

© Е.Т.Голощапов, Г.Б.Лукичев, Н.Ю.Крюкова, 2008
УДК 616.65-007.61-08:616.1

Е.Т. Голощапов¹, Г.Б. Лукичев¹, Н.Ю. Крюкова¹

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВотоКА В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРОМ 5-АЛЬФА РЕДУКТАЗЫ (ДУТАСТЕРИД)

E.T. Goloshapov, G.B. Lukichev, N.U. Krukova

THE CHANGES IN THE BLOOD FLOW CIRCULATION IN THE PROSTATE GLAND IN THE PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA IN TREATMENT WITH INHIBITORS OF 5-ALFA REDUCTASE (DUTASTERID)

¹ Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение изменений показателей кровотока в предстательной железе у больных доброкачественной гиперплазией при лечении дутастеридом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было обследовано 29 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (средний возраст – 65,21±6,27 лет). Всем пациентам с помощью УЗИ и доплерографического исследования определяли максимальную систолическую и конечную диастолическую скорости артериального кровотока, венозную скорость, индекс резистентности и пульсационный индекс до начала лечения, а также через 1, 3 и 6 месяцев лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было зарегистрировано снижение артериальной и венозной скоростей кровотока в предстательной железе, индекса резистентности и пульсационного индекса ($p < 0,005$), максимально выраженное в первые два месяца лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение дутастерида у больных ДГПЖ в течение 1-2 месяцев вызывает статистически значимое снижение кровотока в ней, что позволяет надеяться на уменьшение кровопотери во время и после трансуретральной резекции (ТУР). Приём дутастерида может служить одним из этапов предоперационной подготовки больных ДГПЖ.

Ключевые слова: ДГПЖ, кровоток в предстательной железе, ТУР предстательной железы, интраоперационная кровопотеря.

ABSTRACT

THE AIM. To study the changes of indices of the prostate gland blood flow of the patients with the benign hyperplasia, during the treatment with Dutasterid. **PATIENTS AND METHODS.** 29 patients with benign hyperplasia of prostate gland (BHPG) (mean age 65, 21±6,27) were examined. In all patients by means of ultrasound and dopplerometry was examined the maximal systolic and final diastolic velocities of arterial blood flow, venal velocity, resistance index and pulsating index before the treatment, and also after 1, 3 and 6 month of treatment. **RESULTS.** The decrease of arterial and venous blood flow velocities in prostate gland, resistance index and pulsating index ($p < 0,005$), with its maximum in the first two month of treatment was noted. **CONCLUSION.** The use of Dutasterid in patients with BHPG during 1-2 month leads to statistically significant decrease in its blood flow, which allows to think about the decrease of blood loss during and after transurethral resection (TUR). The use of Dutasterid can serve as one of the stages of preoperative preparation of the patients with BHPG.

Key words: BHPG, prostate gland blood flow, TUR of prostate gland, intraoperative blood loss.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные современные методы консервативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы позволяют значительно уменьшить ирритативную и обструктивную симптоматику заболевания, замедлить прогрессирование роста доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), отсрочить оперативное вмешательство, но полностью не исключают его возможности.

Известно, что, несмотря на совершенствование оперативной техники, повышенная кровотоочность во время трансуретральной резекции (ТУР), а также в раннем послеоперационном периоде остаётся самым частым осложнением этой операции. Частота кровотечений колеблется от 0,7% до 10% [1,2]. В особо тяжёлых случаях неблагоприятное сочетание кровотечения и его последствий с тяжёлыми интеркуррентными заболеваниями и пожилым возрастом пациента может значительно удлинить послеоперационный период. Поиск методов уменьшения риска кровотечений при операциях на предстательной железе включает в себя не толь-

Лукичев Г.Б. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6/8, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии, e-mail: dr_lu@inbox.ru

ко совершенствование оперативных методов лечения, повышение хирургического мастерства, но и использование патогенетически оправданных консервативных методов коррекции гемостаза. Одним из перспективных направлений обсуждаемой проблемы на наш взгляд является применение препаратов, блокирующих 5-альфа-редуктазу (5-АР) [4-11,13]. Отмечено, что у пациентов, принимающих в течение 5-6 месяцев финастерид, частота и выраженность интра- и послеоперационных кровотечений значительно уменьшаются.

В недавних работах, вышедших из крупнейших урологических клиник Европы (королевский госпиталь в Лондоне [12], урологическая клиника университетского госпиталя Стокгольма [13], университет Барселоны [14] и др.[7-11]) было показано, что у пациентов, длительно принимающих финастерид, частота и выраженность интра- и послеоперационных кровотечений у больных ДГПЖ, подвергшихся ТУР, значительно уменьшаются. Считается, что под действием ингибиторов 5-АР происходит уменьшение выработки дигидротестостерона и эндотелиального фактора роста с соответствующим угнетением ангиогенеза в ткани простаты [15,16] и уменьшением плотности микроциркуляторного русла [17,18].

В последние 2 года в качестве ингибитора 5-АР широко применяется препарат нового поколения дутастерид, который действует на 5-АР первого и второго типов. Имеются публикации, подтверждающие высокую эффективность препарата для замедления прогрессирования ДГПЖ. При этом свойства препарата влиять на кровоснабжение предстательной железы изучено недостаточно.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 29 пациентов, страдающих ДГПЖ. Средний возраст больных составил $65,21 \pm 6,27$ лет. У всех больных проводили подробное общеклиническое обследование, определяли выраженность симптомов ДГПЖ по международной шкале IPSS, выполняли пальцевое исследование предстательной железы через ампулу прямой кишки, проводили уродинамические исследования, определяли уровень простатического специфического антигена в крови. В исследование включались пациенты, уровень простатаспецифического антигена (ПСА) которых был ниже 4 нг/мл. Всем исследуемым больным выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, при котором определялся объём предстательной железы, наличие и выраженность гипо- и гиперэхогенных участков в ней, определялся уровень остаточной мочи. С помощью

методики доплерографического исследования больным производили измерения максимальной систолической и конечной диастолической скоростей артериального кровотока, венозной скорости, определялся индекс резистентности и пульсационный индекс. Данные измерения выполнялись в парауретральной, медиальной и базальной частях предстательной железы справа и слева.

Полученные данные были обработаны с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Исследования выполнены в два этапа. На первом этапе исходные данные проверены на непротиворечие нормальному закону распределения на уровне значимости 0,05, что позволило на втором этапе использовать t-критерий (Стьюдента) в интересах проверки гипотез о независимости характеристик предстательной железы по этапам лечения.

Дутастерид назначали в дозе 0,5 мг в сутки ежедневно, повторные исследования показателей предстательной железы осуществлялись через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев непрерывного приёма препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При трансуретральном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) выявлено повышение эхогенности ткани предстательной железы и появления гиперэхогенных участков в ней, что, по нашему мнению, обусловлено склерозированием тканей железы. Пациенты субъективно отмечали улучшение акта мочеиспускания, что объективно проявлялось повышением максимальной скорости мочеиспускания на $2,21 \pm 0,12$ мл в секунду.

Использование методики доплерографического исследования позволяет оценить кровоток в предстательной железе. На рис.1 наглядно видно статистически достоверное снижение артериального кро-

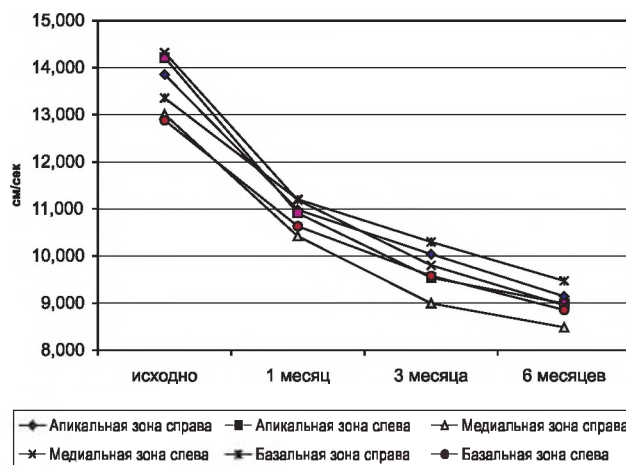


Рис. 1. Динамика максимальной систолической скорости кровотока в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

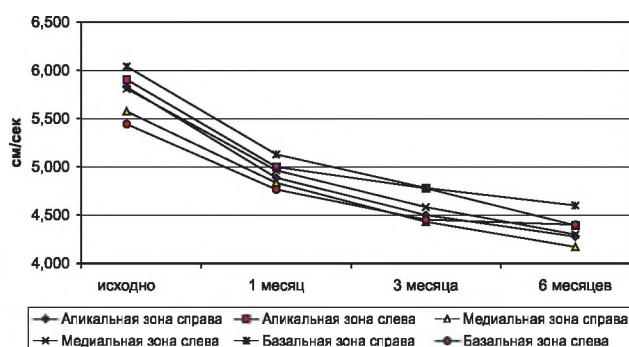


Рис. 2. Динамика конечной диастолической скорости кровотока в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

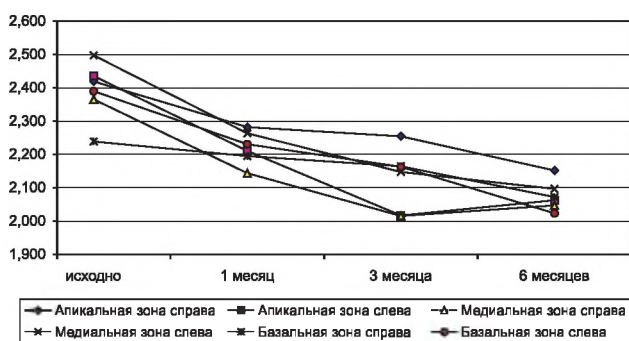


Рис. 3. Динамика пульсационного индекса в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

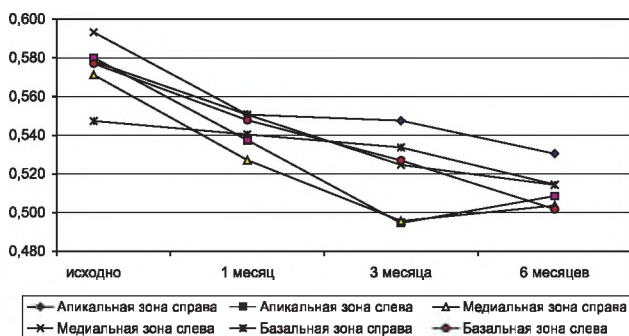


Рис. 4. Динамика индекса резистентности в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

вотока в зависимости от длительности приёма препарата ($p < 0,000001$). На рис. 2 и 3 представлены характеристики артериального кровотока в предстательной железе на фоне приёма дутастерида.

Из рис. 1,2,3 следует, что во всех исследуемых зонах предстательной железы на фоне приёма дутастерида отмечается снижение скоростных показателей артериального кровотока, как в систолическую, так и в диастолическую фазу, а также пульсационного индекса ($p < 0,0005$).

Рис. 4 подтверждает предыдущие данные о снижении скоростных показателей артериального и венозного кровотока. Снижение резистентности, по-видимому, объясняется уменьшением площади капиллярной сети вследствие склерозирования ткани предстательной железы.

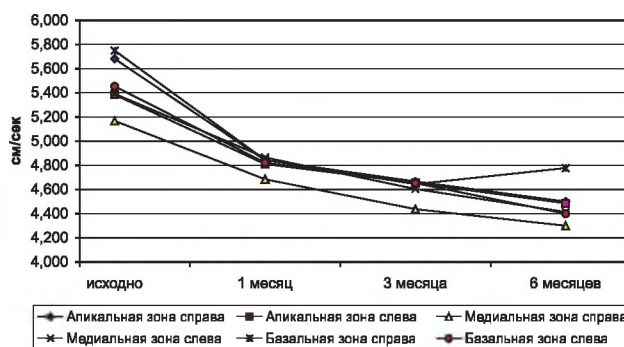


Рис. 5. Динамика венозной скорости кровотока в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

На рис. 5 представлена динамика снижения скорости венозного кровотока в предстательной железе спустя 1, 3 и 6 месяцев после начала постоянного приёма дутастерида. Следует отметить статистически достоверное значение уменьшения снижения скорости венозного кровотока ($p < 0,008$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Используемый нами препарат дутастерид является ингибитором 5-альфа-редуктазы 1 и 2 типов последнего поколения. Доказано его положительное влияние на показатели уродинамики, уменьшение частоты случаев острой задержки мочи. Малоизученным аспектом является применение препарата для профилактики интра- и послеоперационных кровотечений. Из вышепредставленных данных видно, что спустя месяц после начала приёма препарата выявляется изменение доплерографических показателей, свидетельствующее о статистически достоверном снижении скоростных показателей кровотока в предстательной железе. Анализ показателей кровотока свидетельствует об уменьшении площади капиллярной сети, что обусловлено склерозированием ткани железы и угнетением ангиогенеза. Последнее обстоятельство большинство исследователей связывают с угнетением активности эндотелиального фактора роста под воздействием ингибиторов 5-АР. Определённый интерес представляет сопоставление изучаемых параметров спустя 3 месяца после начала приёма препарата и 6 месяцев. Характерно, что достоверной разницы между сравниваемыми показателями не получено. В этой связи выдвигается предложение уменьшить сроки приёма дутастерида для профилактики кровотечений во время ТУР предстательной железы у больных ДГПЖ до 1–2 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дутастерида у больных с ДГПЖ в течение 1–2 месяцев вызывает статистически

значимое снижение кровотока в ней, что является признаками, позволяющими надеяться на уменьшение интраоперационной кровопотери. Приём дутастерида в течение 1–2 месяцев может служить одним из этапов предоперационной подготовки, направленным на профилактику интра- и послеоперационных осложнений при ТУР предстательной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бадалянц ИЮ. Особенности изменения системы гемостаза у больных пожилого и старческого возраста на фоне лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, Самарский гос. Мед. ин-т, Самара, 2000; 24
2. Голощапов ЕТ. Состояние гемокоагуляции у больных аденомой предстательной железы и особенности гемостаза при аденомэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40, Киев, 1978; 16
3. Лопаткин НА. Осложнённая аденомэктомия и ТУР предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 210-214
4. Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2005; 74(1): 51-53
5. Hagerty JA, Ginsberg PC et al. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology* 2000; 55(5): 684-689
6. Новиков ИФ, Александров ВП, Артёмов ВВ. *Эндоскопические методы лечения урологических больных*. СПб., 2002
7. Feneley MR, Span PN, Schalken JA et al. A prospective randomized trial evaluating tissue effects of finasteride therapy in benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2(5/6): 277-281
8. Ozdal OL, Ozden C, Benli K et al. Effect of short-term finasteride therapy on peroperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2005; 8: 215-218
9. Lund L, Möller Ernst-Jensen K, Tørring N, Erik Nielsen J. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(2): 160-162
10. Donohue JF, Barber NJ. How do we investigate haematuria and what role has finasteride? *BJU Int* 2004; 93(1): 3-4
11. Kashif KM, Foley SJ, Basketter V, Holmes SA. Haematuria associated with BPH-Natural history and a new treatment option. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1(3): 154-156
12. Bell CR, Cox DJ et al. Thromboelastographic evaluation of coagulation in transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1996; 78(5): 737-741
13. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001; 58(6): 972-976
14. Palou Redorta J, Gausa Gascon L, Salvador Bayarre J et al. Efficacy of finasteride in the treatment of hematuria associated with benign prostatic hypertrophy. *Arch Esp Urol* 2002; 55(8): 895-899
15. Kamalov AA, Riaboi AV, Ignashin NS et al. Use of proscar in preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia before transureteral resection. *Urologiia* 2002; (5): 16-18
16. Liu XD, Li H, Bu H et al. Effects of finasteride on capillary in the ventral prostate of rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35(2): 226-228
17. Donohue JF, Hayne D, Karnik U et al. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU Int* 2005; 96(9): 1319-1322
18. Kaya C, Ozyurek M, Turkeri LN. Comparison of microvessel densities in rat prostate tissues treated with finasteride, bicalutamide and surgical castration: a preliminary study. *Int J Urol* 2005; 12(2): 194-198

Поступила в редакцию 19.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.