

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРЕПАРАТАМИ С АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, М.В. Солдатенко

НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии,
Саратовский медицинский университет

Большинство пациентов с аденомой предстательной железы нуждаются в коррекции системы гемостаза. В исследовании отбирали больных с суммарным баллом по IPSS от 8 до 20, то есть проявления АПЖ у них могут быть отнесены к легкой и средней степеням. Основным критерием оценки эффективности фармакотерапии явились эффекты от лечения по отношению к шкале симптомов IPSS, индексу качества жизни QOL, урофлуометрическим показателям, максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) и количеству остаточной мочи. Контроль проводился до лечения, а также через три и шесть месяцев от начала приема препаратов. При проведении сравнительного анализа дезагрегантного действия препаратов различных фармакологических групп (аспирина, дипиридомола и тиклида) на фоне стандартной терапии пермиксоном в дозе 160 мг обнаружено, что наиболее эффективным средством для профилактики тромботических осложнений у больных АПЖ IPSS 9–18 является тиклид в дозе 250 мг дважды в сутки.

CLINICAL-PHARMACOLOGICAL VALUE OF TREATMENT EFFICIENCY OF BHP-PATIENTS BY ANTITHROMBOTIC THERAPY

P.V. Glybochko, A.A. Svistunov, M.V. Soldatenko

Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology,
Saratov State Medical University

Patients with BHP need in pharmacological treatment of thrombosis the most often in the first 3 cases because has dysfunctions of platelets and coagulation. According to results of analysis of efficiency antithrombotic therapy in BHP-patients confirmed clinical and biochemical influence antithrombotic therapy by "Ticlid" 250 mg twice on the day in comparison with "Aspirin" 100 mg and "Dipiridamol" 25 mg on the basic therapy of the BHP by "Permixon" 160 mg. The received results have had statistically meant differences. Manifestation of BHP and value QOL and others urodynamic complications most often appear on the basic specific monotherapy of BHP and lost after antithrombotic therapy for 1–3 months. The important complications of antithrombotic therapy of BHP-patients did not observe.

В настоящее время лечение АПЖ характеризуется быстрым развитием новых фармакологических воздействий и подходов, что вызывает необходимость в четком обосновании выбора медикаментозной терапии больных АПЖ.

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа эффективности применения препаратов с антитромбоцитарной активностью для лечения больных с аденомой предстательной железы.

Материалы и методы исследования

При подборе больных для проведения скринингового фармакотерапевтического поиска мы пользовались результатами Международной системы суммарной оценки заболеваний простаты в баллах (IPSS), одобренной ВОЗ (1993).

В исследовании отбирали больных с суммарным баллом по IPSS от 8 до 20, то есть проявления АПЖ у которых могут быть отнесены к легкой и средней степеням. У больных отмечали: 1) учащенное прерывистое мочеиспускание; 2) отсутствие императивных позывов на мочеиспускание; 3) ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания.

По этим проявлениям, с известной долей вероятности, мы считали, что декомпенсации мочевого пузыря еще нет, субъективные расстройства еще вполне

терпимы и отношение самого больного к такому комплексу проявлений болезни как к возможно пожизненному "плохое". Индекс оценки качества жизни (QOL) равен 3. По существующей классификации болезнь может быть отнесена к первой-второй стадиям.

Результаты исследования и их обсуждение

Основным критерием оценки фармакотерапии явились эффекты от лечения по отношению к шкале симптомов IPSS, индекс качества жизни QOL, урофлуометрические показатели (максимальной скорости потока мочи – Q_{max} , минимальной скорости потока мочи – Q_{min}); количество остаточной мочи и контроль проводились до лечения, через три и шесть месяцев от начала приема препаратов. В процессе лечения серьезных нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены препаратов выявлено не было. У некоторых больных (0,5%) отмечались боль в эпигастрии, тошнота.

При монотерапии пермиксоном в дозе 160 мг/сут 2 раза в день, через три месяца после лечения суммарный балл по IPSS отмечался в пределах 0–7 баллов у 30% больных, а средняя степень дизурических расстройств сохранялась у 15% больных.

Через три месяца лечения пермиксоном значительно улучшились уродинамические показатели. У 30% больных минимальная скорость потока мочи

составила более 11 мл/сек. Лишь у 5% больных она осталась в пределах > 5 мл/с (рис. 1, 2).

Уровень половых гормонов и их активных метаболитов, а также соотношение эстрогенов к общему тестостерону (Е/Т) определяют не только процесс аденомы простаты, но и морфологические особенности роста железы. Наиболее значимым в этом плане является баланс Е/Т [3].

При оценке эффективности монотерапии пермиксоном отмечались следующие изменения в уровне половых гормонов в плазме крови больных АПЖ (табл. 1).

В результате проведенных исследований выявлено, что прием пермиксона в течение 3 месяцев в дозе 160 мг 2 раза в сутки достоверно снижал уровень тестостерона, дигидротестостерона и 17-бета-эстрадиола, не оказывая достоверно значимого влияния на уровень андростендиона, эстрогена и эстриола (табл. 1).

Таким образом, пермиксон оказывает выраженное антиандрогенное действие (снижает уровень ДГТ), не оказывая достоверно значимого влияния на уровень эстрогенов. Учитывая выявленные изменения в реологических свойствах крови у больных АПЖ, нами изучено влияние терапии пермиксоном на реологические свойства крови и агрегационную активность тромбоцитов.

При изучении изменений агрегационной активности тромбоцитов больных АПЖ IPSS 9–18 на фоне лечения пермиксоном обнаружено, что при динамическом наблюдении через 3 месяца и 6 месяцев после проводимой терапии достоверно значимого воздействия на исследуемые параметры агрегационной активности тромбоцитов не выявлено. Колебания показателей среднего размера агрегатов, максимальной скорости увеличения агрегатов, амплитуды агрегации и максимальной скорости агрегации тромбоцитов было незначительным.

Таким образом, результаты проведенных исследований по выбору эффективного медикаментозного лечения больных АПЖ IPSS 9–18 подтвердили, что монотерапия ингибитором 5- α -редуктазы в качестве базового лечения в течение 3 месяцев приводит к значительному улучшению как дизурических расстройств, улучшению качества жизни больного, так и гормонального дисбаланса половых гормонов.

Проведенная нами оценка гемостазиологического статуса больных АПЖ показала, что наиболее существенные изменения в системе гемостаза касаются сосудисто-тромбоцитарного звена.

Согласно современным представлениям, процесс межтромбоцитарного взаимодействия, в том числе их агрегация, опосредуются гликопротеиновыми рецепторами, располагающимися на наружной поверхности мембраны кровяных пластинок [1].

Показано, что фибриноген создает мостики между интегриновыми гликопротеиновыми рецепторами ГП II в-IIIa тромбоцитов, обуславливая их агрегацию. Тиклид взаимодействует с ГП II в-IIIa тромбоцитов и блокирует их агрегацию, то есть проявляет антиагрегантные свойства.

В связи с вышеизложенным следующим этапом наших исследований явилось проведение сравнительного анализа эффективности дезагрегантов различных фармакологических групп и механизмов действия (аспирин, тиклид, дипиридамола) у больных АПЖ на

фоне приема пермиксона. Аспирин назначался в дозе до 100 мг дважды в сутки, тиклид – 250 мг дважды в сутки, дипиридамола – 25 мг дважды в сутки.

Больные АПЖ, находившиеся под наблюдением, были разделены на три подгруппы.

Исследование фармакологической эффективности дезагрегантов (аспирина, тиклида, дипиридамола) соответствовало дизайну простого рандомизированного исследования в параллельных группах. Каждая их подгрупп получала препарат в течение трех месяцев; при осуществлении гемостазиологического контроля изменений показателей агрегационной способности тромбоцитов и клинической эффективности через 1 и 3 месяца.

В таблице 2 представлены показатели АДФ-индуцированной (1 мкМ) агрегации тромбоцитов больных на фоне приема аспирина в дозе 100 мг дважды в сутки. Нами выявлено, что на фоне приема аспирина больными АПЖ достоверно по сравнению с пациентами, не принимавшими ацетилсалициловую кислоту, снижается максимальная скорость агрегации тромбоцитов до $22,1 \pm 0,4$ у. е. ($p < 0,05$), что сохраняется и через 3 месяца.

При проведении контроля через 1 месяц обнаруживали достоверно значимое снижение максимальной амплитуды агрегации до $32,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$), а также максимальной скорости агрегации тромбоцитов до $32,5 \pm 0,2$ у. е. ($p < 0,05$). Кинетические показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов изменялись незначительно (табл. 2).

При изучении динамики основных показателей коагуляционного гемостаза на фоне приема аспирина выявили, что при приеме в течение 1 месяца статистически достоверно по сравнению с больными, не получавшими ацетилсалициловую кислоту, изменяется толерантность плазмы к гепарину до $756,07 \pm 15$ с ($p < 0,05$), тромбопластическая активность крови – до $65,0 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$), а также уровень фибриногена – до $5,1 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$).

Вторая подгруппа больных получала тиклид в дозе 250 мг два раза в сутки. При динамическом исследовании сосудисто-тромбоцитарного коагуляционного и звеньев системы гемостаза было выявлено, что при приеме тиклида в течение 1 месяца отмечается достоверно значимое снижение максимальной скорости увеличения агрегатов до $21,3 \pm 1,5$ у. е. ($p < 0,05$), максимальной скорости агрегации – до $22,2 \pm 0,7$ у. е. ($p < 0,05$) и среднего размера агрегатов – до $10,8 \pm 1,1$ у. е. ($p < 0,05$; табл. 3).

В первый месяц на фоне приема тиклида нами обнаружены следующие изменения показателей агрегатограммы: незначительно увеличилась максимальная скорость увеличения агрегатов – до $22,7 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,05$); более выражено увеличились максимальная скорость агрегации – до $32,2 \pm 0,4$ у. е. ($p < 0,05$) и латентный период – до $2,1 \pm 0,2$ с ($p < 0,05$), а также максимальная амплитуда агрегации – до $47,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), что, однако, было недостоверно ($p > 0,05$). При этом средний размер агрегатов уменьшился до $10,6 \pm 0,5$ у. е. ($p < 0,05$).

Пациенты из третьей подгруппы принимали дипиридамола по 25 мг два раза в сутки также в течение 3 месяцев. Нами установлено, что на фоне лечения дипиридамолом отмечалось умеренно выраженное уменьшение временных и кинетических параметров агрегатограммы, которое, однако, не было достоверно значимым.

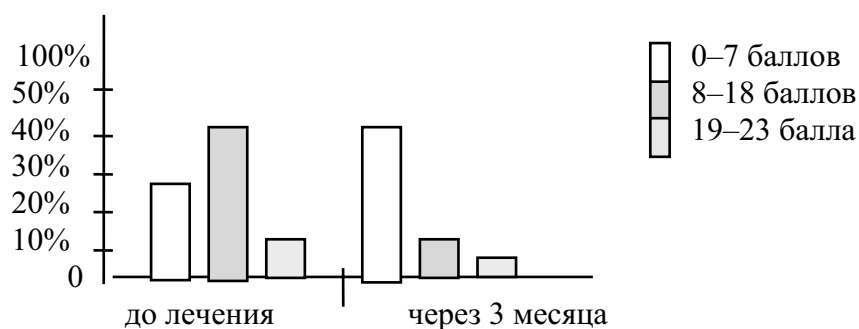


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от степени дизурических расстройств (суммарный балл IPSS)

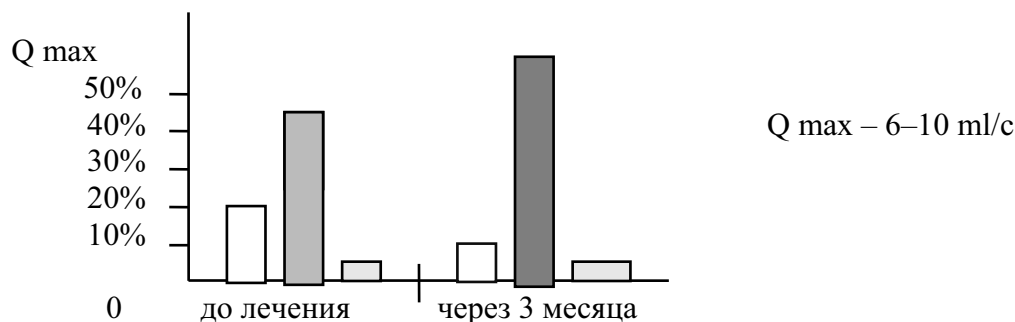


Рис. 2. Соотношение больных с различной максимальной и минимальной скоростью потока мочи через три месяца лечения пермиксоном

Таблица 1

Гормональный профиль половых гормонов до и после лечения больных АПЖ пермиксоном ($M \pm m$)

	До лечения, n = 35	3 мес. после лечения, n = 35	6 мес. после лечения, n = 35
Тестостерон, нг/мл	$4,3 \pm 0,03$	$3,6 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$3,8 \pm 0,01$ $p > 0,05$
Дигидротестостерон, нг/мл	$250 \pm 15,0$	$200 \pm 10,0$ $p < 0,05$	$190 \pm 10,0$ $p < 0,05$
Андростендион, нг/мл	$1,8 \pm 0,03$	$1,6 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$1,8 \pm 0,02$ $p > 0,05$
Эстрон, пг/мл	$35 \pm 0,2$	$32,1 \pm 0,1$ $p > 0,05$	$34,5 \pm 0,3$ $p > 0,05$
17 -β-эстрадиол, пг/мл	$50 \pm 0,5$	$50 \pm 0,4$ $p > 0,05$	$42,0 \pm 0,3$ $p > 0,05$
Эстриол, пг/мл	$35 \pm 0,04$	$36 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$34 \pm 0,1$ $p > 0,05$

Таблица 2

Показатели АДФ-индуцированной (1 мкМ) агрегации тромбоцитов больных АПЖ на фоне приема аспирина ($M \pm m$)

Показатель агрегатограммы	Контроль через 1 месяц		Контроль через 3 месяца	
	до лечения	после 1 месяца терапии	до лечения	после 3 месяцев терапии
Средний размер агрегатов (у. е.)	$12,4 \pm 1,3$	$12,7 \pm 1,2$ $p_1 > 0,05$	$12,0 \pm 0,6$ $p_2 > 0,05$	$11,9 \pm 0,4$ $p_2 > 0,05$
Максимальная скорость образования агрегатов (у. е.)	$24,9 \pm 1,3$	$24,2 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$	$23,1 \pm 0,3$ $p_2 > 0,05$	$23,2 \pm 0,4$ $p_2 > 0,05$
Максимальная амплитуда агрегации (%)	$35,5 \pm 4,4$	$50,9 \pm 2,1$ $p_1 < 0,05$	$29,3 \pm 1,1$ $p_2 > 0,05$	$32,7 \pm 0,7$ $p_2 < 0,05$
Максимальная скорость агрегации (у. е.)	$29,3 \pm 2,5$	$39,7 \pm 0,8$ $p_1 < 0,05$	$22,1 \pm 0,4$ $p_2 < 0,05$	$32,5 \pm 0,2$ $p_2 < 0,05$
Латентный (lag) период (с)	$1,8 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$	$1,7 \pm 0,2$ $p_2 > 0,05$	$3,6 \pm 0,5$ $p_2 > 0,05$

p_1 – по сравнению с группой больных до лечения; p_2 – по сравнению с группой больных, не получавших дезагреганты.

Показатели АДФ-индуцированной (1 мкМ) агрегации тромбоцитов больных АПЖ на фоне приема тиклида ($M \pm m$)

Показатели агрегатограммы	Контроль через 1 месяц		На фоне лечения через 3 месяца	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний размер Агрегатов (у. е.)	$12,4 \pm 1,3$	$12,7 \pm 1,2$ $p_1 > 0,05$	$10,8 \pm 1,1$ $p_2 < 0,05$	$10,6 \pm 0,5$ $p_2 < 0,05$
Максимальная скорость образования агрегатов (у. е.)	$24,9 \pm 1,3$	$24,2 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$	$21,3 \pm 1,5$ $p_2 < 0,05$	$22,7 \pm 0,3$ $p_2 < 0,05$
Максимальная амплитуда агрегации (%)	$35,5 \pm 4,4$	$50,9 \pm 2,1$ $p_1 < 0,05$	$30,4 \pm 0,7$ $p_2 > 0,05$	$47,7 \pm 1,2$ $p_2 > 0,05$
Максимальная скорость агрегации (у. е.)	$29,3 \pm 2,5$	$39,7 \pm 0,8$ $p_1 < 0,05$	$22,2 \pm 0,7$ $p_2 < 0,05$	$32,2 \pm 0,4$ $p_2 < 0,05$
Латентный (lag) период (с)	$1,8 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$	$1,5 \pm 0,4$ $p_2 > 0,05$	$2,1 \pm 0,2$ $p_2 < 0,05$

p_1 – по сравнению с группой больных без лечения; p_2 – по сравнению с группой больных, не получавших дезагреганты.

Исследуя динамику показателей коагуляционного звена системы гемостаза, мы выявили, что на фоне приема дипиридамола происходит достоверное снижение таких показателей, как толерантность плазмы к гепарину – до $736,0 \pm 10,6$ с ($p < 0,05$); уровень фибриногена – до $5,2 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,05$); комплекссы мономерного фибрина и ПДФ – до $0,529 \pm 0,09$ ед. экст. ($p < 0,05$).

Таким образом, при проведении сравнительного анализа дезагрегантного действия препаратов различных фармакологических групп, обнаружено, что наиболее эффективным средством для профилактики тромботических осложнений у больных АПЖ IPSS 9–18 является тиклид в дозе 250 мг дважды в сутки. После короткого курса тиклида отмечалось достоверное снижение показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При назначении тиклида в течение 1 месяца в большинстве случаев отсутствует

необходимость проведения антитромботической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бышевский А.Ш., Баркаган З.С. и др. Регуляция коагуляционных превращений фибриногена. – Свердловск: Сред.-Урал. кн. изд-во, 1998. – 208 с.
2. Гориловский Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. – М., 1998. – С. 91–93.
3. Глыбочко П.В., Киричук В.Ф., Свистунов А.А. Гормонально-метаболические расстройства у больных ДГПЖ. – Саратов, 2001. – 257 с.
4. Дудаев В.А., Белоусов В.В., Львова М.Ю. Реологические свойства крови у больных аденомой предстательной железы // Гематология и трансфузиология. – 1996. – № 6. – С. 20–23.
5. Cagh Y., Nojima S. Hormonal balance in BPH // Y. Endocr. Res. – 2002. – № 19. – P. 74–78.
6. Frea B., Browne W., Nevil M. Releasing factors in BPH // Am. Y. Med. – 2007. – № 16. – P. 977–983.
7. Levele M., Partin A. Influence of age and endocrine factors in BPH // Y. Clin. Endocrin. – 2005. – № 7. – P. 123–127.

УДК 611.617-053.8:572.7]-092(045)

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПРОЧНОСТНЫХ СВОЙСТВ МОЧЕТОЧНИКОВ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

П.В. Глыбочко, В.Н. Николенко, Р.Н. Фомкин

Саратовский государственный медицинский университет,
НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Изучены прочностные свойства верхней, средней и нижней трети мочеточников взрослых мужчин и женщин различного возраста. Выявлены статистически значимое уменьшение их прочности с возрастом, а также половые и билатеральные особенности. Общая прочность мочеточников увеличивается в каудальном направлении, а предел прочности на протяжении органа не изменяется.