

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – разбираем по косточкам

25 марта 2016 г. в рамках Второй Московской урологической школы при поддержке компании «Рекордати» прошел сателлитный симпозиум «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – разбираем по косточкам». Ведущие эксперты в области урологии сравнили возможности различных альфа-адреноблокаторов в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Были представлены данные нового метаанализа клинических исследований, в которых оценивалось влияние альфа-адреноблокаторов на уродинамику и индекс инфравезикальной обструкции, а также результаты российского неинтервенционного (наблюдательного) многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения силодозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.



К.м.н.
А.В. Говоров

Доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Александр Викторович ГОВОРОВ напомнил, что в основе развития симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) и дезадаптации детрузора при доброкачественной гиперплазии предстательной же-

Инфравезикальная обструкция при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: новый взгляд на альфа-адреноблокаторы

лезы (ДГПЖ) лежит инфравезикальная обструкция (ИВО). При ДГПЖ вследствие разрастания фиброзно-мышечной ткани переходной зоны предстательной железы просвет мочеиспускательного канала постепенно сужается, приводя к механической обструкции оттока мочи из мочевого пузыря. При этом компенсаторно усиливается активность симпатической нервной системы, которая опосредуется через подтип альфа1А-адренорецепторов предстательной железы и шейки мочевого пузыря, что приводит к развитию гипертонуса гладкомышечных элементов данной анатомической зоны. Инфравезикальная обструкция и дальнейшая дезадаптация де-

трузора становятся причиной функциональных нарушений мочеиспускания и обуславливают возникновение СНМП. Золотым стандартом лечения ДГПЖ считается трансуретральная резекция простаты, которая позволяет устранить механический компонент обструкции. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин (куда входит ДГПЖ) отмечается, что хирургическое вмешательство значительно облегчает состояние больных¹. Так, сумма баллов по Международному опроснику для оценки симптомов при заболеваниях простаты

¹ Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / EAU, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

(International Prostatic Symptom Score – IPSS) после трансуретральной резекции простаты снижается на 60–90% от исходного уровня, а максимальная скорость мочеиспускания возрастает на 150–300% по сравнению с исходным значением¹.

«Выполняя трансуретральную резекцию, мы надеемся устранить инфравезикальную обструкцию и соответственно СНМП. Однако у некоторых пациентов жалобы могут остаться и после операции», – отметил А.В. Говоров. В этой связи необходимо четко придерживаться показаний к оперативному вмешательству. Кроме того, благодаря широкому спектру лекарственных препаратов, которые имеются в арсенале уролога (альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа), во многих случаях можно облегчить состояние больных ДГПЖ, используя только консервативные методы.

Препаратами первой линии при лечении мужчин с СНМП, вызванных ДГПЖ, являются альфа-адреноблокаторы¹. Альфа-адреноблокаторы совершили революцию в лечении ДГПЖ, пройдя путь от вспомогательных средств, применяющихся в период ожидания операции, до самостоятельного признанного эффективным метода лечения.

В основе механизма действия альфа-адреноблокаторов лежит универсальное влияние на симпатическую нервную систему и, следовательно, на динамический компонент инфравезикальной обструкции. Блокируя альфа1-адренорецепторы, альфа-адреноблокаторы расслабляют гладкую мускулатуру нижних мочевых путей, уменьшая обструкцию и облегчая выраженность симптомов ДГПЖ. Во всех последних руководствах альфа1-адреноблокаторы названы препаратами выбора для лечения

СНМП у мужчин ввиду высокой эффективности, быстрого наступления эффекта, низкого риска развития побочных действий¹. Медикаментозное лечение данными препаратами позволяет снизить сумму баллов IPSS в среднем на 30–40% от исходного уровня и увеличить максимальную скорость мочеиспускания в среднем на 20–25% от исходных значений¹. «Если сравнивать количественные показатели, то трансуретральная резекция эффективнее лечения альфа-адреноблокаторами. Однако по субъективным ощущениям пациентов разница может быть не так заметна», – пояснил А.В. Говоров.

Действительно ли альфа-адреноблокаторы влияют на ИВО? Единственный достоверный метод оценки степени инфравезикальной обструкции – это уродинамическое исследование. В этом году были опубликованы результаты нового метаанализа по оценке влияния альфа1-адреноблокаторов на уродинамику². Отбирались работы, в которых уродинамическое исследование проводилось до начала и после лечения альфа-адреноблокаторами, а затем оценивалась динамика изменения индекса ИВО по данным отобранных исследований.

Индекс ИВО является расчетной величиной, которая комплексно описывает степень обструкции оттока мочи из мочевого пузыря. Этот цифровой показатель выражает соотношение между максимальной скоростью потока мочи (Q_{max}) и давлением детрузора во время мочеиспускания (P_{det}).

Рассчитывается по формуле²: индекс ИВО = $P_{det} \cdot Q_{max} - (2 \times Q_{max})$. Трактовка значений индекса ИВО приведена в таблице. Расчет индекса ИВО не используется в повседневной практике уролога, так как его определение является сложной в техническом отношении и дорогостоящей процедурой, которая предусматривает помещению датчиков в прямую кишку и мочевого пузыря. Однако индекс ИВО рассчитан для всех существующих адреноблокаторов в большом количестве клинических исследований.

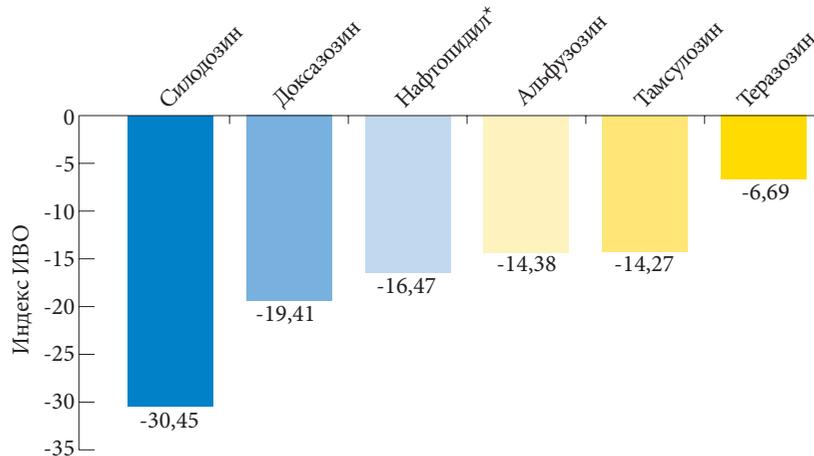
При проведении скрининга для метаанализа полностью удовлетворили критериям отбора 17 исследований. Метаанализ показал, что все альфа1-адреноблокаторы значимо снижали индекс ИВО (в среднем на 14 пунктов)². Снижение инфравезикальной обструкции позволяет сохранить сократительную способность мочевого пузыря и тем самым обеспечить его нормальное функционирование. Максимальное уменьшение индекса ИВО наблюдалось при применении силодозина (препарат Урорек) – нового уроселективного альфа-адреноблокатора (рис. 1). Если все альфа-адреноблокаторы примерно равно эффективны в адекватно подобранных дозах, почему силодозин в большей степени влияет на индекс ИВО? Уродинамическая эффективность альфа-адреноблокатора связана с фармакологической селективностью. Доказано, что из всех альфа-адреноблокаторов силодозин характеризуется максимальной

Таблица. Трактовка индекса инфравезикальной обструкции

Значение индекса инфравезикальной обструкции	Трактовка
> 40	Обструкция
20–40	Промежуточное состояние
< 20	Отсутствие обструкции

² Fusco F., Palmieri A., Ficarra V. et al. A1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies // Eur. Urol. 2016. [Epub. ahead of print].

Урология

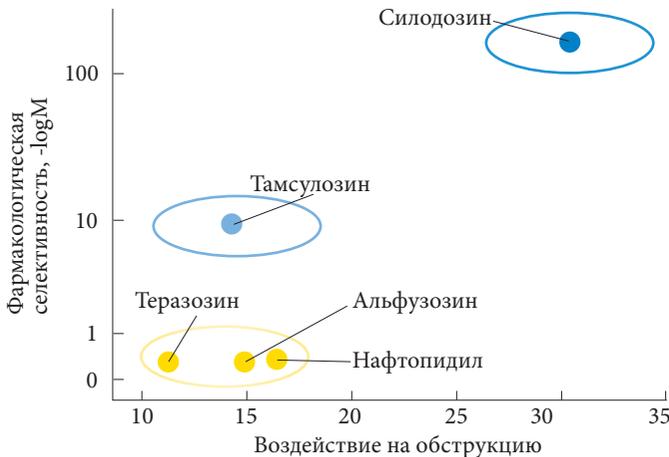


* Данный альфа-адреноблокатор представлен только в Японии.

Рис. 1. Изменение (в среднем) индекса инфравезикальной обструкции при применении различных альфа-адреноблокаторов²

уроселективностью в отношении подтипа альфа1А-адренорецепторов³. Альфа1А-адренергические рецепторы регулируют тонус гладкомышечной ткани нижних мочевых путей и сосредоточены преимущественно в ткани предстательной железы, мочевого пузыря и простатической части уретры. Рецепторы подтипа альфа1В локализируются в периферическом сосудистом русле и регулируют

тонус мышечного слоя сосудов. Средство силодозина к альфа1А-рецепторам в 162 раза превосходит таковое к альфа1В-рецепторам (у тамсулозина это соотношение составляет 10:1, у альфузозина – 1:1)⁴. Именно поэтому у силодозина наблюдается наилучший баланс между фармакологической селективностью и воздействием на расстройства мочеиспускания, вызванные ДГПЖ (рис. 2)².



ГРУППА 3	
Селективность	Воздействие на обструкцию
Высокая	+++
ГРУППА 2	
Селективность	Воздействие на обструкцию
Средняя	++
ГРУППА 1	
Селективность	Воздействие на обструкцию
Отсутствует	+

Рис. 2. Сегментация альфа1-адреноблокаторов по селективности и воздействию на индекс инфравезикальной обструкции²

Благодаря уникальной уроселективности силодозин не только демонстрирует высокую эффективность, но и, блокируя преимущественно альфа1А-рецепторы, минимально воздействует на сердечно-сосудистую систему. Риск возникновения ортостатической гипотензии при одновременном приеме силодозина с антигипертензивными препаратами (блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками) крайне низок (1,4% на фоне приема силодозина одновременно с антигипертензивными препаратами, 1,3% при приеме только силодозина и 1,0% в группе плацебо)³. Силодозин не потенцирует действие гипотензивных препаратов, в связи с чем снижения доз препаратов во время одновременного применения с гипотензивной терапией не требуется³.

Как действие силодозина на динамический компонент ИВО влияет на клиническую картину ДГПЖ? По результатам рандомизированного, двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования с участием 955 мужчин с ДГПЖ, силодозин как минимум не уступал тамсулозину в отношении облегчения симптомов как накопления, так и опорожнения по шкале IPSS (рис. 3)⁵.

Силодозин в большей степени облегчал наиболее тягостные симптомы ДГПЖ (ноктурию, учащенное мочеиспускание днем и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) по сравнению с тамсулозином и плацебо (различия статистически значимы). Доля пациентов с одновременным улучшением по трем из наиболее беспокоящих симптомов была статистически

³ Montorsi F. Profile of silodosin // Eur. Urol. Suppl. 2010. Vol. 9. № 4. P. 491–449.

⁴ Tatemishi S., Kobayashi K., Maezawa A. et al. Alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // Yakugaku Zasshi. 2006. Vol. 126. Spec. P. 209–216.

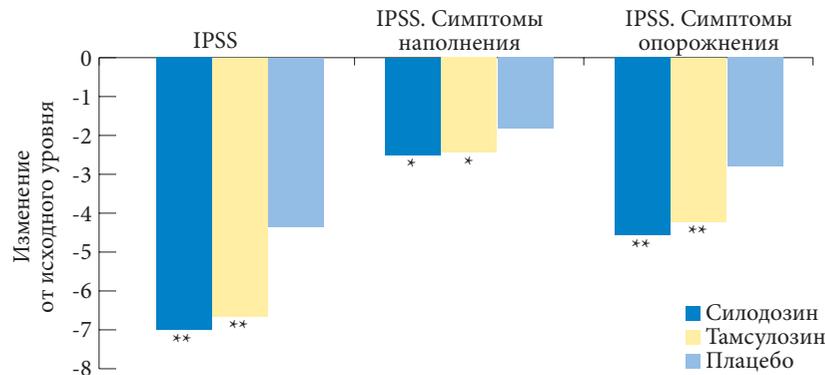
⁵ Chapple C.R., Montorsi F., Tammela T.L. et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe // Eur. Urol. 2011. Vol. 59. № 3. P. 342–352.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

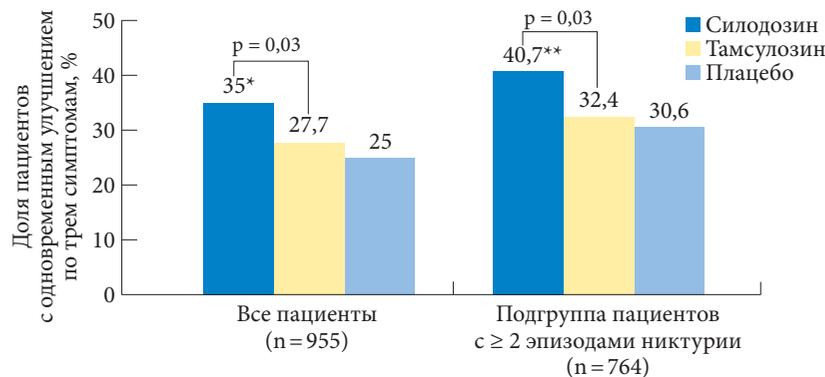
достоверно выше при приеме силодозина, чем при приеме тамсулозина (35 и 27,7% соответственно, $p = 0,03$), даже в подгруппе пациентов, у которых до начала исследования наблюдалось не менее двух эпизодов ноктурии (40,7 и 32,4% соответственно, $p = 0,03$) (рис. 4)^{3,5}. Силодозин эффективен в отношении самого тягостного симптома ДГПЖ – ноктурии. Число пациентов, у которых количество эпизодов ноктурии за ночь сократилось как минимум на один, в группе силодозина было статистически достоверно выше, чем в группе плацебо (67 и 55% соответственно), и количественно выше по сравнению с группой тамсулозина (67 и 63% соответственно)³.

В заключение А.В. Говоров еще раз отметил, что данные нового метаанализа позволяют с уверенностью говорить о том, что альфа1-адреноблокаторы снижают индекс ИВО у пациентов с СНМП, обусловленными ДГПЖ. При этом уменьшение индекса ИВО клинически значимо, несмотря на то что у ряда этих пациентов увеличение максимальной скорости мочеиспускания может быть несущественным. Именно поэтому пациенты чувствуют себя гораздо лучше, даже если максимальная скорость мочеиспускания объективно возросла незначительно.



* $p < 0,01$ по сравнению с плацебо и исходным уровнем.
** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо и исходным уровнем.

Рис. 3. Динамика симптомов по шкале IPSS при применении силодозина, тамсулозина и плацебо⁵



* $p = 0,02$ по сравнению с плацебо; $p = 0,03$ по сравнению с тамсулозином.
** $p = 0,04$ по сравнению с плацебо; $p = 0,03$ по сравнению с тамсулозином.

Рис. 4. Облегчение наиболее тягостных симптомов ДГПЖ на фоне 12-недельной терапии (силодозин 8 мг, тамсулозин 0,4 мг, плацебо): ретроспективный анализ многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы (955 пациентов с ДГПЖ)^{3,5}

Новые данные об эффективности и безопасности силодозина

Главный уролог Минздрава России и г. Москвы, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ представил результаты отечественного неинтервенционного (наблюдательного) многоцентрового проспективного исследования⁶. Перед исследователями стояли две задачи: оценить эффективность силодозина в лечении СНМП/

ДГПЖ в условиях российской клинической практики и дополнить данные по безопасности применения силодозина. В исследовании приняли участие 40 урологов из 21 города России (всего 39 центров). В исследование было включено 1000 больных. Средний возраст пациентов составил $64,99 \pm 8,07$ года (медиана – 64,5 года), средняя длительность ДГПЖ – $3,64 \pm 5,058$ года



Профессор Д.Ю. Пушкар

⁶ Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Садченко А.В. Силодозин в лечении больных ДГПЖ – результаты российского мультицентрового наблюдательного исследования // Урология. 2015. № 5. С. 31–37.

урология

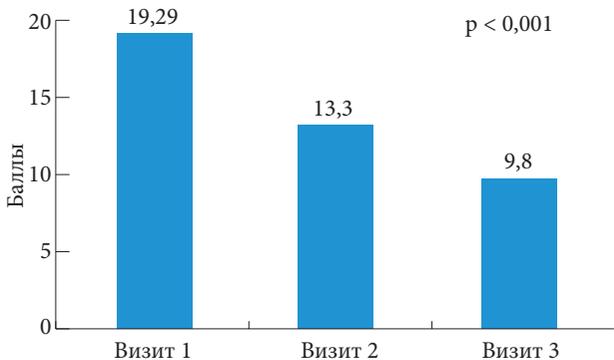
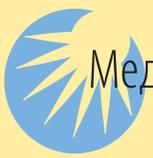


Рис. 5. Снижение суммы баллов по шкале IPSS на фоне лечения силодозином 8 мг один раз в сутки (разница по сравнению с исходным уровнем статистически достоверна)⁶

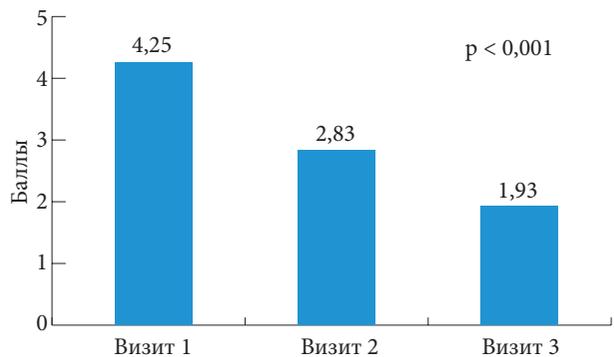


Рис. 6. Позитивные изменения в оценке качества жизни пациентами на фоне приема силодозина 8 мг один раз в сутки (разница по сравнению с исходным уровнем статистически достоверна)⁶

(медиана – 1,1 года). Среди сопутствующих заболеваний чаще всего отмечались сердечно-сосудистая патология и нарушения мозгового кровообращения – по 39 (3,9%) случаев. Распространенность других сопутствующих заболеваний не достигала 3%. Что касается урологической патологии, то случаи задержки мочи в анамнезе имели место у 115 (11,5%) пациентов, инфекции мочевыводящих путей – у 131 (13,1%), простатит – у 171 (17,1%), нарушения эякуляции – у 55 (5,5%), эректильная дисфункция – у 103 (10,3%) больных.

Пациенты принимали силодозин 8 мг один раз в сутки на протяжении восьми недель. Всего в рамках исследования было предусмотрено три визита к урологу: при включении в исследование, через четыре и восемь недель после включения в исследование. На каждом визите пациенты заполняли опросник IPSS, сообщали о нежелательных явлениях.

Эффективность лечения силодозином по динамике суммы баллов по шкале IPSS и позитивные изменения в оценке ка-

чества жизни пациентами при применении силодозина представлены на рис. 5 и 6⁶.

Досрочно выбыли из исследования 12 (1,2%) пациентов, из них четверо вследствие развития нежелательной лекарственной реакции, один отозвал информированное согласие, семь пациентов были потеряны из наблюдения.

За время исследования всего у 12 (1,2%) пациентов было зарегистрировано 13 нежелательных явлений, 11 из которых врачи связывали с принимаемым препаратом, в двух случаях связь с каким-либо препаратом отсутствовала. Почти все нежелательные явления были легкой степени тяжести. Столь незначительное число побочных реакций подтверждает высокий уровень безопасности и хорошую переносимость силодозина.

«Можно гордиться тем, что в России проведено исследование с минимальным количеством выбывших пациентов и подтверждена эффективность препарата, продемонстрировавшего столь малое количество побочных эффектов», – отметил профессор Д.Ю. Пушкарь.

Заключение

В рамках симпозиума подробно рассматривались клинические преимущества силодозина (препарат Урорек) – нового уроселективного альфа-адреноблокатора.

Среди доступных на сегодняшний день альфа1-адреноблокаторов силодозин обладает самой высокой фармакологической уроселективностью. Силодозин положительно влияет на уродинамику, поскольку именно фармакологическая селективность определяет уродинамическую эффективность. Кроме того, подавляя преимущественно альфа1A-рецепторы, силодозин оказывает минимальное

воздействие на сердечно-сосудистую систему и может назначаться пациентам, которые получают антигипертензивные препараты. Таким образом, силодозин позволяет достичь стойкого положительного эффекта в отношении СНМП у пациентов с ДГПЖ и коморбидными заболеваниями при минимальном риске развития осложнений.

По результатам метаанализа клинических исследований, из всех альфа-адреноблокаторов силодозин максимально снижает индекс инфравезикальной обструкции, обеспечивая быстрое и стойкое облегчение сим-

птомов ДГПЖ. Эффективность и безопасность силодозина в лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ, были подтверждены в ходе российского многоцентрового наблюдательного проспективного исследования. Консервативное лечение ДГПЖ проводится длительно, поэтому очень важно, что силодозин хорошо переносится и редко вызывает значимые побочные эффекты, обеспечивая пациентам высокое качество жизни.

Таким образом, благодаря уникальной уроселективности, позитивному воздействию на уродинамику, клинической эффективности и хорошей переносимости силодозин может считаться альфа-адреноблокатором выбора для терапии ДГПЖ.