

© Г.Б.Лукичев, 2005
УДК 616.65-007.61-08

Г.Б. Лукичев

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА 5- α -РЕДУКТАЗЫ ПРОСКАРА (ФИНАСТЕРИДА) НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА КРОВОПОТЕРИ И ПРОФИЛАКТИКУ ТУР-СИНДРОМА ВО ВРЕМЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

G.B. Lukichev

EFFECTS OF INHIBITORS OF 5-ALPHA-REDUCTASE OF PROSCAR (FINASTERIDE) ON PROGRESSING BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE, DECREASED RISK OF BLOOD LOSS AND PROPHYLACTICS OF TUR-SYNDROME DURING ITS TRANSURETHRAL RESECTION

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

Ключевые слова: простата, трансуретральная резекция, финастерид, гемостаз, фибринолиз, послеоперационная кровопотеря.

Key words: prostate, transurethral resection, hemostasis, fibrinolysis, finasteride, postoperative blood loss.

Одним из главных достижений современной урологии является внедрение в широкую клиническую практику препаратов, замедляющих прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обширная литература посвящена данному вопросу [1–6]. Расшифрован механизм действия этих препаратов [7]. К ним, в частности, относится финастерид (проскар) – синтетическое 4-азастероидное соединение. Это специфический ингибитор 5-альфа редуктазы типа II, внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген дигидротестостерон (ДГТ). При доброкачественной гиперплазии предстательной железы увеличение ее объема зависит от превращения тестостерона в ДГТ в тканях простаты. Финастерид высокоэффективно снижает как циркулирующий в крови, так и внутрипростатический ДГТ. Финастерид не обладает сродством к рецепторам андрогенов. В длительном 4-летнем исследовании эффективности и безопасности проскара (исследование PLESS) [8] у 3016 пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы оценивался эффект лечения препаратом на частоту урологических вмешательств (хирургические манипуляции или катетеризацию по поводу острой задержки мочи), причиной

которых служит доброкачественная гиперплазия предстательной железы. В этом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании лечение проскаром снижало риск всех урологических вмешательств на 51% и сопровождалось выраженным и стойким уменьшением объема предстательной железы, а также достоверным и стойким увеличением максимальной скорости тока мочи и улучшением симптоматики. Однако применение препаратов, замедляющих прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы, далеко не у всех пациентов предотвращает в будущем оперативное восстановление уродинамики [1, 9, 10]. Общеизвестно, что наиболее частым осложнением этих операций является кровотечение. Анализ литературных источников, посвященных лечению кровотечений и их профилактике у больных доброкачественной гиперплазией простаты, позволил установить следующие факты:

1. Специальных исследований о влиянии проскара на кровоточивость во время и после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы не проводилось.

2. В многочисленных публикациях имеются разрозненные сведения, косвенно касающиеся обсуждаемого вопроса, которые в обобщенном виде,

на наш взгляд, могут представить определенный интерес для урологов.

Длительное время открытая чреспузырная аденэктомия в различных ее модификациях была основным методом коррекции нарушения уродинамики у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы [11]. Одним из основных осложнений названной операции являлись и являются различной степени выраженности кровотечения, которые встречаются у 0,7 – 10% больных [11]. Генез кровотечений был всесторонне изучен [9, 12, 13]. По мере совершенствования оперативной техники и методик подготовки больных к операции в плане улучшения гемостаза, количество осложнений несколько уменьшилось, однако оставалось на высоком уровне. Внедрение в клиническую практику за последнее десятилетие принципиально новых способов восстановления уродинамики у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (трансуретральная резекция простаты (ТУР) и другие малоинвазивные хирургические методики) привело к значительному уменьшению кровотечений [9, 14].

На фоне длительного применения препаратов, приводящих к замедлению прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы, установлены следующие морфологические изменения в ткани предстательной железы: изменение стромально-паренхиматозного индекса, наличие склерозирования ткани предстательной железы [15 – 17], уменьшение ее в объеме [18], наблюдения хирургов показали наличие «спаек-сращений» между хирургической капсулой простаты и аденоматозными узлами [19]. Следует отметить, что состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при применении простатомии перед ТУР простаты изучено недостаточно и ряд подходов к коррекции гемостаза противоречит один другому [20, 21].

В настоящее время ТУР простаты является золотым стандартом в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы во всем мире. Однако наиболее грозным осложнением этой операции до сих пор остается кровотечение как в интра-, так и в послеоперационном периодах. Это является одной из основных причин летальности после этого вида оперативного лечения. На величину кровопотери во время и после ТУР простаты влияют различные факторы: особенности оперативной техники и опыт хирурга, объем аденоматозных узлов и их кровоснабжение, а также состояние системы гемостаза и фибринолиза [14]. Их нарушения зависят как от сопутствую-

ющих заболеваний, которые очень часто встречаются у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, так и от самого оперативного вмешательства на предстательной железе.

C.R. Bell и соавт. [22] из Королевского госпиталя в Лондоне провели изучение системы гемостаза у 23 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне ТУР простаты. Для оценки гемостаза авторы использовали результаты тромбоэластографии, определяли выраженность кровопотери с момента операции и до удаления катетера Фолея с помощью фотометрического метода и измерения объема сгустков крови. Результатом исследования явилось выявление факта наличия персистирующей гиперкоагуляции вплоть до 10–14 дней с момента операции. К сожалению, авторами не представлены данные о клинических проявлениях выявленного нарушения гемостаза, не имеется сведений о случаях тромбоза и эмболии. В то же время приведенный факт следует учитывать в послеоперационном ведении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы после ТУР, особенно у категории пациентов, имеющих факторы риска к тромбообразованию или ранее перенесших тромбозы.

Общепризнанным является факт уменьшения частоты интра- и послеоперационных кровотечений у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при превентивном назначении простатомии перед ТУР простаты [7, 23 – 26]. Подтверждением данного факта является работа J.A. Nagerty и соавт. [21], в которой было проанализировано количество и выраженность кровотечений у 25 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которые получали простатомию по 5 мг в сутки за 2–4 недели до выполнения ТУР простаты. Группой сравнения явились 50 случаев ТУР простаты без предоперационного назначения простатомии. Выявлено достоверное снижение частоты кровотечений после ТУР простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с большим объемом резецированной ткани простаты после назначения простатомии по сравнению с группой больных, не получающих этот препарат. Авторы считают нецелесообразным назначение финастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с небольшими (<30 мл) размерами простаты.

Длительность превентивного назначения простатомии, по данным различных источников, колеблется от двух недель [27] до трех месяцев [28].

В 2001 году из урологической клиники университетского госпиталя Стокгольма вышла аналогичная по задачам исследования работа [28]. В

течение трех месяцев, предшествующих ТУР, 60 мужчин получали финастерид в дозе 5 мг в сутки. Авторами был использован достаточно презентабельный набор методик, позволяющий всесторонне оценить объем резецированной ткани предстательной железы, объем кровопотери, состояние микроциркуляции. В результате доказано уменьшение за время наблюдения объема предстательной железы, и как следствие последнего снижение числа пациентов с большой послеоперационной кровопотерей. Вышеперечисленные факты позволили авторам рекомендовать назначение финастерида больным доброкачественной гиперплазией предстательной железы перед ТУР для профилактики послеоперационных кровотечений.

В 2002 году в университете Барселоны была изучена эффективность проскара в лечении гематурии, источником которой являлась предстательная железа. Около 60% исследуемых больных ранее были оперированы на предстательной железе. Эффективность назначения проскара была оценена как 86,2%. У остальных больных наблюдались единичные эпизоды умеренной гематурии, не требующие оперативного лечения [29].

Наряду с кровотечением, другим серьезным осложнением ТУР простаты является ТУР-синдром, который развивается из-за абсорбции промывной жидкости в сосудистое русло во время операции, особенно при увеличении ее длительности, что вкладывает определенный компонент в частоту летальности в послеоперационном периоде [30]. Всасывание промывной жидкости во время ТУР простаты приводит к гемодиллюции, что может отразиться на показателях гемостаза в виде транзиторной тромбоцитопении, уменьшения концентрации фибриногена, протромбинового времени, развития гипонатриемии во время раннего послеоперационного периода [31, 32].

Частота развития ТУР-синдрома колеблется, по данным различных авторов, от 0,5 до 2%. Чем лучше кровоснабжается предстательная железа, тем больше вероятность возникновения этого осложнения [30]. В 2004 году в Китае было проведено исследование, результаты которого свидетельствуют о выраженном снижении интраоперационного кровотечения и абсорбции промывной жидкости во время ТУР простаты у больных доброкачественной гиперплазией простаты под влиянием 2-недельного предоперационного назначения проскара в дозе 5 мг в сутки [31].

Длительное время было не ясно, почему назначение проскара вызывает уменьшение частоты кровотечений, связанных с оперативным вмешательством.

В 2002 году в Швеции вышла работа [33], в которой был изучен эффект финастерида на эндотелиальный фактор роста (ЭФР). Впервые авторы ставят вопрос о причине уменьшения величины кровопотери после ТУР простаты у больных, предварительно получавших финастерид. Ранее выдвигались гипотезы о подавлении ангиогенеза в предстательной железе под влиянием проскара. Исследования на кастрированных животных показали, что у них возникает быстрая инволюция микроциркуляторного русла в ткани предстательной железы [17, 34]. Авторы цитируемой работы изучали изменения микроциркуляции в предстательной железе мужчин, а также выработку эндотелиального фактора роста, который является основным фактором ангиогенеза, под влиянием проскара. Выявлено существенное снижение уровня эндотелиального фактора роста в ткани предстательной железы, однако снижения его в общем кровотоке, а также данных об уменьшении плотности микроциркуляторного русла в предстательной железе, получено не было.

В 2005 году в Италии вышла работа [20], основным постулатом которой явился тот факт, что под влиянием приема финастерида происходит снижение уровня дигидротестостерона, уменьшается выработка эндотелиального фактора роста, что угнетает ангиогенез в ткани предстательной железы [28, 35].

В 2005 году в Швеции была опубликована статья [36], в которой авторы изучили экспрессию эндотелиального фактора роста и плотность микроциркуляторного русла [37] в ткани предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, подвергшихся ТУР, с предшествующим назначением проскара в течение двух недель. В 95% случаев отмечено значительное уменьшение плотности микроциркуляторного русла в ткани предстательной железы, а также выработки эндотелиального фактора роста, что является основной причиной уменьшения выраженности гематурии у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, подвергающихся ТУР простаты. Авторы предполагают, что для развития ожидаемого эффекта необходим прием проскара в течение двух недель.

Анализируя исследования, касающиеся влияния финастерида на результаты оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, можно сделать следующие заключения:

1. Снижение частоты и выраженности послеоперационных кровотечений и других осложнений, таких как ТУР-синдром, на фоне предоперационного при-

менения препарата достигается за счет уменьшения экспрессии ЭФР, что в свою очередь подавляет ангиогенез в предстательной железе и приводит к ее склерозированию, уменьшению в объеме.

2. Не имеется убедительных данных об оптимальной методике применения препарата с указанной целью. Для практического здравоохранения имеют ценность точные данные о дозах и сроках применения препарата.

3. Нет сведений, касающихся преимуществ назначения препарата у различных категорий пациентов, нуждающихся в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Речь идет о наличии интеркуррентных заболеваний, исходного, перед началом лечения, объема предстательной железы, состояния систем гемостаза и фибринолиза.

4. Не изучено состояние системы гемостаза и фибринолиза в раннем и позднем послеоперационных периодах у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, перенесших ТУР простаты с предшествующим назначением финастерида.

Таким образом, до настоящего времени окончательно неясны показания к назначению препарата с целью профилактики послеоперационного кровотечения, что требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vela-Navarrete R, Gonzalez-Enguita C, Garcia-Cardoso JV et al. The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992-2002). *BJU Int* 2005; 96(7): 1045-1048
2. Beckman TJ, Mynderse LA. Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(10): 1356-1362
3. Logan YT, Belgeri MT. Monotherapy versus combination drug therapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3(2): 103-104
4. Kaplan SA. Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 170(1): 341
5. Jimenez Cruz JF, Quecedo Gutierrez L, Del Llano Secarns J. Finasteride: 10 years of clinical use. Systematic review of the literature. *Actas Urol Esp* 2003; 27(3): 202-215
6. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61(4): 791-796
7. Feneley MR, Span PN, Schalken JA et al. A prospective randomized trial evaluating tissue effects of finasteride therapy in benign prostatic hyperplasia. *Prost Cancer Prost Dis* 1999; 2(5/6): 277-281
8. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 171(3): 1194-1198
9. Лопаткин НА (ред.). *Руководство по урологии*. Т. 3, Медицина, М., 1998
10. Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003; 61(2): 354-8
11. Карпенко ВС, Богатов ОП. *Хирургия аденомы предстательной железы*. Здоров'я, Киев, 1981
12. Бадалянц ИЮ. *Особенности изменения системы гемостаза у больных пожилого и старческого возраста на фоне лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2000
13. Голощапов ЕТ. *Состояние гемокоагуляции у больных аденомой предстательной железы и особенности гемостаза при аденомэктомии*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1978
14. Новиков ИФ, Александров ВП, Артемов ВВ. *Эндоскопические методы лечения урологических больных*. СПб, 2002
15. Corradi LS, Gies RM, Carvalho HF, Taboga SR. Inhibition of 5-alpha-reductase activity induces stromal remodeling and smooth muscle de-differentiation in adult gerbil ventral prostate. *Differentiation* 2004; 72(5): 198-208
16. Erdor T, Ciftcioglu MA, Emreoglu I et al. Apoptotic and proliferative index after Alpha-1-adrenoceptor antagonist and/or finasteride treatment in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2002; 69(4): 287-292
17. Kamalov AA, Riaboi AV, Ignashin NS et al. Use of proscar in preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia before transurethral resection. *Urologiia* 2002; (5): 16-18
18. Chiu KY, Yong CR. Effects of finasteride on prostate volume and prostate-specific antigen. *J Chin Med Assoc* 2004; 67(11): 571-574
19. Лопаткин НА. Осложненная аденомэктомия и ТУР предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 210-214
20. 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
21. 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
22. Bell CR, Cox DJ et al. Thromboelastographic evaluation of coagulation in transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1996; 78(5): 737-41
23. Ozdal OL, Ozden C, Benli K et al. Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TURP): a randomized controlled study. *Prost Cancer Prost Dis* 2005; 8: 215-218
24. 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
25. Donohue JF, Barber NJ. How do we investigate haematuria and what role has finasteride? *BJU Int* 2004; 93(1): 3-4
26. Kashif KM, Foley SJ, Basketter V, Holmes SA. Haematuria associated with BPH-Natural history and a new treatment option. *Prost Cancer Prost Dis* 1998; 1(3): 154-156
27. Donohue JF, Sharman H et al. 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
28. 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
29. 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
30. Мартон АГ, Румянцев ВБ, Ермаков ДВ, Зубилин АМ. Синдром водной интоксикации организма («ТУР-синдром»). *Урология и нефрология* 1999; (4): 44-49
31. Li GH, He ZF, Yu DM et al. Effect of finasteride on intraoperative bleeding and irrigating fluid absorption during transurethral resection of prostate: a quantitative study. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 33(3): 258-260
32. Ozmen S, Kosar A et al. Effect of transurethral resection

of the prostate on blood coagulation test results. *Urol Int* 2003; 70(1): 27-30

33. Haggstrom S, Torring N, Moller K et al. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(3):182-187

34. 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

35. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for

decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol* 2003; 169(1): 20-23

36. 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

37. 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 19.01.2006 г.