

А. Г. МАРТОВ,  
Д. В. ЕРГАКОВ  
НИИ урологии  
Росмедтехнологий  
Москва

# Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты больших размеров

*Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) является весьма распространенным заболеванием среди лиц пожилого и старческого возраста, у мужчин старше 80 лет частота этого заболевания составляет около 90%, частота ДГП у лиц старше 50 лет составляет около 50% (5). Долгие годы оперативные пособия были единственным методом лечения данного заболевания. В 90-х годах прошлого века активное внедрение лекарственных препаратов привело к значительному сокращению количества операций по поводу аденомы простаты (7).*

**Д**лительное использование медикаментозной симптоматической терапии привело к увеличению удельного веса пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты больших размеров, когда размеры предстательной железы превышают 80 кубических сантиметров. В течение нескольких десятилетий трансуретральная резекция (ТУР) простаты остается стандартом хирургического лечения ДГП (1). Этот метод сочетает в себе достаточный радикализм и эффективность, характерные для открытого опера-

тивного вмешательства, обладает рядом преимуществ, среди которых меньшая инвазивность, возможность повторения без повышения риска для больного, более легкий послеоперационный период и др.

Обладая высокой клинической эффективностью, ТУР простаты имеет определенные осложнения, уровень которых хорошо изучен и остается достаточно стабильным (5, 6, 8). Смертность после выполнения этого оперативного вмешательства за последние 30 лет значительно снизилась и на сегодняшний день, по нашим данным, не превышает 0,25% (1).

Наиболее серьезным интраоперационным осложнением ТУР остается массивное кровотечение, требующее проведения гемотрансфузии (2). По данным Mebust и соавт., подобная необходимость возникает у 2,5% пациентов (8), а Horinger и соавт. отмечают частоту гемотрансфузий для восполнения интраоперационной кровопотери после ТУР простаты до 4,2% (5). По данным сводной статистики, потребность в подобной терапии остается достаточно высокой и сохраняется на уровне 7,2%, что безусловно говорит об актуальности и значимости

проблемы (6). Особенно велик риск кровотечения при выполнении трансуретральной резекции простаты больших размеров (1).

Финастерид являлся первым ингибитором 5 альфа-редуктазы второго типа, и после его внедрения в клиническую практику были отмечены эффекты снижения интраоперационной кровопотери при ТУР простаты (2, 3, 10). Дутастерид является новым, более мощным препаратом – ингибитором 5 альфа-редуктазы обоих типов (7, 9), что позволило нам применить препарат у пациентов с ДГП больших размеров (более 80 куб.см.) с целью улучшения результатов оперативного лечения больных с ДГП путем профилактики развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений перед выполнением трансуретральной резекции простаты. Для достижения вышеуказанной цели нами были поставлены следующие задачи: изучить уровень интра- и послеоперационных геморрагических осложнений в группах больных, которым перед операцией назначался дутастерид, а также в контрольной группе пациентов, которые не принимали дутастерид; изучить особенности трансуретральной резекции простаты и послеоперационного периода у больных после приема дутастерида и у больных, не принимавших дутастерид, и на основании полученных данных определить сроки приема дутастерида до операции и группу больных, у которых следует ожидать наибольшего эффекта от вышеуказанной терапии.

**В течение нескольких десятилетий трансуретральная резекция простаты остается стандартом хирургического лечения ДГП. Этот метод сочетает в себе достаточный радикализм и эффективность, характерные для открытого оперативного вмешательства, обладает рядом преимуществ, среди которых меньшая инвазивность, возможность повторения без повышения риска для больного, более легкий послеоперационный период и др.**

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С января 2005 года по сентябрь 2006 года в НИИ урологии Росздрава и московской ГКУБ № 47 было отобрано 70 мужчин в возрасте от 67 до 82 лет (в среднем 74 года) с ДГП больших размеров (более 80 см<sup>3</sup>), у которых при обследовании были выявлены показания к операции, и методом лечения была выбрана ТУР простаты. Всем пациентам проводилось предварительное амбулаторное обследование, включающее в себя сбор жалоб и их оценку по шкале I-PSS, выяснение анамнеза заболевания, пальцевого ректального исследования, инструментального обследования, состоящего из трансректального ультразвукового исследования простаты, ультразвукового исследования мочевого пузыря с определением остаточной мочи, ультразвукового исследования почек, урофлоуметрии и лабораторного обследования, включавшего в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, коагулограмму, анализ крови на простатспецифический антиген, микробиологическое исследование мочи. Перед включением в исследование все пациенты дали информированное согласие. Критериями исключения были выявление коагулопатии, подозрение на рак простаты (повышенный показатель ПСА, изменения при ректальном исследовании и трансректальном ультразвуковом исследовании), а также указание в анамнезе на терапию ингибиторами 5 альфа-редуктазы. После включения в исследование больные были рандомизированы на две группы по 35 пациентов. Первая группа больных принимала до операции ежедневно дутастерид (Аводарт, GSK, Великобритания) в дозе 0,5 мг (в среднем 38 дней), а также альфа-адреноблокатор тамсулозин (Омник или Омник-Окас, «Астеллас», Япония) в дозе 0,4 мг для профилактики острой задержки мочеиспускания. Вторая группа (контрольная) принимала только альфа-адреноблокатор.

В течение месяца по различным причинам из исследования было исключено 3 пациента в первой

Таблица 1. Основные характеристики двух групп больных		
	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	32	33
Средний возраст, лет	75	72
Средний объем простаты, см <sup>3</sup>	115	112
Средний показатель ПСА, нг/мл	2,12	2,17
Показатель I-PSS/QoL	25,2/5,1	24,7/5,0
Максимальная объемная скорость мочеиспускания, Q <sub>max</sub> , мл/сек	7,6	7,5
Количество остаточной мочи, мл	189	173

группе и 2 пациента в контрольной группе. В таблице 1 приведены основные характеристики двух групп.

Всем пациентам выполнена трансуретральная резекция предстательной железы по методике Barnes (рисунки 1 – 6).

Нами изучались такие показатели, как время электрорезекции, объем ирригационной жидкости, концентрация гемоглобина в промывной жидкости, уровень гемоглобина до и после операции, в дальнейшем по специальной формуле производилась оценка интраоперационной кровопотери. Кроме того, определялось количество резецированной ткани и всем больным производился этаноловый тест для исключения синдрома водной интоксикации.

Мы производили определение концентрации гемоглобина в промывной жидкости, с последующим расчетом кровопотери исходя из известных показателей концентрации гемоглобина крови перед операцией и объема использованного ирригационного раствора. Образец промывной жидкости (10 мл) забирали после окончания операции и направляли в биохимическую лабораторию. Определение концентрации гемоглобина в промывной жидкости выполняли гемоглобинцианидным методом (метод Drapkin), после чего цианметгемоглобин определялся на приборе ФП 901 с использованием наборов фирмы Labsystems (Финляндия). Чувствительность метода позволяет регистрировать концентрацию гемоглобина в представленном материале вне зависимости от его разведения трансформирующим раствором.

Для выполнения расчета концентрации гемоглобина в промывной жидкости использовали следующую формулу:

$$C_{hb \text{ в растворе}} = \frac{E_{оп}}{E_{ст}} \times C \times K \times 0,01,$$

где **C<sub>hb в растворе</sub>** – концентрация гемоглобина в промывной жидкости (г/л); **E<sub>оп</sub>** – оптическая плотность



**Рисунок 1. Первый этап трансуретральной резекции по методике Barnes. Выполняется удаление средней доли аденомы до параканаликулярных тканей.**



**Рисунок 2. Систематическое удаление боковой доли аденомы простаты.**



**Рисунок 3. Вид операционного поля после выполнения 1 и 2 этапов операции. Оставлена правая боковая доля и не удалены паракалликулярные ткани.**



**Рисунок 4. Удалена правая боковая доля, оставлены паракалликулярные ткани.**

опытной пробы; **Ест** – оптическая плотность стандартного раствора; **С** – концентрация гемоглобина в стандартном растворе (мг/л);

**К** – коэффициент разведения крови.

Определение объема интраоперационной кровопотери производили с учетом концентрации гемоглобина в промывной жидкости, объема использованной промывной жидкости и концентрации гемоглобина в крови:

$$V_{кр} = \frac{C_{hb} \text{ в растворе} \times V_{раствора}}{C_{hb} \text{ крови}}$$

где **V<sub>кр</sub>** – объем интраоперационной кровопотери (литров); **С<sub>hb</sub>** в растворе – концентрация гемоглобина в промывной жидкости (г/л); **V<sub>раствора</sub>** – объем использованной при операции промывной жидкости (литров); **С<sub>hb</sub>** крови – концентрация гемоглобина в крови пациента перед операцией (г/л).

После вмешательства по уретре устанавливали трехходовой катетер Foley № 20-22F, раздували баллон на 50-80 мл и натягивали катетер на 2 часа. Если при снятии натяжения отмечали усиление примеси крови в промывной жидкости, натяжение катетера возобновлялось на сутки.

Все операции произведены одним урологом с использованием резектоскопа с постоянным промыванием диаметром № 28 F фирмы Karl Storz (Германия). Помимо вышеуказанных характеристик обращали внимание на вид слизистой простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря, кровоточивость слизистой при проведении инструмента в мочевой пузырь, четкость эндоскопической картины операционного поля. В раннем послеоперационном периоде обращали внимание на сроки натяжения уретрального катетера, сроки промывания мочевого пузыря, необходимость гемотрансфузии, фиксировались случаи наступления послеоперационных геморрагических осложнений – тампонады мочевого пузыря и количество повторных эндоскопических вмеша-

тельств, направленных на ликвидацию тампонады мочевого пузыря. Полученные данные были обработаны с определением достоверности различий с помощью критерия Фишера.

В таблице 2 приведены основные результаты изучаемых показателей в обеих группах.

Помимо изучения вышеуказанных показателей, нами произведено сравнение скорости удаления тканей, что составило 1,48 см<sup>3</sup>/мин. в основной группе и 1,08 см<sup>3</sup>/мин. в контрольной группе (p < 0,01). Также произведено сравнение кровопотери во времени и по отношению к количеству удаленной ткани в обеих группах. В группе пациентов, которые применяли дутастерид, средняя скорость кровопотери составила 1,51 мл/минуту и в контрольной группе – 1,75 мл/мин. (p < 0,01). Средняя скорость кровопотери по отношению к 1 грамму удаленной ткани составила в основной группе 1,02 мл/г и 1,63 мл/г в контрольной группе (p < 0,01). Статистически достоверные отличия были получены в количестве интраоперационной кровопотери, длительности функционирования системы орошения мочевого пузыря, продолжительности послеоперационного койкодня и количестве случаев послеоперационной тампонады мочевого пузыря. Кроме того, в группе пациентов, принимавших дутастерид перед операцией, не было отмечено случаев развития синдрома водной интоксикации организма, в послеоперационном периоде не было отмечено случаев развития тампонады мочевого пузыря и необходимости в гемотрансфузии.

Широкое использование медикаментозной терапии и, в частности альфа-адреноблокаторов, как препаратов первой линии в консервативной терапии больных с ДГП привело к увеличению доли больных с большими (более 80 кубических сантиметров) размерами предстательной железы при обращении к урологу (9). Трансуретральная резекция предстательной железы, являясь «золотым стандартом» оперативного лечения данного заболевания, имеет определенные ограничения и осложнения (1). Так

**Выраженные интеркуррентные заболевания у пациентов, прием аспирина в качестве антиагреганта после интервенционных кардиохирургических вмешательств в сочетании с большими размерами ДГП делают проблему профилактики развития геморрагических осложнений после трансуретральной резекции простаты наиболее актуальной.**

**Таблица 2. Результаты изучаемых показателей в обеих группах**

	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=33)
Время операции, минут	62	79
Количество резецированной ткани, г	92	85
Объем ирригационной жидкости, л	16,7	19,3 x
Интраоперационная кровопотеря, мл	93,6	138,5x
Количество случаев синдрома водной интоксикации	0	1
Средняя продолжительность натяжения уретрального катетера, часы	10,4	19,8
Средняя продолжительность функционирования системы орошения мочевого пузыря, часы	26	38x
Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня	4,5	5,7x
Количество случаев послеоперационной тампонады мочевого пузыря	1	4x
Количество случаев гемотрансфузии	0	1
Количество повторных вмешательств по поводу раннего послеоперационного кровотечения	0	2

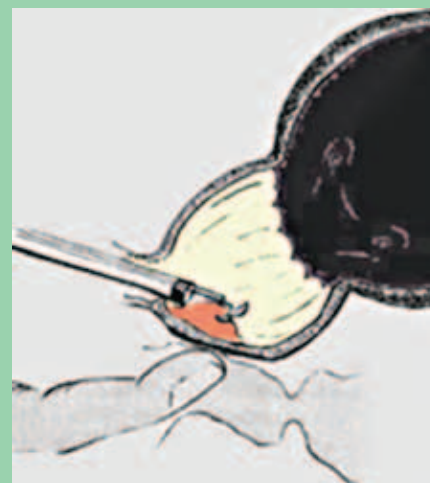
 x – достоверность различий  $p < 0.05$ 

при превышении времени резекции в 60 минут значительно повышается уровень развития таких осложнений, как синдром водной интоксикации и кровотечение (5, 8). С увеличением объема резецируемой ткани прямо пропорционально возрастает риск развития интраоперационных осложнений – кровотечения, повреждения устьев мочеточников, перфорации простаты и развития синдрома водной интоксикации организма. Накопление опыта эндоскопических операций на предстательной железе, появление новых генераторов, резектоскопов с ротационным внутренним тубусом, усовершенствование системы постоянной ирригации позволило расширить показания к трансуретральной резекции у пациентов с размерами предстательной железы более 80 см<sup>3</sup>. Однако частота геморрагических осложнений трансуретральной резекции предстательной железы у данной группы пациентов остается высокой и данное обстоятельство послужило поводом к развитию малоинвазивных оперативных вмешательств – гольмиевая лазерная энуклеация простаты, лазерная трансуретральная вапоризация и др. (6).

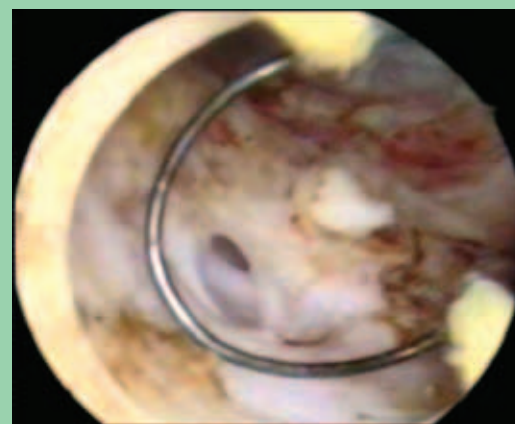
Влияние ингибитора 5 альфа-редуктазы второго типа финастерид на кровоснабжение предстательной железы отражено в нескольких публикациях (2-4, 10). Были получены данные о том, что назначение финастерид на 3 месяца перед планируемой операцией

на предстательной железе позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери (10). Внедрение в клиническую практику нового препарата ингибитора 5 альфа-редуктазы обоих типов – дутастерида позволило нам применить данный лекарственный препарат в комплексной подготовке пациентов с большими размерами доброкачественной гиперплазии предстательной железы перед планируемой трансуретральной резекцией. Основанием для подобного выбора явились данные о том, что дутастерид приводит к снижению концентрации дигидротестостерона на 93% по сравнению с финастеридом (70%) (7, 9). Учитывая более мощный эффект дутастерида, нами был выбран срок в 1 месяц до получения клинического эффекта.

Терапия дутастеридом переносилась пациентами хорошо и не было отмечено наступления побочных эффектов. Дутастерид ингибирует 5 альфа-редуктазу обоих типов, приводит практически к полному исчезновению в предстательной железе дигидротестостерона, что в свою очередь приводит к резкому снижению выработки эндотелиального фактора роста сосудов и ослаблению васкуляризации предстательной железы. Данное обстоятельство становится очевидным в начале операции, когда отчетливо видно снижение очерченности подслизистого сосудистого рисунка и практически полностью отсутствует контактное кровотечение из



**Рисунок 5. Завершающий этап операции. Выполняется трансуретральная электрорезекция паракалликулярных тканей, при необходимости выполняется ручное пособие.**



**Рисунок 6. Коагуляционный гемостаз.**

вен долей простаты при проведении инструмента в мочевой пузырь. Особенности трансуретральной резекции предстательной железы после приема дутастерида является более четкая эндоскопическая видимость, которая является профилактикой повреждения таких анатомических структур, как устье мочеточника, наружный сфинктер мочевого пузыря, а также помогает избежать перфорации мочевого пузыря и предстательной железы, является профилактикой развития синдрома водной интоксикации организма. При удалении ткани были отмечены некоторые особенности: меньшая плотность сосудов в поле зрения инструмента, при этом на фоне хорошей эндоскопической видимости лучше видны крупные артериальные стволы, требующие немедленной коагуляции; практически отсутствует диффузная кровоточивость тканей, которая затрудняет и замедляет ход операции. Подтверждением вышеуказанных данных является большая скорость удаления ткани 1,48 см<sup>3</sup>/мин. в группе больных, принимавших дутастерид, против 1,08 см<sup>3</sup>/мин. в группе больных, принимавших плацебо. Также обращает на себя внимание статистически достоверно меньшая интраоперационная кровопотеря у больных после приема дутастерида. Одним из лучших доказательств обеднения кровотока в предстательной железе является показатель соотношения объема кровопотери по отношению к массе рецизированной ткани, который составил 1,02 и 1,63 мл/см<sup>3</sup>, то есть плотность сосудов в предстательной железе после приема дутастерида снизилась на 60%. Данный

факт позволил нам расширить показания к трансуретральной резекции у больных с ДГП и улучшить качество оказываемой помощи пациентам за счет снижения в первую очередь частоты развития осложнений.

После окончания резекции тканей на фоне приема дутастерида снизилась продолжительность финишной коагуляции операционного поля и количество пациентов, которым необходимо натяжение уретрального катетера на 24 часа, уменьшились сроки послеоперационного орошения мочевого пузыря, что приводит к более быстрому удалению уретрального катетера и снижению сроков госпитализации.

В группе пациентов, принимавших дутастерид, нами не было отмечено случаев послеоперационного кровотечения, которые бы требовали проведения гемотрансфузии, только в одном случае была отмечена тампонада мочевого пузыря, которая была ликвидирована консервативными мероприятиями.

Выраженные интеркуррентные заболевания у пациентов, прием аспирина в качестве антиагреганта после интервенционных кардиохирургических вмешательств в сочетании с большими размерами ДГП делают проблему профилактики развития геморрагических осложнений после трансуретральной резекции простаты наиболее актуальной. Применение дутастерида в течение 1 месяца перед планируемой трансуретральной резекцией простаты позволяет эффективно и безопасно выполнить данную операцию у больных с большими размерами ДГП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш первый опыт применения дутастерида для профилактики геморрагических осложнений при трансуретральной резекции простаты при ДГП больших размеров показал высокую клиническую эффективность и безопасность его применения.

Нами доказано, что использование дутастерида (Аводарт, GSK, Великобритания) в дозировке 0,5 мг в течение 1 месяца перед планируемой трансуретральной резекцией предстательной железы по поводу ДГП позволяет статистически достоверно уменьшить время операции, объем кровопотери, облегчить течение послеоперационного периода за счет меньших сроков натяжения уретрального катетера и функционирования промывной системы, уменьшить сроки госпитализации.

После получения результатов данного исследования мы считаем необходимым назначать дутастерид в течение месяца перед планируемой трансуретральной резекцией предстательной железы пациентам не только с большими (более 80 см<sup>3</sup>) но и с гораздо меньшими объемами (30-80 см<sup>3</sup>) предстательной железы. Однако, для более полной оценки клинической эффективности необходимы дальнейшее накопление опыта применения дутастерида перед планируемым оперативным эндоскопическим вмешательством в урологической практике у пациентов с различными объемами предстательной железы, дальнейшее изучение отдаленных результатов и выполнение ряда рандомизированных исследований в этом направлении.



## Список литературы:

1. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А.: Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии аденомы простаты. - Триада Х. - Москва. - 1997. - 144 стр.
2. Crea G., Sanfilippo G., Anastasi G. et al. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urologia Internationalis* - 2005, - V.74(1) - p.51-3.
3. Donohue J.F., Hayne D., Karnik U. et al. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU International*. - 2005, - V.96. - p. 1319-1322.
4. Fenter T., Runken C., Black L. et al. Finasteride versus Dutasteride: a real-world economic evaluation. - *The American Journal of Managed Care*. - 2007. - V. 13(1) - S.23-28.
5. Horninger W, Unterlechner H, Strasser H. Transurethral prostatectomy: mortality and morbidity. *Prostate* 1996; 28: 195 - 200.
6. Madersbacher S., Marberger M: Is transurethral resection of the prostate still justified? - *BJU International*. - 1999, - Vol. 83. - p. 227-237.
7. Marihart S., Harik M., Djavan B. Dutasteride: a review of current data on a novel dual inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase. *Reviews in Urology*. - 2005, - V. 7(4) - p. 203-10.
8. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC. and writing committee. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243 - 7.
9. Roehrborn C. The clinical benefits of dutasteride treatment for LUTS and BPH. *Reviews in Urology*. - 2004, - V. 6(Suppl.9) - S. 22-30.
10. Sanfeldt L., Bailey D., Hahn R. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology*. - 2001, - V. 58(6) - p.972-6.