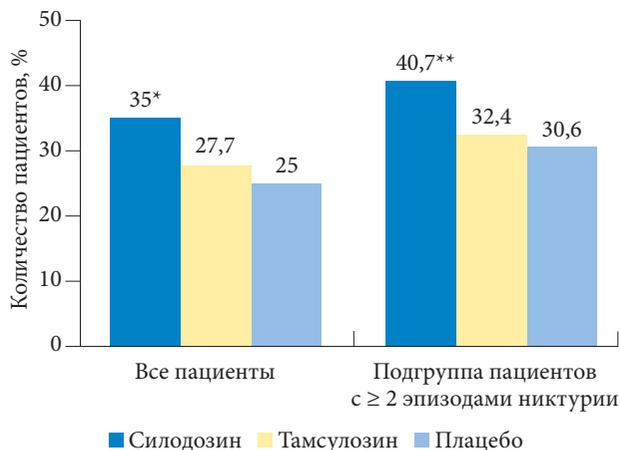
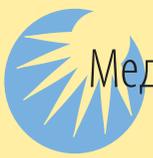
Безопасность силодозина и проблема нарушений эякуляции

При применении силодозина у 139 здоровых мужчин в нормальной (8 мг) и сверхтерапевтической (24 мг) дозе не отмечалось существенного влияния на силу сердечных сокращений, длительность интервала PR и комплекса QRS. Силодозин не влияет на реполяризацию сердца. Профессор Ф. Монторси подчеркнул, что частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, зарегистрированных на фоне применения силодозина, оказалась низкой и сопоставимой с числом побочных эффектов на фоне приема плацебо. Силодозин не оказывает клинически значимого влияния на показатели артериального давления как в положении лежа, так и во время ортостатической пробы. Это важно, поскольку ДГПЖ страдают преимущественно пожилые пациенты, многие из которых одновременно принимают антигипертензивные препараты или ингибиторы фосфо-

Таблица 3. Устойчивость терапевтических эффектов силодозина*

Сроки и место проведения исследования	Общая оценка по IPSS, баллы		
	Пациенты, ранее принимавшие плацебо	Пациенты, ранее принимавшие силодозин	Пациенты, ранее принимавшие тамсулозин
Неделя 40 (США)	$-4,5 \pm 6,7$ ($n = 223$)	$-1,6 \pm 6,0$ ($n = 206$)	Не применимо
Неделя 40 (Европа)	$-3,0 \pm 4,4$ ($n = 99$)	$-1,0 \pm 4,4$ ($n = 197$)	$-0,6 \pm 5,0$ ($n = 204$)

* Изменения после применения препарата в течение 40 недель, по данным исследований в Европе и США.



* $p = 0,02$ в ср. с плацебо; $p = 0,03$ в ср. с тамсулозином

** $p = 0,04$ в ср. с плацебо; $p = 0,03$ в ср. с тамсулозином

Рис. 1. Одновременное улучшение по 3 из наиболее беспокоящих симптомов на фоне 12-недельной терапии (силодозин 8 мг, тамсулозин 0,4 мг и плацебо)

диэстеразы 5-го типа. Силодозин не вступает в клинически значимые взаимодействия с силденафилом и тадалафилом, поэтому возможен комбинированный прием силодозина с ингибиторами ФДЭ-5. Не выявлено неблагоприятного влияния силодозина на лабораторные показатели, включая функциональные пробы печени, содержание креатинина и глюкозы. Из нежелательных реакций при приеме силодозина нередко

встречалась только ретроградная эякуляция – наиболее распространенное нежелательное явление, которое характерно для селективных антагонистов α_1 -адренорецепторов. Данный феномен исчезает через несколько дней после прекращения приема препарата. Исследования показывают, что это явление носит транзиторный и обратимый характер.

Установлено, что эффективность силодозина при лечении ДГПЖ выше у тех пациентов, у которых во время лечения отмечены нарушения эякуляции. У этой группы пациентов наблюдалось более выраженное улучшение общей оценки симптомов по шкале IPSS по сравнению с пациентами, у которых в ходе лечения не отмечались нарушения эякуляции, или с пациентами, получавшими плацебо. Таким образом, ретроградная эякуляция является косвенным признаком эффективности силодозина. Отказ от продолжения применения силодозина во всех проведенных исследованиях из-за возникновения данного явления составил всего 3,9%.

Гораздо реже при приеме силодозина регистрируются другие нежелательные реакции: головокружение (частота в плацебоконтролируемом исследовании – 1,8%), ортостати-

ческая гипотензия (1,2%), заложенность носа (1,0%), головная боль (1,1%) и диарея (0,6%). Если обобщить данные контролируемых и длительных расширенных исследований, то 148 из 1581 пациента (9,4%) прекратили исследование досрочно в связи с нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии. Однако, как подчеркнул профессор Ф. Монторси, «главное – это улучшение качества жизни у абсолютного большинства пациентов, получавших силодозин».

Выводы

Силодозин обладает максимальной селективностью среди всех α -адреноблокаторов. Его эффективность сопоставима с эффективностью тамсулозина. При этом силодозин превосходит тамсулозин в отношении улучшения никтурии (количественно) у пациентов с не менее чем 2 эпизодами в течение ночи, а также в отношении одновременного улучшения никтурии, частого мочеиспускания и ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря (рис. 1). Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы является важнейшим преимуществом силодозина. Профессор Ф. Монторси выразил уверенность, что силодозин найдет широкое применение в России.

Клинические случаи

Доцент кафедры урологии МГМСУ, к.м.н. А.В. ГОВОРОВ предложил членам президиума и аудитории рассмотреть несколько показательных клинических случаев.

Клинический случай 1

Жалобы и анамнез. Пациент 71 года, чиновник, ведет малоподвижный образ жизни. Жалобы на слабую струю мочи, учащенное мочеиспускание, в том числе ночью – 2–3 раза. Больной страдает от СНМП уже 3–4 года, но симптомы усилились за последний год, в качестве лекарства при-

мает финастерид. Сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия (принимает эналаприл) и сахарный диабет (принимает метформин). Больной курит уже свыше 50 лет, алкоголь употребляет умеренно. Сексуальная функция, по его словам, «не так важна». **Осмотр.** Индекс массы тела (ВМТ) равен 30, поэтому мочевого пузыря перкуторно не определяется, что типично для людей с избыточной массой тела. Артериальное давление – 155/90 мм рт. ст., что, по словам пациента, для него является нормой. Наружные половые органы без патологии. Исследова-



К.м.н. А.В. Говоров



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

ние per rectum: простата средних размеров, гомогенная.

Обследование. Оценка по шкале IPSS – 18 баллов, а оценка качества жизни – 3. Максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) составляет 9 мл/с, а общий объем выделившейся мочи – 162 мл. По словам больного, это «типичное мочеиспускание». Объем остаточной мочи составил 105 мл. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) – 2,1 нг/мл, то есть в пределах нормы. Уровень глюкозы – 7,0 ммоль/л. Общий анализ мочи нормальный. Объем простаты у пациента равен 55 мл, без выраженной средней доли.

Как отметил А.В. Говоров, при осмотре и обследовании больных надо принимать во внимание не только урологические симптомы, но и их общее состояние. У 30% всех мужчин старше 60 лет имеется сочетание ДГПЖ и гипертонии. Отмечена прямая зависимость между увеличением объема предстательной железы и уровнем артериального давления (АД). Именно поэтому есть основания предполагать наличие взаимосвязи между ДГПЖ и метаболическим синдромом. Установлено, что ходьба или бег обратно коррелируют с риском развития/ прогрессии ДГПЖ. У мужчин, практиковавших ходьбу не менее 2–3 часов в неделю, риск ДГПЖ оказался меньше на 25%. С учетом изложенного А.В. Говоров спросил аудиторию, что следует порекомендовать пациенту: изменить образ жизни, продолжить прием финастерида, перейти на α -блокатор или что-то еще?

Профессор Ф. Монторси высказал мнение, что больной, скорее всего, страдает метаболическим синдромом, поэтому пациенту следует посоветовать изменить образ жизни, увеличить физическую нагрузку, сбросить вес. Кроме того, профессор Ф. Монторси рекомендовал бы пациенту проверить уровень тестостерона, и если он низкий, то уместно назначение заместительной гормональной терапии.

Профессор О.И. АПОЛИХИН отметил, что при назначении фармакотерапии необходимо принимать во внимание коморбидные заболевания и предшествующее лечение. «В данной ситуации продолжение приема финастерида я не считаю целесообразным. Лучше назначить α -блокатор». Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, при лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ, α -блокаторы показаны пациентам с умеренно- и средневыраженными СНМП.

Лечение. Вместо финастерида пациенту был назначен тамсулозин в дозе 0,4 мг один раз в сутки. Через 3 месяца пациент отметил уменьшение выраженности СНМП, но при этом жаловался на эпизоды головокружения. Пациент продолжал принимать антигипертензивный препарат. На повторном приеме вместо тамсулозина больному был назначен Урорек® (силодозин) в дозе 8 мг один раз в сутки утром.

Урорек® (силодозин) – новый оригинальный препарат из группы α -блокаторов. Общая эффективность силодозина как минимум не хуже, чем у наиболее часто назначаемого α -блокатора тамсулозина. Урорек® (силодозин) можно принимать одновременно с антигипертензивными препаратами, он дает минимальное число побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, Урорек® (силодозин) обладает наибольшей селективностью среди α -адреноблокаторов. Установлено статистически достоверное преимущество силодозина по сравнению с тамсулозином и плацебо в отношении симультанного улучшения никтурии, учащенного мочеиспускания и ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря.

«Насколько важна безопасность приема силодозина у пациента с метаболическим синдромом?» – задался вопросом А.В. Говоров. Он отметил, что число больных с метаболическим синдромом осо-

Установлено статистически достоверное преимущество силодозина по сравнению с тамсулозином и плацебо в отношении симультанного улучшения никтурии, учащенного мочеиспускания и ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря.

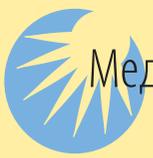
бенно велико в развитых странах, в том числе и в России. «Урорек® (силодозин) оказывает минимальное влияние на систолическое и диастолическое артериальное давление и параметры электрокардиограммы», – подчеркнул А.В. Говоров. При лечении силодозинотом не отмечалось статистически или клинически значимой корреляции между его концентрацией в плазме крови и интервалами QT и PR, частотой сердечных сокращений и комплексом QRS.

Заключение. Пациент начал принимать Урорек® (силодозин) по 8 мг/сутки. У него было отмечено уменьшение выраженности СНМП. Рекомендованные урологом изменения образа жизни оказались полезными для общего состояния пациента. Побочные эффекты при приеме препарата отсутствовали.

Клинический случай 2

Жалобы и анамнез. Пациент 65 лет, инженер, женат, имеет двоих детей. Жалуется на слабую, прерывистую струю, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, в среднем у него бывает 2 мочеиспускания ночью. В 1998 г. проведена аппендэктомия, наблюдается рефлюкс-эзофагит. У пациента – эректильная дисфункция, он принимает тадалафил 20 мг «по требованию» с положительным эффектом. В отличие от первого пациента, инженер старается соблюдать диету и занимается спортом.

Осмотр. Индекс массы тела (ИМТ) равен 25, артериальное давление –



Отсутствие клинически значимого взаимодействия силодозина с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 обеспечивает возможность эффективного и безопасного его применения у больных с гиперплазией простаты и эректильной дисфункцией.

125/80 мм рт. ст. При осмотре наружных половых органов не выявлено никаких особенностей. Исследование per rectum: простата средних размеров, туго-эластическая, гомогенная, безболезненная.

Обследование. Оценка по шкале IPSS составляет 20 баллов, оценка качества жизни – 4 (симптомы накопления – 6, опорожнения – 14). Объем простаты при ТРУЗИ – 35 мл. Максимальная скорость потока мочи достигает 13 мл/с, общий объем мочи – 190 мл, а ее остаточное количество – 30 мл. Уровень ПСА – 1,4 нг/мл, что в пределах нормы. Анализ мочи не выявил какой-либо патологии. Содержание тестостерона и креатинина соответствует норме.

УЗДГ сосудов пениса – также без выраженной патологии.

Пациент попросил назначить новый препарат для лечения ДГПЖ, о котором он узнал от знакомых, – силодозин. В связи с этим А.В. Говоров спросил О.Б. Лорана, считает ли он возможным одновременный прием пациентом силодозина и тадалафила. Член-корр. РАМН О.Б. ЛОРАН отметил, что «сочетание α -блокаторов и ингибиторов ФДЭ-5, как уже говорил и профессор Ф. Монторси, – это допустимая комбинация, что проверено многими исследованиями». А.В. Говоров отметил, что клинически значимое фармакодинамическое взаимодействие силодозина с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафилом и тадалафилом) отсутствует. Существуют даже некоторые основания предполагать наличие синергизма действия силодозина и тадалафила. При их совместном применении, по некоторым данным, наблюдается более выраженная релаксация гладкой мускулатуры мочевыводящих путей.

Лечение. Пациент начал принимать Урорек® (силодозин) по 8 мг 1 раз в сутки утром, после 2 недель приема он отметил быстрое улучшение качества мочеиспускания и появление ретроградной эякуля-

ции. А.В. Говоров спросил у участников симпозиума, как они поступили бы в подобной ситуации. Профессор Ф. Монторси отметил, что следует спросить пациента о его ожиданиях. Если пациент доволен принимаемым препаратом и если ретроградная эякуляция не сильно влияет на качество его жизни, можно продолжить использование силодозина.

Заключение. При лечении силодозином необходимо информировать пациента о возможности ретроградной эякуляции. Как подчеркнул А.В. Говоров, «появление ретроградной эякуляции – это косвенный признак эффективности лечения». При наличии нарушений эякуляции наиболее высокая вероятность достичь сочетания снижения оценок по шкале IPSS не менее чем на 3 балла и увеличения Q_{max} не менее чем на 3 мл/с.

Наличие эректильной дисфункции осложняет лечение пациентов с ДГПЖ (взаимодействие препаратов, побочные эффекты). Но отсутствие клинически значимого взаимодействия силодозина с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 обеспечивает возможность эффективного и безопасного лечения силодозином больных с сочетанием гиперплазии простаты и эректильной дисфункцией.

Нужен ли в России новый α -блокатор для лечения ДГПЖ?

Итог дискуссии подвел д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии МГМСУ, главный уролог Минздравсоцразвития России Д.Ю. ПУШКАРЬ. Он рассказал, что специалистов-урологов Москвы и Московской области (всего в этом опросе участвовало чуть больше 50 человек) спросили, удовлетворены ли они результатами лечения существующими α -блокаторами? Большинство (57%) ответило «не совсем». На вопрос, есть ли необходимость в новом α -блокаторе, еще более значительная часть

специалистов (65%) ответила утвердительно. По словам профессора Д.Ю. Пушкаря, «ожиданиям урологов в полной мере отвечает тот препарат, о котором мы сегодня говорим, – Урорек® (силодозин), поскольку он обладает максимальной селективностью среди α -адреноблокаторов, доказанной эффективностью и безопасностью». Это утверждение было поддержано голосованием – почти все участники симпозиума подняли руки в знак согласия с мнением профессора Д.Ю. Пушкаря. ☺

Подготовил И. Смирнов



Профессор Д.Ю. Пушкарь