

Д.Ю. ПУШКАРЬ,
К.Б. КОЛОНТАРЕВ
МГМСУ

Опыт применения короткого курса дутастерида у больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГП), или аденома простаты, как ее называли долгое время, распространена настолько, что многие исследователи говорят о неизбежности этого состояния у мужчин, проживших достаточно долго, чтобы ДГП успела развиться.

ДГП является одним из наиболее частых заболеваний мужчин начиная с 40-50 лет. Гистологически она обнаруживается более чем у 60% 60-летних пациентов, и более чем у 40% мужчин этого возраста проявляет себя клинически (1). Около 20% мужчин, достигших 60-летнего возраста, отмечают значительное ухудшение качества жизни, обусловленное расстройством мочеиспускания. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы характеризуется широкой вариабельностью симптоматики.

Гематурия является хорошо известным симптомом ДГП, который может привести к развитию ане-

мии, необходимости проведения трансфузионной терапии, а также к такому грозному осложнению как тампонада мочевого пузыря. К настоящему времени причина развития гематурии у больных с гиперплазией простаты до конца не ясна, тем не менее ряд авторов предполагают, что причина гематурии кроется в повышенной васкуляризации предстательной железы, обусловленной наличием рыхлой простатической ткани (4). По данным проведенных исследований выявлено, что в 12% случаев гематурия является первичным показанием для выполнения оперативного лечения доброкачественной гиперплазии простаты (5).

Впервые попытка выполнения хирургического лечения ДГП была выполнена более 100 лет назад. В то время единственным существующим методом являлась трансвезикальная простатэктомия. В настоящее время в арсенале у урологов имеется достаточное количество вариантов хирургического лечения этого распространенного

заболевания. Во всем мире трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) на протяжении длительного времени является золотым стандартом хирургического лечения ДГП (2). Эффективность данного метода составляет около 80-90%, однако наряду с высокой эффективностью у него есть ряд осложнений. К наиболее значимым и часто встречающимся осложнениям ТУРП относятся интра- и постоперационное кровотечение и развитие так называемого ТУРП-синдрома (3).

Длительное время единственным доступным ингибитором 5-альфа-редуктазы являлся финастерид. Данный препарат взаимодействует лишь с одним изоферментом и ингибирует 5-альфа-редуктазу II типа. Финастерид снижает выработку сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибирует ангиогенез и уменьшает плотность микрососудистых элементов в предстательной железе. Совокупность вышеуказанных механизмов объясняет способность препарата снижать кровоточимость простатических сосудов (6). В проведенных позднее исследованиях была доказана способность финастерида, назначаемого до оперативного лечения, снижать степень кровотечения у больных с доброкачественной гиперплазией простаты, перенесших ТУРП (7, 8).

Учитывая тот факт, что финастерид является ингибитором 5-альфа-редуктазы II типа, были начаты и в конце 90-х годов успешно окончены работы по поиску и кли-

Трансуретральная резекция предстательной железы является золотым стандартом в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии простаты. Однако такие осложнения, как кровотечение и развитие ТУРП-синдрома, являются наиболее грозными и наиболее часто встречающимися осложнениями при выполнении данного оперативного вмешательства. Применение дутастерида в предоперационном периоде может привести к снижению степени выраженности кровотечения во время выполнения ТУРП.

ническим испытаниям препарата, ингибирующего оба изофермента, что теоретически привело бы к усилению терапевтического эффекта. Таким препаратом стал дутастерид, одобренный к использованию у больных с ДГП. В последнее время в доступной литературе появились работы, изучающие возможную способность данного препарата снижать васкуляризацию ткани предстательной железы и тем самым снижать степень интра- и постоперационного кровотечения у больных с гиперплазией предстательной железы, перенесших трансуретральную резекцию простаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей работе для определения степени васкуляризации предстательной железы мы использовали ультразвуковое исследование с цветным доплеровским сканированием при помощи трансректального датчика (ТРУЗДС). Принцип доплеровского сканирования основан на направлении потока крови по сосудистому руслу по отношению к ультразвуковому датчику. Направление тока крови к датчику отображается на дисплее в виде участков, окрашенных в красный цвет, направление тока крови от датчика отображается в виде участков синего цвета (рисунок 1). Данный принцип был использован Neumaier C.E. et al (1995) для определения степени васкуляризации патологически не измененной предстательной железы (9).

В нашей работе мы применяли аналогичную методику для определения уровня васкуляризации предстательной железы у больных с доброкачественной гиперплазией простаты до и после 8-недельного курса приема дутастерида.

В исследование были включены 43 пациента с доброкачественной гиперплазией простаты. Всем пациентам планировалось выполнение трансуретральной резекции простаты. Критериями включения в исследование являлись значение ПСА менее 2,6 нг/мл и отсутствие изменений по данным пальцевого

ректального исследования (ПРИ). Критерии исключения: активная мочевиная инфекция, острая задержка мочи, любые противопоказания к выполнению ТУРП. Все пациенты перед началом исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все ультразвуковые исследования были проведены одним специалистом. В нашей работе мы использовали диагностическую ультразвуковую систему ProFocus 2202, B&K Medical, Denmark. Все исследования были проведены в положении пациента лежа на левом боку с приведенными к животу коленями. В начале исследования, с использованием пошаговой техники (шаг – 0,5 см), проводилась оценка и измерение предстательной железы. Измерялся объем переходной зоны, основанный на максимальном размере зоны в аксиальной проекции, диаметре зоны и расстоянии от семенного бугорка до шейки мочевого пузыря в сагитальной проекции. Далее производилась оптимизация цветовой гаммы доплеровского сканирования для визуализации наиболее слабого и наиболее сильного тока крови. В нашей работе мы подсчитывали каждый участок, окрашенный при доплеровском исследовании.

Основываясь на работе S. Krsvchik et al (2009), мы использовали частоту сканирования датчика 0,3 кГц. Авторы считали, что именно такая частота наиболее подходит для изучения васкуляризации предстательной железы. Более того, при таком режиме удастся избежать артефактов и посторонних шумов со стороны прилегающих тканей (10).

После выполнения исходного ТРУЗДС все пациенты случайным образом были распределены в две группы. Пациенты первой группы (21 человек) получали в течение 8 недель дутастерид в дозировке 0,5 мг однократно, пациентам второй (контрольной) группы (22 человека) было предложено динамическое наблюдение в течение того же периода времени. Спустя 8 недель все пациенты подверглись повторному ТРУЗДС для оценки васкуля-

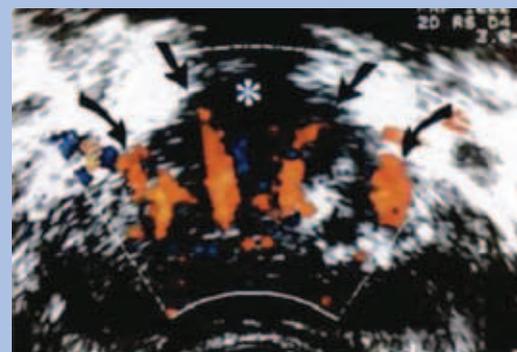


Рисунок 1. Васкуляризация простаты в норме. Стрелками показаны уретральные артерии (красный участки), сопровождающиеся одноименными венами (синие участки). (Neumaier C.E. et al).

ризации предстательной железы.

С целью определения влияния дутастерида на интра- и постоперационное кровотечение пациентам обеих групп была выполнена трансуретральная резекция простаты. При этом нами были оценены: продолжительность оперативного вмешательства, объем резецированной железы, объем ирригационного раствора, а также уровень гемоглобина после оперативного вмешательства.

Основываясь на результатах нашего исследования, можно утверждать о достоверном снижении васкуляризации предстательной железы у больных с доброкачественной гиперплазией простаты после 8-недельного курса терапии дутастеридом, что, несомненно, оптимизирует выполнение и результаты ТУРП.

Для статистической обработки нами был использован критерий Стьюдента для сравнения средних значений показателей со стандартными отклонениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходное количество подсчитанных окрашенных участков при ТРУЗДС у пациентов I и контроль-



Таблица 1. Сводная таблица сравниваемых показателей пациентов группы I и контрольной группы

№ группы / № пациентов	Средний возраст (лет)	Объем переходной зоны (см ³)	Объем резецированной ткани (г)	Нб до ТУРП (г/дл)	Нб после ТУРП (г/дл)	Время операции (мин.)	Объем жидкости (л)
Группа I (n = 19)	66,8 ± 2,5	40,3 ± 4,4	27,4 ± 4,2	13,1 ± 0,3	11,9 ± 0,91	43,3 ± 3,8	7,5 ± 2,1
Контрольная группа (n = 17)	66,4 ± 5,3	30,9 ± 3,8	25,9 ± 5,2	13,9 ± 1,5	11,5 ± 2,2	59,1 ± 2,4	12,4 ± 1,3
P	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05

ной групп составило $12,3 \pm 3,18$ и $12,1 \pm 4,2$ соответственно. Статистически достоверной разницы между данными показателями двух групп выявлено не было ($p > 0,05$). Объем предстательной железы у пациентов этих групп не превышал 80 см^3 ($32,7-79,3$). Всем пациентам спустя восемь недель было проведено повторное ультразвуковое исследование с цветным доплеровским сканированием. При этом среднее количество окрашенных участков составило: $8,6 \pm 4,5$ и $11,9 \pm 3,2$ в группе пациентов, принимавших дутастерид и контрольной группе соответственно. При сравнении полученных результатов с исходными значениями в группе I была выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе статистически достоверного различия между сравниваемыми показателями получено не было ($p > 0,05$). При дальнейшем анализе полученных результатов было выявлено, что достоверное уменьшение окрашенных участков при доплеровском сканировании в группе I выявлено у 16 пациентов (76%), в контрольной группе достоверного уменьшения окрашенных участков ни у одного пациента выявлено не было. Нами было отмечено значимое улучшение качества мочеиспускания у 4 пациентов (3 пациента из группы I, 1 пациент из контрольной группы).

В дальнейшем исследовании приняли участие 36 пациентов (19 пациентов группы I и 17 пациентов

контрольной группы). Два пациента из группы, получавшей терапию дутастеридом, и пять пациентов из контрольной группы отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Все 36 трансуретральных резекций предстательной железы были выполнены одним хирургом. При этом средний возраст пациентов первой группы составил $66,8 \pm 2,5$ лет, средний возраст пациентов контрольной группы – $66,4 \pm 5,3$ лет. Статистически достоверной разницы при сравнении средних значений возраста исследуемых групп нами выявлено не было ($p > 0,05$). Также мы не выявили статистически достоверных отличий между средними значениями объема переходной зоны, уровнем гемоглобина до и после ТУРП, а также весом резецированной ткани у пациентов двух групп. При сравнении времени оперативного вмешательства и объема использованной ирригационной жидкости нами была выявлена статистически достоверная разница между средними показателями двух исследуемых групп (таблица 1). Троице пациентам из контрольной группы в послеоперационном периоде потребовалось проведение трансфузионной терапии.

Считаем нужным отметить, что ход оперативного вмешательства у пациентов группы I протекал более благоприятно. Нами была визуально отмечена меньшая степень кровоточивости простатических сосу-

дов, что также было расценено как положительный эффект от приема дутастерида.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было описано выше, в течение длительного времени единственным доступным ингибитором 5-альфа-редуктазы являлся финастерид – ингибитор изофермента II типа. Рядом ученых были выполнены исследования по определению способности данного препарата снижать степень васкуляризации предстательной железы (7, 8). Данный эффект можно объяснить способностью финастерида снижать экспрессию эндотелиального фактора роста и уменьшать плотность микрососудистого русла в простатической ткани (6). Результаты этих работ позволили другим исследователям выполнить работы по изучению степени васкуляризации ткани простаты при помощи ультразвукового исследования с использованием трансректального датчика (11, 12).

В последнее время все больше внимания уделяется недавно предложенному и одобренному к применению у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибитору 5-альфа-редуктазы – дутастериду. Отличительной чертой данного препарата является способность дутастерида ингибировать оба изофермента, что теоретически может привести к усилению терапевтического эффекта. В результате одного из проведенных исследований была доказана по меньшей мере не меньшая эффективность дутастерида в области улучшения качества жизни и качества мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной желе-

Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать применение короткого курса дутастерида в течение 8 недель в плане предоперационной подготовки больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП с целью снижения степени васкуляризации простаты.

зы при сравнении с финастеридом (13). Результаты других исследований показали значимое снижение кровотока предстательной железы после короткого курса терапии дутастеридом, причем эффект становится видимым уже после 7 дней терапии (11).

В своей работе Cho et al. (2000) подсчитывали каждый окрашенный участок при доплеровском сканировании патологически не измененной простаты и предстательной железы у больных с хроническим простатитом (14). Основываясь на вышеописанной работе, а также на исследовании S. Krsvchik et al (2009), в котором авторы также посчитывали каждый окрашенный участок для определения степени васкуляризации предстательной железы до и после терапии дутастеридом (10), в нашей работе мы решили придерживаться такой же методики оценки степени васкуляризации предстательной железы.

В нашей работе статистически достоверное снижение степени васкуляризации простаты спустя 8 недель приема дутастерида отмечено в 76% случаев исследуемой группы, что сравнимо с данными, полученными S. Krsvchik et al (10) (снижение степени васкуляризации в 72% случаев), а также с данными, полученными в работе Desgrandchamps et al. (2006). В данном исследовании

авторы изучали влияние приема дутастерида на качество мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией простаты. При этом улучшение было отмечено в 72,5% случаев (15).

Трансуретральная резекция предстательной железы является золотым стандартом в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии простаты. Однако такие осложнения, как кровотечение и развитие ТУР-синдрома являются наиболее грозными и наиболее часто встречающимися осложнениями при выполнении данного оперативного вмешательства (16, 17). Применение дутастерида в предоперационном периоде может привести к снижению степени выраженности кровотечения во время выполнения ТУРП. Результаты некоторых работ подтверждают данное мнение (7,8), другие авторы считают это утверждение сомнительным (18). В нашем исследовании мы отметили статистически значимое снижение времени операции и объема ирригационной жидкости, использованной во время выполнения ТУРП в группе пациентов, принимавших дутастерид по сравнению с контрольной группой. Нами не было отмечено различий в уровне гемоглобина до и после операции у больных группы I и контрольной группы. С другой

стороны, ни одному из пациентов группы I не потребовалось проведения трансфузионной терапии, по сравнению с пациентами контрольной группы (необходимость проведения трансфузии в трех случаях), что косвенно подтверждает мнение о снижении степени кровотечения во время ТУРП у больных с ДГП после короткого курса терапии дутастеридом.

ВЫВОДЫ

Основываясь на результатах нашего исследования, можно утверждать о достоверном снижении васкуляризации предстательной железы у больных с доброкачественной гиперплазией простаты после 8-недельного курса терапии дутастеридом, что, несомненно, оптимизирует выполнение и результаты ТУРП. Данные результаты позволяют рекомендовать применение короткого курса дутастерида в течение 8 недель в плане предоперационной подготовки больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП с целью снижения степени васкуляризации простаты. 

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline.

Литература

- Lepor H. Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Rev in Urol 2004; 6 (Suppl 9): 310.
- EAU Guidelines, 2009 update.
- Reich O., Gratzke C., Bachmann A. et al. Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: A prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. J Urol. 2008; 180(1): 246-249.
- Foley S.J. and Bailey D.M.: Micro vessel density in prostatic hyperplasia. BJU Int, 85: 70, 2000.
- Mebust W.K., Holtgrewe H.L., Cockett A.T.K., Peters P.C. and Writing Committee: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol, 141: 243, 1989.
- Pareek G., Shevchuk M., Armenakas N.A. et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and micro vessel density: A possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. J Urol. 2003; 169(1): 20-23.
- Donohue J.F., Sharma H., Abraham R., Natlwal S., Thomas D.R., Foster M.C. Transurethral prostate resection and bleeding: A randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. J Urol. 2002; 168 (5): 2024-2026.
- Sandfeldt L., Bailey D.M., Hahn R.G. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. Urology. 2001; 58 (6): 972-976.
- Neumaier C.E., Martinoli C., Derchi L.E., Silvestri E., Rosengerg I. Normal prostate gland: Examination with color Doppler US. Radiology. 1995; 196: 453-457.
- Sergey Kravchik, Shmuel Cytron, Alla Mamonov, Ronit Peled, Lina Linov Effect of Short-term Dutasteride Therapy on Prostate Vasculature in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia: A Pilot Study Urology, Volume 73, Issue 6, June 2009, Pages 1274-1278.
- Mitterberger M., Pinggera G., Horninger W. et al. Dutasteride prior to contrast-enhanced colour Doppler ultrasound prostate biopsy increases prostate cancer detection. Eur Urol. 2008; 53: 112-117.
- Ives E.P., Gomella L.G., Halpern E.J. Effect of dutasteride therapy on Doppler US evaluation of prostate: Preliminary results. Radiology. 2005; 237: 197-201.
- Foley C.L., Kirby R.S. 5 alpha-reductase inhibitors: What's new? Curr Opin Urol. 2003; 13 (1): 31-37.
- Cho I.R., Keener T.S., Nghiem H.J., Winter T., Kriegen J.N. Prostate blood flow characteristics in the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. J Urol. 2000; 163: 1130-1133.
- Desgrandchamps F., Droupy S., Irani J., Saussine C., Comenducci A. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. BJU Int. 2006; 98 (1): 83-88.
- Berger A.P., Wirtenberger W., Bektic J. et al. Safer transurethral resection of the prostate: Coagulating intermittent cutting reduces hemostatic complications. J Urol. 2004; 171 (1): 289-291.
- Borboroglu P.G., Kane C.J., Ward J.F., Roberts J.L., Sands J.P. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. J Urol. 1999; 162: 1307-1310.
- Hahn R.G., Fagerström T., Tammela T.L. et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. BJU Int. 2007 99(3): 587-594.