

Силодозин: преимущества при назначении терапии α -адреноблокаторами

15–17 сентября 2022 г. в Москве прошел XXII конгресс Российского общества урологов. Во второй день мероприятия при поддержке компании «Рекордати» прошел сателлитный симпозиум «Лечение симптомов нарушенного мочеиспускания / доброкачественной гиперплазии предстательной железы: обоснованное назначение альфа-адреноблокатора».

Открыл симпозиум его модератор Д.Ю. Пушкарь, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный уролог Минздрава РФ: «Альфа-адреноблокаторы (ААБ) – это исключительные препараты. Накоплен колоссальный опыт их применения». Академик Пушкарь попросил докладчиков делиться собственным опытом назначения ААБ, в частности препарата силодозин. «Силодозин (Урорек) доказал свое высокое качество, эффективность

и безопасность. Нам понадобилось много лет, чтобы в арсенале уролога появился этот препарат. Сейчас мы назначаем Урорек 60% наших больных».

С докладом «Какому альфа-адреноблокатору отдать предпочтение для старта терапии пациента с симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМП) / доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)» выступил К.Б. Колонтарев, д.м.н., профессор, заведующий учебной частью факультета последипломного образования кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Ев-

докимова, заведующий отделением онкоурологии ГКБ им. Спасокукоцкого. По словам специалиста, вопрос, обозначенный в теме доклада, крайне актуален, поскольку распространенность СНМП очень высокая, у пациентов нет достаточной информации о ДГПЖ. «Многие боятся идти к врачу, особенно к урологу, на ситуацию влияют особенности российского менталитета. Как правило, на прием приходят мужчины с давним анамнезом заболевания, низкой сексуальной активностью, большим объемом простаты – в среднем 55 мл, высоким уровнем простат-



специфического антигена (ПСА) – в среднем 3,87 нг/мл, низкой максимальной скоростью мочеиспускания (Q_{max}) – 12,4 мл/с, курящие и регулярно принимающие алкоголь. При этом они ожидают гарантированного излечения», – отметил специалист. Поэтому крайне важно назначить эффективный препарат для лечения СНМП/ДГПЖ.

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) в качестве терапии первой линии предполагается назначение альфа-адреноблокаторов (ААБ) из-за их высокой скорости действия, эффективности (снижают и симптомы накопления, и симптомы опорожнения), низкой частоты и выраженности побочных эффектов, универсальности (используются у пациентов с любым объемом простаты и любого возраста). Помимо объективных факторов на принятие решения о выборе ААБ для лечения СНМП/ДГПЖ влияют и субъективные (стоимость, фактическое наличие препарата в аптеках, личные предпочтения пациента).

К.Б. Колонтарев выделил среди ААБ силодозин. По данным профессора F. Fusco, проанализировавшего результаты исследований за 30 лет, наиболее выраженная динамика снижения СНМП (в частности, индекса инфравезикальной обструкции) была при применении силодозина по сравнению с другими ААБ [1].

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования силодозина в европейском исследовании IV фазы SIRE [2], где было показано, что наиболее выраженный ответ на терапию силодозином был у первичных пациентов, независимо от возраста, тяжести состояния и сопутствующих заболеваний. В исследовании T.N. Kim изучалось длительное применение различных препаратов, а также то, насколько часто требуется замена на аналогичный препарат из группы ААБ [3]. Смена терапии потребовалась 16,3% пациентов, принимавших силодозин, 20,2% – тамсулозин, 25,5% – алфүзозин, 25,8% – доксазозин.



К.Б. Колонтарев

Эффективность силодозина у тяжелых пациентов изучали в исследовании под руководством М. Creta [4]. Пациенты отвечали критериям: 20–35 баллов по шкале IPSS, 5–6 баллов по шкале качества жизни (QoL), с $Q_{max} < 5$ мл/с, остаточным объемом мочи ≥ 100 мл, объемом предстательной железы > 50 мл. Было показано, что силодозин эффективен у всех групп пациентов.

Также была изучена эффективность силодозина у пациентов, пе-

рикальной обструкции (ИВО) сильнее, чем прочие препараты. Лучшие результаты лечения силодозином были у пациентов с наличием единственного превалирующего симптома – ноктурии, но препарат эффективен вне зависимости от возраста и выраженности исходной симптоматики. Силодозин подходит как для первичных пациентов с СНМП/ДГПЖ, так для тех, кто ранее принимал другие ААБ.

Также было изучено, можно ли применять силодозин в составе комплексной терапии при сопутствующих заболеваниях. Исследование McDiarmid и соавт. показало отсутствие значимого взаимодействия силодозина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, снижения на фоне терапии систолического и диастолического артериального давления [6].

Докладчик обратил внимание на обратимый побочный «класс-эффект» уроселективных ААБ – нарушение эякуляции. Он подчеркнул, что обязательно нужно информировать пациентов о веро-

Профессор Пушкар: «Силодозин (Урорек) доказал свое высокое качество, эффективность и безопасность. Нам понадобилось много лет, чтобы в арсенале уролога появился этот препарат. Сейчас мы назначаем Урорек 60% наших больных».

решивших на него с другой терапией. В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 97 пациентов с ДГПЖ 46 больных сначала принимали силодозин (8 мг/сут) в течение 4 нед., затем переходили на прием тамсулозина (0,4 мг/сут) в течение 4 нед.; 51 пациент сначала принимал тамсулозин (0,4 мг/сут) в течение 4 нед., затем перешел на прием силодозина (8 мг/сут) в течение 4 нед. [5]. После смены терапии снижение суммы баллов по шкале IPSS наблюдалось только при приеме силодозина, при переходе на тамсулозин дальнейшего снижения не было.

Силодозин – самый селективный ААБ, он снижает индекс инфраве-

ятности ретроградной эякуляции, анэякуляции. В то же время данные C.G. Roehrborn свидетельствуют о том, что ретроградная эякуляция может указывать на более высокую степень эффективности лечения силодозином [7].

В заключение профессор Колонтарев отметил, что «в настоящее время в арсенале врача есть большой выбор препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ с разным профилем эффективности/безопасности, есть оригинальные препараты и есть дженерики. При выборе препарата нужно использовать мультидисциплинарный подход, учитывать все сопутствующие заболевания».



А.С. Духанин

Далее с докладом «Выбор альфа-адреноблокатора: клинико-фармакологические аспекты» выступил А.С. Духанин, д.м.н., профессор фармакологии и клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Он объяснил, почему силодозину не требуется пролонгированная форма. Во-первых, препарат выпускается в форме желатиновых капсул, быстро растворяющихся в желудке, это обусловлено его химической формулой.

«Желатиновая капсула начинает растворение быстрее, чем таблетка, соответственно, терапевтическое действие силодозина начинается быстрее», – пояснил эксперт. Во-вторых, у силодозина широкое «окно всасывания», благодаря чему он не только быстрее попадает в кровь, но и максимально долго сохраняется его терапевтическая концентрация (табл. 1). Именно поэтому у силодозина нет необходимости в пролонгации действия лекарственной формы [8].

Способность же к абсорбции у тамсулозина и алфузозина возрастает по мере продвижения по ЖКТ, а значит, действие начинается позднее. При этом период полувыведения короче, чем у силодозина, а значит, у этих молекул терапевтическая концентрация действующего вещества в крови сохраняется более короткое время.

С позиции фармакодинамики молекула силодозина также имеет явные преимущества перед тамсулозином и алфузозином. У силодозина самая высокая рецепторная уроселективность – в 10 раз больше, чем у тамсулозина [9]. Чем ниже рецепторная селективность, тем выше риск побочного действия на пике максимальных плазменных концентраций [10].

Силодозин – ААБ с максимальной селективностью к адренорецептору $\alpha 1A$, что обеспечивает точное влияние на СНМП/ДГПЖ с минимальным риском побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Персонализированный подход к выбору препарата ААБ для медикаментозной терапии СНМП при ДГПЖ учитывает, с одной стороны, индивидуальные особенности пациента (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания), а с другой – индивидуальный фармакологический профиль ААБ, риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий. «По результатам обширного клинического опыта, в том числе данных современных клинических исследований, препарат Урорек продемонстрировал выраженную клиническую уроселективность, высокую эффективность купирования СНМП и кардиоваску-



П.И. Раснер

лярную безопасность при применении у коморбидных пациентов, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями», – сделал вывод эксперт.

Следующий доклад «Какое значение имеет уроселективность для клинициста» представил П.И. Раснер, д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Он рассказал о распределении адренорецепторов. Например, в предстательной железе, уретре, мочевом пузыре, семенных пузырьках, шейке мочевого пузыря распространены рецепторы $\alpha 1A$. Распределение этих рецепторов меняется с возрастом, при развитии заболеваний. В частности, есть данные, что доля $\alpha 1A$ рецепторов в здоровой ткани предстательной железы составляет 63%, при ДГПЖ – уже 85% [11].

Многочисленные не прямые и отдельные прямые сравнительные исследования различных ААБ демонстрируют тождественную эффективность при назначении в адекватных дозировках [12]. В исследовании F. Montorsi и соавт. у 1036 мужчин, получавших силодозин, снижение балла IPSS минимум на 25% было зафиксировано у 77,1% пациентов [2]. В непрерывном 6-летнем исследовании у 104 больных, принимавших силодозин, сохранялся стабильный клинический эффект: снижение симптоматики по шкале IPSS, поддержание качества жизни, повышение $Q_{\max}$ [13]. В исследовании под руководством C.R. Chapple

ТАБЛИЦА 1. Характеристики алфузозина, тамсулозина, силодозина

МНН	Форма выпуска	T макс, ч	T 1/2, ч
Алфузозин	Лекарственная форма немедленного высвобождения	1,5	4–6
	Таблетки пролонгированного действия	9	11
Тамсулозин	Капсулы с модифицированным высвобождением	6	10–13
	Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой	4–6	14–15
Силодозин	Капсулы	2,5	11–18

ТАБЛИЦА 2. Нежелательные явления тамсулозина, алфулозина и силодозина в монотерапии СНМП/ДГПЖ

	Тамсулозин (n=89)	Алфулозин (n=87)	Силодозин (n=93)
Нарушение эякуляции	3,4%	0	9,7%
Головокружение	3,4%	3,4%	4,3%
Слабость	3,4%	6,9%	0
Ортостатическая гипотензия	3,4%	1,1%	0

сравнили эффективность действия силодозина, тамсулозина и плацебо на динамику IPSS у 995 мужчин. Исследование проводилось в 72 центрах, 11 странах. Динамика показателей IPSS при приеме силодозина отличалась от таковой при приеме плацебо на 2,2 балла, при приеме тамсулозина – на 1,9 балла [14].

Профессор Раснер привел селективные профили ААБ: селективность силодозина в 162 раза выше, чем у алфулозина, и в 10 раз выше, чем у тамсулозина [15, 16]. «То есть вероятность достижения необходимого эффекта при применении силодозина будет значительно выше», – пояснил эксперт. В исследовании G. Califano было показано, что при применении силодозина было зафиксировано наибольшее снижение индекса ИВО, более заметное увеличение Q_{max} и снижение риска развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ) [17]. «С точки зрения клинициста высокая уроселективность тождественна высокой безопасности препарата», – отметил докладчик. Из минусов терапии силодозин – повышение вероятности нарушения эякуляции. По словам специалиста, большинство пациентов готовы мириться с этим НЯ.

В других исследованиях также были изучены профили безопасности тамсулозина, алфулозина и силодозина в монотерапии СНМП/ДГПЖ. Головокружение развивалось у 3–4% пациентов во всех группах, слабость и ортостатическая гипотензия – только у получавших тамсулозин и алфулозин (табл. 2). Расстройства эякуляции были у 3,4% принимавших тамсулозин и 9,7% – силодозин [18]. По

мнению ряда ученых, наличие расстройств эякуляции свидетельствует о большей эффективности силодозина.

«В 2019 году мы опубликовали результаты нашего исследования на базе 12 центров в 9 городах России, в котором участвовали 500 врачей и 1500 пациентов. Мы изучили в том числе, какие препараты пациенты перестали принимать из-за недостаточной эффективности», –

рассказал П.И. Раснер. Реже всего – силодозин (7,03%), наиболее часто – финастерид (27,67%) [19].

В мультицентровом observational исследовании с участием 3200 пациентов с СНМП/ДГПЖ, из которых 694 сменили препарат во время наблюдения, в 52,7% случаев причиной прекращения приема препарата было отсутствие эффективности, в 33,1% – недостаточная безопасность, остальные причины встречались значительно реже [3]. В этом исследовании лучшая комплаентность была также у пациентов, получавших силодозин.

Профессор Раснер представил данные по развившимся НЯ на фоне терапии разными ААБ. Постуральная гипотензия была зафиксирована у 40% больных, принимавших доксазозин, 16% – алфулозин, 12,7% – тамсулозин, 2,9% – сило-



дозин; слабость – у 0%, 10%, 4,8%, 0%; головокружение – у 30%, 26,7%, 25,4%, 2,9% соответственно [3]. В общей сложности необходимость смены препарата в результате развития гемодинамических осложнений (гипотензии, головокружений и головной боли) при приеме силодозина была в 13 раз ниже, чем на фоне терапии доксазозином, в 7 раз ниже, чем при лечении алфузозином, в 5,5 раза ниже, чем при приеме тамсулозина.

Заключительный доклад «Что важно учитывать в терапии коморбидного пациента с СНМП/ДГПЖ?» представил А.В. Говоров, д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Он отметил, что пациентов с СНМП/ДГПЖ без сопутствующих заболеваний почти нет, при назначении лечения урологу требуется разобраться в сопутствующей терапии, учесть возможные нежелательные лекарственные взаимодействия и НЯ.

НЯ, обусловленные вазодилатацией, наиболее выражены у доксазозина и terazолина, менее – у алфузозина и тамсулозина [13]. К группе риска относятся пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы, принимающие гипотензивные препараты. Наиболее частыми НЯ являются: астения, головокружение и ортостатическая гипотензия. Распространенность ортостатической гипотензии варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний. Она возникает в среднем среди 16% здоровых людей среднего и пожилого возраста, у >50% коморбидных пациентов старше 75 лет [20].

При ортостатической гипотензии в 2 раза повышается риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от других причин, на 21% – риск развития деменции, на 32% – риск сердечно-сосудистых осложнений и на 19% – риск развития инсульта. Снижение АД в первые секунды в ортостазе является независимым фактором риска падений в последующие 2 года [21].

Докладчик подчеркнул, что важно принять все меры, чтобы не усилить ортостатическую гипотензию.



А.В. Говоров

Есть данные, что у мужчин >66 лет, получавших лечение ААБ, повышен риск падений и переломов вследствие гипотензии. Урорек (силодозин) – препарат с доказанной безопасностью, в том числе для пожилых коморбидных пациентов. Данные метаанализа ряда плацебо-контролируемых исследований с участием 995 пациентов показали, что частота гипотензии на фоне приема препарата Урорек сопоставима с таковой при приеме плацебо. Также в этом исследовании было показано, что только 0,7% пациентов прекратили прием силодозина из-за НЯ [2] (рис. 1).

В другом исследовании изучили частоту развития НЯ при приеме силодозина в монотерапии и комбинации с антигипертензивными препаратами: блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками. Было показано, что одновременное применение силодозина и антигипертензивных препаратов не увеличивает риск развития ортостатической гипотензии, что силодозин не потенцирует действие антигипертензивных препаратов, в связи с этим не требуется снижения дозы при применении совместно с антигипертензивной терапией [22].

В мультицентровом двойном слепо-плацебо-контролируемом исследовании влияния силодозина на частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление с участием

571 пациента с СНМП/ДГПЖ изменений параметров гемодинамики отмечено не было. При лечении силодозином не было зафиксировано статистически или клинически значимой корреляции между его концентрацией в плазме крови и продолжительностью интервалов QT и PR, частотой сердечных сокращений и шириной комплекса QRS [14].

Большинство пациентов получает >1 сопутствующего лекарственного препарата. Среди пожилых пациентов почти 100% принимают несколько лекарственных средств [23]. Прием препарата Урорек наиболее безопасен для этих пациентов согласно данным инструкций по применению. Противопоказаниями для его назначения являются: гиперчувствительность к компонентам или их непереносимость, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, возраст до 18 лет. Для других ААБ противопоказанием также является ортостатическая гипотензия.

Докладчик рассказал о частом НЯ от терапии ААБ – симптомом дрожь/дрожащей радужки. Повышается риск его развития при приеме алфузозина, доксазозина, terazолина, тамсулозина (в наибольшей сте-

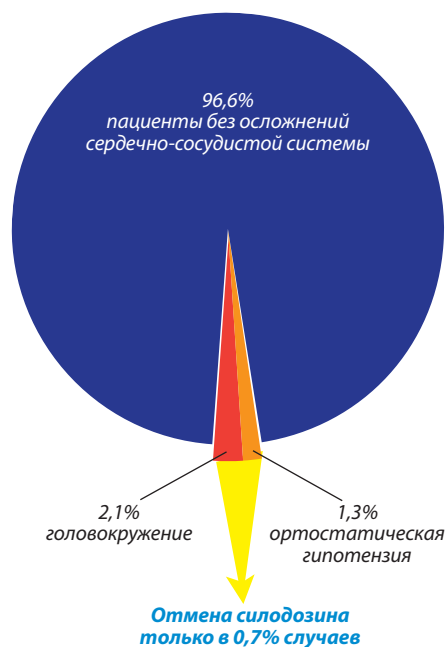


Рис. 1. Прием силодозина и риск сердечно-сосудистых осложнений

пени). Несмотря на имеющуюся информацию о патогенезе и офтальмологических симптомах, способных вызвать симптом дряблой/дрожащей радужки, нет общепризнанного алгоритма интра- и послеоперационного ведения данной группы больных, что служит предметом дальнейших исследований.

Также профессор Говоров затронул тему нарушения эякуляции при применении уроселективных ААБ. Он подчеркнул, что «нарушение эякуляции не представляет проблем с точки зрения безопасности и редко является проблемой у коморбидных пациентов. Нарушение эякуляции является транзиторным и обратимым явлением, которое не оказывает стойкого влияния на фертильность, это побочное явление разрешается в течение нескольких дней после прекращения приема. При этом есть данные, что у пациентов с нарушением эякуляции более выражена позитивная динамика по шкале IPSS».

В заключение докладчик перечислил практические рекомендации в отношении безопасности коморбидного пациента: «Очень важно информировать пациентов пожилого возраста о риске ортостатической гипотензии, особенно при приеме неселективных альфа-адреноблокаторов; выбрать наиболее безопасный (и «простой» для уролога) препарат; при планировании оперативного лечения катаракты следует информировать офтальмолога о приеме альфа-адреноблокаторов; предупредить сексуально активных пациентов о возможности нарушений эякуляции».

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Fusco F., Palmieri A., Ficarra. α 1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol*. 2016;69(6):1091–1101.
2. Montorsi F., Gandaglia G., Chapple C. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study). *Int J Urol*. 2016;23(7):572–579.
3. Kim T.N., Nam J.K., Lee K.S. Reasons for prescription change of α 1-blockers in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2014;84(2):427–432.
4. Creta M., Cornu J.-N., Roehrborn C.G. Clinical Efficacy of Silodosin in Patients with Severe Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Obstruction: A Pooled Analysis of Phase 3 and 4 Trials *Eur Urol Focus*. 2021;7(2):440–443.
5. Miyakita H., Yokoyama E., Onodera Y. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2010;17(10):869–875.
6. MacDiarmid S.A., Hill L.A., Volinn W. Lack of pharmacodynamic interaction of silodosin, a highly selective α 1a-adrenoceptor antagonist, with the phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil and tadalafil in healthy men. *Urology*. 2010;75(3):520–525.
7. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123–131.
8. Oelke M., Gericke A., Michel M.C. Cardiovascular and ocular safety of α 1-adrenoceptor antagonists in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1187–1197.
9. Lepor H. Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol*. 2011;13(1):20–33.
10. Trame M.N., Biliouris K., Lesko L.J., Mettetal J.T. Systems pharmacology to predict drug safety in drug development. *Eur J Pharm Sci*. 2016;94:93–95.
11. Nasu K., Moriyama N., Kawabe K. Quantification and distribution of α 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue *Br J Pharmacol*. 1996;119(5):797–803.
12. Клинические рекомендации EAU 2022.
13. Yamanishi T., Kaga K., Fuse M. Six-year follow up of silodosin monotherapy for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: What are the factors for continuation or withdrawal? *Int J Urol*. 2015;22(12):1143–1148.
14. Chapple C.R., Montorsi F., Tammela T.L.J. 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;59(3):342–352.
15. Roehrborn C.G., Cruz F., Fusco F. α 1-Blockers in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction: Is Silodosin Different? *Adv Ther*. 2017;33(12):2110–2121.
16. Castro B.M., Quaresma S., Pimenta A.R. Revisiting the Pharmacodynamic Uroselectivity of α 1-Adrenergic Receptor Antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;371(1):106–112.
17. Califano G., Ruvolo C.C., Creta M. Focus on Silodosin: Pros and Cons of Uroselectivity. *Res Rep Urol*. 2020;12:669–672.
18. Nagabhushana M., Karthikeyan V.S. Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH – a double-blind randomized trial. *Cent European J Urol*. 2017;70(2):148–153.
19. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Абоян И.А., Асфандияров Ф.Р., Котов С.В. СНМП/ДГПЖ – кто лечит? Результаты эпидемиологического исследования. *Урология*. 2019;16:5–15.
20. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(5):1470.
21. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006;114(7):630–636.
22. Montorsi F. Corrigendum to «Profile of Silodosin» [*Eur Urol. Suppl* 2010;9:491–495]. *Eur Urol*. 2011;59(2):315.
23. Rosen R.C., Fisher W.A., Eardley I. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(5):607–617.