

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Волков¹, М. И. Петричко²

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «Российские железные дороги» (г. Ростов-на-Дону)

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А.Семашко ОАО «Российские железные дороги» (г. Москва)

У 270-ти больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) проводилась консервативная терапия (КТ) — дутастерид 0,5 мг + тамсулозин 0,4 мг, 75-ти из них КТ была отменена в связи с клинической ремиссией. Вычисляли лабораторный маркер эффективности терапии (ЛМЭТ), являющийся соотношением общего ПСА и общего тестостерона до и после КТ. Установлено, что критерии отмены КТ следующие: IPSS $\leq$ 8 баллов, QOL $\leq$ 2 баллам; уменьшение объема простаты на 20 % и более; Qmax > 12 мл/с; объем остаточной мочи < 10 см³; ЛМЭТ $\geq$ 3. В этом случае прекращали КТ ДГПЖ с возможностью ее возобновления — интермиттирующая терапия. При снижении ЛМЭТ меньше 3-х указанную КТ возобновляют. Метод позволяет выбрать оптимальную продолжительность КТ для каждого пациента.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, ПСА, дутастерид, интермиттирующая терапия.

Волков Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД», рабочий телефон: 8 (863) 29-17-172, e-mail: Volkov73a@bk.ru

Петричко Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, руководитель урологических отделений НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД», г. Москва, контактный телефон: 8 (499) 187-08-17

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — прогрессирующее состояние, характеризующееся увеличением простаты (ПЖ), сопровождающееся

симптомами нижних мочевых путей (СНМП) [9]. Прогрессирование ДГПЖ проявляется в усилении расстройств мочеиспускания, ухудшении качества жизни, возрастании риска острой задержки мочи (ОЗМ) и необходимости хирургического вмешательства [1].

Показаний к проведению хирургических вмешательств при ДГПЖ становится все меньше, и в последние годы прослеживается тенденция к снижению удельного веса выполняемых операций по этому поводу. Причинами этого является разработка и внедрение в практику новых патогенетически обоснованных схем консервативной терапии (КТ) ДГПЖ, неудовлетворенность клиницистов отдаленными результатами хирургического лечения, удорожание себестоимости операции и интрагоспитальных затрат на больного [10].

КТ, согласно рекомендациям EAU, включает в себя применение препаратов из групп ингибиторов 5 α -редуктазы и α -адреноблокаторов. В последние десятилетия КТ стала настолько эффективной, что у большинства больных вопрос об оперативном лечении откладывается на неопределенное время [7]. Таким образом, актуальным является поиск дальнейших путей усовершенствования КТ ДГПЖ, как альтернативы хирургическому лечению.

Интермиттирующая (прерывистая) терапия (ИТ) — метод лечения, основанный на прерывистом курсовом назначении препаратов. Метод применяется при проведении патогенетического лечения различных хронических заболеваний. Возможность отмены или ИТ α_1 -адреноблокаторами известна в зарубежной и отечественной литературе [2]. ИТ ингибиторами 5 α -редуктазы изучена мало, публикации о возможности проведения контролируемой ИТ при ДГПЖ отсутствуют.

Целями настоящего исследования явились оптимизация сроков КТ и повышение ее эффективности у пациентов с ДГПЖ с последующим определением показаний к продолжению или прекращению фармакотерапии — проведение ИТ.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 357 больных ДГПЖ, из которых 270-ти пациентам проводилась КТ в период с 2007 по 2013 год. Для КТ ДГПЖ отбирались пациенты, не имеющие абсолютных показаний к операции. Из общего количества больных, которым проводилась КТ, 75-ти пациентам она отменена в сроки 6–24 месяца. В данную группу вошли больные с купированными явлениями простатита (исключен повышенный уровень ПСА, связанный с воспалительным процессом) и не получающие тестостеронзаместительную терапию (исключено повышение тестостерона, связанное с его экзогенным воздействием).

Больным согласно показаниям назначался дутастерид 0,5 мг + тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки. До начала КТ больные обследовались в стандартном объеме — заполнение опросника IPSS-QoL, выполнение урофлоуметрии (УФМ), определение остаточной мочи (V_{res}) ультразвуковым методом, определение объема ПЖ методом ТРУЗИ, определение общего ПСА крови. Дополнительно оценивался общий тестостерон (Тобщ.). Полученные данные фиксировались и оценивались каждые 3 месяца. На фоне проводимой КТ вычисляли лабораторный маркер эффективности терапии (ЛМЭТ):

$$\text{ЛМЭТ} = \frac{\text{ПСА}_1 / T_1}{\text{ПСА}_2 / T_2},$$

где PSA_1 — показатель общего ПСА до лечения, PSA_2 — показатель общего ПСА после лечения, T_1 — показатель Тобщ. до лечения, T_2 — показатель Тобщ. после лечения.

Все полученные данные были статистически обработаны с расчетом описательных статистических параметров: средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (σ). Для установления доказательности различий (p) между данными использовали Т-тест для парных выборок.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования нами обобщены и представлены в таблице.

Показатели комбинированного консервативного лечения больных с ДГПЖ в динамике

Показатели	Начальные	На момент отмены КТ	p
IPSS (баллы)	$12,2 \pm 1,4$	$7,1 \pm 1,0$	0,0001
QoL (баллы)	$4,3 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3$	0,0001
PSA общ. (нг/мл)	$2,96 \pm 0,56$	$1,35 \pm 0,26$	0,001
T общ. (нмоль/л)	$16,4 \pm 1,3$	$22,2 \pm 1,3$	0,003
Q max (мл/с)	$9,9 \pm 1,5$	$18,8 \pm 1,9$	0,001
V res (мл)	$50,3 \pm 6,3$	$7,3 \pm 2,7$	0,0001
V pr. (см ³)	$60,1 \pm 5,1$	$49,5 \pm 4,3$	0,0006

Примечание: p — показатель достоверности различий

Как показало исследование, у данной группы пациентов на фоне проводимой КТ к моменту ее отмены показатели IPSS уменьшились до легкой симптоматики. QoL достигло удовлетворительного значения. Qmax увеличилось практически в 2 раза, Vres достиг клинически незначимых значений. Объем ПЖ в среднем уменьшился на 20 %.

Установлено, что при достижении пациентами клинической ремиссии ДГПЖ уровень общего ПСА крови снизился в среднем на 54 %, уровень Тобщ. вырос на 26 %. Вычисленное значение ЛМЭТ у всех пациентов на момент клинической ремиссии ДГПЖ было равно или больше 3-х.

В последнее время в теории патогенеза ДГПЖ произошли значительные изменения. Выявлена роль гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в контроле роста, развития и функции ПЖ. В патогенезе ДГПЖ ключевой является роль фермента 5 α -редуктазы (5 α -р) и дигидротестостерона (ДГТ) [1]. Нарушение ферментативного баланса способствует развитию ДГПЖ, которая проявляется в виде разрастания гиперплазированной ткани ПЖ (механический фактор); повышением активности и тонуса α_1 -адренорецепторов ПЖ, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры (динамический компонент); нарушением метаболических процессов в ткани ПЖ, ведущим к расстройству кровообращения в этих органах и асептическому воспалению [8]. Установлено, что хорошим предиктором прогрессирования ДГПЖ является ПСА [3].

ДГТ — андроген, вырабатываемый из тестостерона под действием изоферментов 5 α -редуктаз 1-го и 2-го типов, является ключевым компонентом для инициации и поддержания аномального роста ткани ПЖ, формирования ДГПЖ. Необходимо отметить, что ДГТ, как и ПСА, является основным фактором, экзокринно секретируемым

эпителиальными клетками ПЖ [6]. Ингибиторы 5 α -редуктазы снижают концентрацию ПСА в крови, и количественный показатель этого снижения зависит от длительности терапии, он может достигать 50 % через 1 год после начала терапии ингибиторами 5 α -редуктазы.[9].

Дутастерид является двойным ингибитором, действующим на 5 α -редуктазу 1-го и 2-го типов. Это приводит к более длительному подавлению образования ДГТ в клетках ПЖ [4]. Основная причина улучшения гормонального фона (повышение уровня тестостерона) объясняется блокадой 5 α -редуктаз 1-го и 2-го типа дутастеридом, а также снижением метаболизма тестостерона в ДГТ, что также может служить показателем эффективности КТ. Дутастерид, воздействуя на гиперплазированную ткань ПЖ, опосредованно, через подавление активности изоферментов 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типа, вызывает атрофические изменения железистых и стромальных компонентов тканей ПЖ. Атрофия ткани приводит к уменьшению объёма ПЖ и непосредственно самой гиперплазии, опосредованно улучшая мочеиспускание, что обеспечивает ремиссию заболевания, позволяющую отменить КТ.

Таким образом, снижение ПСА с одной стороны и повышение уровня Тобщ. с другой свидетельствует об эффективности действия дутастерида — подавлении центров пролиферации в ПЖ. Это легло в основу наших исследований с целью получения объективных показателей отмены КТ. Наши исследования показали, что значение ЛМЭТ может служить обоснованием отмены КТ и перевода больных в дальнейшем на ИТ.

Таким образом, критерии к переводу больных на ИТ следующие: IPSS $\leq$ 8 баллов, QOL $\leq$ 2 баллов, уменьшение объёма ПЖ на 20 % и более, Qmax $>$ 12 мл/с; объем остаточной мочи $<$ 10 см³, значение ЛМЭТ $\geq$ 3. Совокупность этих критериев позволяет прекратить КТ ДГПЖ с возможностью ее последующего возобновления. Больного продолжают наблюдать с кратностью обследования 1 раз в 3–6 месяцев, при снижении показателя ЛМЭТ меньше 3-х указанную КТ возобновляют в обычных дозировках.

Работоспособность предлагаемого способа подтверждается следующим клиническим примером.

Пациент Н., 50 лет, жаловался на частое, затрудненное мочеиспускание. Болен около 1,5 лет. Год назад больному выполнялась полифокальная биопсия ПЖ — гистологически выявлена железисто-стромальная гиперплазия с очагами ПИН низкой степени. Терапию не получал. При обследовании: IPSS — 11 баллов, QoL — 5 баллов. Qmax — 18,8 мл/с, объем ПЖ при ТРУЗИ — 56,7 см³, Vres — 35 мл. Уровень ПСА — 2,15 нг/мл, Тобщ. — 9,7 нмоль/мл. Больному назначена КТ в режиме дутастерид 0,5 мг и тамсулозин 0,4 г в сутки. Через 3 месяца: ПСА составил 1,3 нг/мл, Тобщ. — 10,4 нмоль/мл, ЛМЭТ = 1,3, что, по нашим данным, свидетельствовало о необходимости продолжить КТ. К 6-му визиту (15 месяцев после начала КТ) пациент жалоб не предъявляет. При обследовании: IPSS — 3 балла, QoL — 1 балл. Qmax возросла на 25 % и составила 25,1 мл/с. Объем ПЖ уменьшился на 23 % — 43,9 см³. Vres — 0 мл. ПСА — 1,0 нг/мл, Тобщ. — 15,7 нмоль/мл. ЛМЭТ = 3,7, что говорило о возможности перевести пациента на ИТ. Пациенту была отменена КТ, динамическое наблюдение. При 9-м визите (24 месяца наблюдения), пациент жалоб не предъявляет. IPSS — 4 балла, QoL — 1 балл. Qmax — 23,4 мл/с. Объем ПЖ при ТРУЗИ составил 66,4 см³. Vres — 10 мл. ПСА — 1,3 нг/мл, Тобщ. — 17,1 нмоль/мл. ЛМЭТ — 2,9. Учитывая снижение ЛМЭТ, пациенту повторно возобновлена КТ (перевод в ИТ) — назначен дутастерид 0,5 мг один раз в сутки. Пациент продолжает терапию.

Заключение. Таким образом, заявленный способ ИТ у пациентов с ДГПЖ позволяет выбрать оптимальную продолжительность лечения для каждого пациента, что значительно повышает качество лечения, снизить сроки и стоимость терапии, уменьшить медикаментозную нагрузку на организм больного. Данный способ позволяет во время проведения КТ ДГПЖ определить объективные показания к отмене и возобновлению медикаментозного лечения ДГПЖ, что значительно повышает качество лечения, в то время как пролонгация фармакотерапии ведет к удорожанию и неоправданному затягиванию лечения, увеличению медикаментозной нагрузки на организм больного.

Список литературы

1. Лоран О. Б. Практическая урология: что нового в лечении ДГПЖ — взгляд эксперта / О. Б. Лоран, И. В. Лукьянов // Рус. мед. журн. — 2008. — № 29. — С. 1988–1991.
2. Сетегис при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Интермиттирующий режим дозирования / Т. С. Перепанова, В. А. Максимов, Е. Н. Давыдова, П. Л. Хазан // Рус. мед. журн. — 2004. — № 24. — С. 1458–1462.
3. Consensus statement : the role of prostate-specific antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia / G Bartsch, J. M. Fitzpatrick, J. A. Schalken [et al.] // BJU Int. — 2004. — N 93(Suppl. 1). — P. 27–29.
4. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor / R. V. Clark, D. J. Hermann, G. R. Cunningham [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — N 89. — P. 2179–2184.
5. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels : Results from the prostate cancer prevention trial / R. D. Etzioni, N. Howlader, P. A. Shaw[et al.] // J. Urol. — 2005. — N 174 (3). — P. 877–881.
6. DHT concentrations in human prostate cancer tissue / J. Geller, J. Albert, D. Loza [et al.] // Clin. Endocrinol Metab. — 1978. — N 46. — P. 440–444.
7. Höfner K. Rübber Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia / K. Höfner, U.-W. Tunn, O. H. Reich // Deutsch Arzteblatt. — 2007. — N 104 (36). — P. 2424–2429.
8. Jie Tang. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia / Jie Tang, Jing Chun Yang // Indian J. Urol. — 2009. — N 25 (3). — P. 312–317.
9. Roehrborn C. G. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) / C. G Roehrborn // Med. Clin. North. Am. — 2011, Jan. — N 95 (1). — P. 87–100
10. Untergasser G. Benign prostatic hyperplasia : age-related tissue-remodeling / G. Untergasser, S. Madersbacher, P. Berger // Exp. Gerontol. — 2005. — N 40. P. 121–128.

INTERMITTENT CONSERVATIVE THERAPY AT PATIENTS WITH NONMALIGNANT PROSTATE HYPERPLASIA

A. A. Volkov¹, M. I. Petrichko²

¹*NHE «Road clinical hospital on st. Rostov-Glavny PLC The Russian Railways (RZhD) (Rostov-on-Don c.)*

²*NHE «Central clinical hospital № 2 n.a. N. A. Semashko PLC The Russian Railways (RZhD)» (Moscow c.)*

Conservative therapy (CT) — Dutasteride 0,5 mg + Tamsulosin 0,4 mg was carried out at 270 patients with nonmalignant prostate hyperplasia (NMPH), CT was cancelled at 75 of them in connection with clinical remission. Laboratory marker of efficiency of therapy (LMET) being a ratio of the general PSA and general Testosteron-Depotum before and after CT was calculated. It is established that criteria of cancellation of CT are the following: IPSS ≤ 8 points, QOL ≤ 2 points; decrease of volume of prostate on 20 % and more; $Q_{\max} > 12$ ml/s; volume of residual urine < 10 cm³; LMET ≥ 3 . CT of NMPH was stopped in this case with possibility of its renewal — intermittent therapy. Specified CT is renewed at LMET depression less than 3. The method allows choosing the optimum duration of CT for each patient.

Keywords: nonmalignant prostate hyperplasia, PSA, Dutasteride, intermittent therapy.

About authors:

Volkov Andrey Aleksandrovich — candidate of medical sciences, urologist of urological center at NHE «Road clinical hospital on st. Rostov-Glavny, PLC The Russian Railways (RZhD)», office phone: 8 (863) 29-17-172, e-mail: Volkov73a@bk.ru

Petrichko Mikhail Ivanovich — doctor of medical sciences, professor, honored doctor of the Russian Federation, principal of urology departments at NHE «Central clinical hospital № 2 n.a. N. A. Semashko, PLC The Russian Railways (RZhD)», contact phone: 8 (499) 187-08-17

List of the Literature:

1. Laurent O. B. Practical urology: new matters in NMPH treatment — a view of the expert / O. B. Laurent, I. V. Lukyanov // Russian medical journ. — 2008. — № 29. — P.
2. Setegis at treatment of nonmalignant prostate hyperplasia. Intermittent regimen of dosage / T. S. Perepanov, V. A. Maksimov, E. N. Davidov, P. L. Hazan // Russian medical journ. — 2004. — № 24. — P. 1458-1462.
3. Consensus statement : the role of prostate-specific antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia / G Bartsch, J. M. Fitzpatrick, J. A. Schalken [et al.] // BJU Int. — 2004. — N 93(Suppl. 1). — P. 27–29.

4. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor / R. V. Clark, D. J. Hermann, G. R. Cunningham [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — N 89. — P. 2179–2184.
5. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels : Results from the prostate cancer prevention trial / R. D. Etzioni, N. Howlader, P. A. Shaw[et al.] // J. Urol. — 2005. — N 174 (3). — P. 877–881.
6. DHT concentrations in human prostate cancer tissue / J. Geller, J. Albert, D. Loza [et al.] // Clin. Endocrinol Metab. — 1978. — N 46. — P. 440–444.
7. Höfner K. Rübber Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia / K. Höfner, U.-W. Tunn, O. H. Reich // Deutsch Arzteblatt. — 2007. — N 104 (36). — P. 2424–2429.
8. Jie Tang. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia / Jie Tang, Jing Chun Yang // Indian J. Urol. — 2009. — N 25 (3). — P. 312–317.
9. Roehrborn C. G. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) / C. G Roehrborn // Med. Clin. North. Am. — 2011, Jan. — N 95 (1). — P. 87–100
10. Untergasser G. Benign prostatic hyperplasia : age-related tissue-remodeling / G. Untergasser, S. Madersbacher, P. Berger // Exp. Gerontol. — 2005. — N 40. P. 121–128.