

УДК 616.65.-002-007.61

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДГПЖ – 3 МЕСЯЦА НАБЛЮДЕНИЯ

Волков А.А.<sup>1</sup>, Петричко М.И.<sup>2</sup>, Будник Н.В.<sup>1</sup>, Духин А.Р.<sup>1</sup>, Болоцков А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону, Россия (344011, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92А), e-mail: Volkov73A@bk.ru

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва, Россия.

Представленная работа основана на анализе лечения 38 больных ДГПЖ, которым проводилась терапия: дутастерид в дозировке 0,5 мг 1 раз в сутки и тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки. Первично и при контрольном посещении через 3 мес. определялись нарушения функции мочеиспускания и эректильной функции, в составе комплексного обследования выполнялось ТРУЗИ простаты с доплерографией с целью определения параметров кровотока. Проведенное исследование показало существенное положительное влияние лечения на клиническое течение ДГПЖ. Несмотря на сохраняющиеся СНМП, у больных увеличилась максимальная скорость мочеиспускания и функциональный объем мочевого пузыря. Объем простаты сократился на 17%, гиперплазированной ткани – на 19,4%. Нарушения эректильной функции на фоне консервативной терапии ДГПЖ в большей степени связаны с уже имеющейся ЭД, чем с воздействием лечения. Выявленного изменения кровотока в простате на фоне трехмесячного курса терапии не выявлено.

Ключевые слова: ДГПЖ, дутастерид, СНМП, эректильная дисфункция, ультразвуковая доплерография простаты.

## CLINICAL EFFICACY OF COMBINED MEDICAL THERAPY IN PATIENTS WITH BPH – 3 MONTHS STUDY

Volkov A.A.<sup>1</sup>, Petrichko M.I.<sup>2</sup>, Budnik N.V.<sup>1</sup>, Dukhin A.R.<sup>1</sup>, Bolotskov A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov Railway Hospital. Rostov-on-Don, Russia (344011, Rostov-on-Don, street Varfolomeeva, 92, A), e-mail: Volkov73A@bk.ru

<sup>2</sup>Central Railway Hospital № 2, after N.A. Semashko. Moscow.

This trial is based on the data analysis of medical treatment of 38 patients with BPH. The therapy included 0.5 mg dutasteride in and 0.4mg tamsulosine daily. The urination characteristics and the erectile disturbances were defined initially, and after 3 months of therapy. Prostate TRUS with color dopplerography carried out as a part of complex patient examination, aiming the definition of prostate blood circulation. The conducted research has shown an essential positive influence of medical treatment on BPH symptoms. Despite the remaining LUTS, the urination peak flow and the functional volume of a bladder were increased. The general prostate volume reduced up to 17 %, the hyperplasia up to 19,4%. Erectile dysfunction against BPH medical therapy background is mostly sequent of already available lesion, than upon the treatment influence. There were not revealed any changes in prostate blood supply after three months therapy course.

Key words: BPH, dutasteride, LUTS, erectile dysfunction, Doppler ultrasound prostate.

**Введение.** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее распространённое заболевание у мужчин старше 50 лет, прогрессирующее с возрастом, характеризующееся увеличением простаты и сопровождающееся симптомами нижних мочевых путей (СНМП) [3].

Среди наиболее изученных механизмов патогенеза ДГПЖ в настоящее время известны следующие: повышенная стромальная и железистая пролиферация в периуретральной зоне простаты (ПЖ), повышенный ангиогенез, сниженный апоптоз, повышенная чувствительность  $\alpha$ -адренорецепторов детрузора, что приводит к увеличению объёма ткани ПЖ и развитию

СПМП. Существенными клиническими моментами являются сдавление простатической части уретры увеличенными аденоматозными узлами и гиперактивность мочевого пузыря [6; 9]. Так как ведущий признак ДГПЖ – это нарушение мочеиспускания, для стандартизации симптомов этих расстройств в 2002 г. Международным обществом по проблемам, связанным с недержанием мочи (ICS), утвержден термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Данный термин объединяет три группы симптомов: симптомы накопления (учащенное мочеиспускание в дневное время и ноктурия), симптомы опорожнения (медленная или прерывистая струя мочи, разбрызгивание струи мочи, затрудненное начало мочеиспускания и натуживание при мочеиспускании) и симптомы после опорожнения (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и терминальное «подкапывание») [1].

Медикаментозное лечение ДГПЖ, согласно рекомендациям EAU, включает в себя применение только препаратов из групп ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы и  $\alpha$ -адреноблокаторов [4]. В последние десятилетия медикаментозное лечение стало настолько эффективным, что у большинства больных вопрос об оперативном лечении откладывается на неопределенное время [5; 10].

Исследование CombAT показало эффективность долгосрочного использования дутастерида и тамсулозина в комбинированной терапии у мужчин с умеренно тяжелыми и тяжелыми СНМП, связанными с ДГПЖ с большим риском прогрессии заболевания. Безопасность и толерантность комбинированной терапии (КТ) была совместима с предыдущим опытом монотерапии с данными препаратами. КТ также снижает относительный риск клинического прогрессирования ДГПЖ и ухудшения симптоматики (4 балла по шкале IPSS) по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [7].

С позиции пациента, СНМП – это главная проблема при ДГПЖ, значительно снижающая качество его жизни, которая существенно усугубляется нарастающей эректильной дисфункцией (ЭД), являющейся высоко распространенным заболеванием, существенно увеличивающимся с возрастом и еще более осложняющим проблему [8]. Многочисленные исследования, проводимые в различных странах, показали существенную положительную корреляцию между СНМП/ДГПЖ и ЭД. СНМП и ЭД взаимно отягощают друг друга, значительно ухудшая качество жизни [2].

Представленные в литературе данные о влиянии на ЭД препаратов группы ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерида и дутастерида) указывают на негативное влияние данной группы препаратов на эректильную функцию, хотя степень такого влияния в этих работах сильно отличается – варьирует от 2,1 до 38,6% [1; 8].

**Цель** данного исследования – выявить динамику СНМП и ЭД на фоне консервативного лечения больных СНМП/ДГПЖ.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ результатов трехмесячного курса консервативной терапии (КТ) у 38 пациентов с СНМП/ДГПЖ. Лечение проведено в течение 2011 года в урологическом центре НУЗ ДКБ ОАО «РЖД» на ст. Ростов-Главный. Все больные были информированы о существующих методах лечения ДГПЖ, возможных осложнениях, и с их полного согласия была назначена консервативная патогенетическая терапия: ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (дутастерид) 500 мкг х 1 раз в сутки в сочетании с 1 $\alpha$ -адреноблокаторами (тамсулозин) 400 мкг х 1 раз в сутки.

Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил  $59,3 \pm 1,3$  года. Критерии включения в исследования были следующие: мужчины в возрасте 40–70 лет с СНМП/ДГПЖ и полученное ими информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов, имеющих абсолютные показания к оперативному лечению ДГПЖ: камень мочевого пузыря, повторяющаяся гематурия, не разрешившаяся консервативно ОЗМ, двусторонний уретерогидронефроз, хроническая почечная недостаточность, а также отказ от консервативного лечения.

СНМП оценивались по шкале I-PSS. Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, оценивалось по шкале IPSS – QoI в баллах. Для изучения нарушений эрекции у пациентов применяли шкалу Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) – при норме 21–25 баллов.

Уродинамику нижних мочевых путей исследовали методом урофлоуметрии (УФМ), где определяли максимальную ( $Q_{max}$ ) и среднюю скорость ( $Q_{avg}$ ) потока мочи, функциональную ёмкость мочевого пузыря ( $V_m$ ), а также измеряли количество остаточной мочи ( $V_{res}$ ) ультразвуковым методом.

Контролировался уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови и уровень свободного тестостерона. У пациентов с уровнем ПСА  $> 2,5$  нг/мл перед исследованием выполняли полифокальную биопсию простаты (ПБП) из 12 точек с целью исключения рака ПЖ.

При контрольном посещении в составе комплексного обследования выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ в серошкальном режиме, а также доплерографическая оценка кровотока в системе капсулярных (ПКА) и парауретральных артерий (ПУА). Для получения количественных характеристик артериального кровотока использовался расчет максимальной ( $V_{max}$ ) и минимальной ( $V_{min}$ ) систолической скорости, а

также уголнезависимого индекса резистентности (RI), характеризующего сосудистое сопротивление. Все исследования выполнялись на ультразвуковой системой Zonare-Ultra полостным датчиком E 9-4 МГц.

Эффективность лечения оценивалась 2-кратно: перед началом терапии и через 12 недель после начала приема препаратов. Все пациенты прошли инструктаж о необходимости регулярного и правильного приема медикаментов.

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

### Результаты и обсуждение

Проведенное нами исследование не выявило достоверных различий на фоне трехмесячной КТ по результатам анкетирования IPSS и МИЭФ-5. Также не получено достоверной динамики в показателях качества жизни вследствие нарушений мочеиспускания (табл. 1). Несмотря на это, наблюдается четкая тенденция к улучшению мочеиспускания и качества жизни пациентов.

**Таблица 1 – Динамика показателей анкетирования пациентов СНМП/ДГПЖ на фоне КТ**

Параметры	IPSS, баллы	QoL, баллы	МИЭФ-5, баллы
0 мес.	12,82 ± 1,13	4,38 ± 0,24	17,4 ± 1,14
3 мес.	10,53 ± 1,2	3,0 ± 0,28	17,18 ± 1,16
$p$	< 0,36	< 0,22	< 0,47

Для более детального изучения динамики нарушений эректильной функции (ЭФ) пациенты были разделены на 2 группы на основании анкетирования по шкале МИЭФ-5. В первую группу вошло 24 человека с уже имеющимися нарушениями ЭФ на момент начала консервативной терапии, во вторую – 14 мужчин без нарушения ЭФ. Установлено, что у больных, уже имеющих ЭД, на фоне трехмесячной терапии не произошло достоверного ее утяжеления. В группе пациентов без ЭД также не произошло существенного снижения ЭФ (табл. 2). Лишь двое (14%) больных отмечали снижение эрекции с 24 до 20 баллов по шкале МИЭФ-5, что соответствует легкой степени ЭД.

**Таблица 2 – Динамика нарушений эректильной функции у больных СНМП/ДГПЖ на фоне КТ**

	<b>1 группа, баллы</b>	<b>2 группа баллы</b>
0 мес.	14,5±1,8	23,6 ± 0,5
3 мес.	13,5 ± 2,0	22,14±1,2
<i>p</i>	< 0,4	< 0,2

У больных СНМП/ДГПЖ через 3 месяца КТ достоверно возросла максимальная скорость мочеиспускания (достигнув 21 мл/с). Функциональный объем мочевого пузыря у пациентов также достоверно увеличился – на 18%. Показатели средней скорости мочеиспускания и количества остаточной мочи достоверно не изменились (табл. 3).

**Таблица 3 – Динамика уродинамических показателей пациентов СНМП/ДГПЖ на фоне КТ**

<b>Параметры</b>	<b>Q<sub>max</sub>, мл/с</b>	<b>Q<sub>ave</sub>, мл/с</b>	<b>V<sub>m</sub>, мл</b>	<b>V<sub>res</sub>, см<sup>3</sup></b>
0 мес.	15,6 ± 1,22	7,39 ± 0,58	256,9 ± 19,37	26,7±4,5
3 мес.	21,02 ± 2,36	7,99± 0,75	312,7± 29,75	17,01±3,9
<i>p</i>	<0,002	<0,13	<0,03	<0,27

При ТРУЗИ ПЖ (табл. 4) получены данные, свидетельствующие о достоверном уменьшении общего объема ПЖ на фоне лечения – 17%. Объем гиперплазированной ткани ПЖ уменьшился на 19,4%.

**Таблица 4 – Динамика структурных показателей простаты у пациентов СНМП/ДГПЖ**

<b>Параметры</b>	<b>V простаты, см<sup>3</sup></b>	<b>V гиперплазии, см<sup>3</sup></b>
0 мес.	55,25 ± 6,97	26,8±6,1
3 мес.	46,32±4,73	21,6±5,5
<i>p</i>	<0,015	<0,01

Артериальный кровоток в ПЖ на фоне применения дутастерида изменился в сторону снижения V<sub>min</sub> в паракапсулярных артериях и ее роста в ПУА (табл. 5). Данные результаты можно связать с уменьшением давления увеличенной ткани ПЖ на ее капсулу. Важно отметить,

что к третьему месяцу КТ не происходит достоверного изменения параметров гемодинамики ПЖ, что противоречит ряду публикаций [3; 10], в которых указывается на возможность подготовки пациента к ТУР простаты, назначая краткосрочный курс 5 АРИ (от 3 недель до 3 месяцев) с целью снижения геморрагических осложнений.

**Таблица 5 – Динамика доплерографических показателей ПЖ у пациентов СНМП/ДГПЖ**

Параметры	Кровоток в ПКА справа			Кровоток в ПКА слева			Кровоток в ПУА		
	V <sub>max</sub> , см/с	V <sub>min</sub> , см/с	RI	V <sub>max</sub> , см/с	V <sub>min</sub> , см/с	RI	V <sub>max</sub> , см/с	V <sub>min</sub> , см/с	RI
0 мес.	13,36± 0,64	4,48 ± 0,26	0,67± 0,009	14,16 ± 0,66	4,5 ± 0,27	0,68± 0,012	17,18 ±0,83	5,35± 0,23	0,69± 0,018
3 мес.	14,12± 0,77	3,8 ±0,19	0,72± 0,011	14,48± 0,7	4,02 ± 0,17	0,71± 0,009	19,95 ±1,13	5,63± 0,32	0,69± 0,015
<i>p</i>	<0,17	<0,05	0,16	<0,36	<0,013	<0,06	<0,07	<0,06	<0,17

Уровень ПСА у пациентов за время лечения снизился с  $3,43 \pm 0,59$  нг/мл до  $1,35 \pm 0,2$  нг/мл – на 60,5%. Общий тестостерон достоверно вырос с  $15,17 \pm 1,18$  нмоль/л до  $19,3 \pm 1,68$  нмоль/л – на 21,4%. Полученные данные соответствуют стандартным изменениям лабораторных показателей на фоне терапии дутастеридом.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование показало существенное положительное влияние комбинированной консервативной терапии на клиническое течение ДГПЖ. Несмотря на сохраняющиеся СНМП, у больных значительно увеличилась максимальная скорость мочеиспускания и функциональный объем мочевого пузыря. Объем простаты сократился на 17%, гиперплазированной ткани – на 19,4%. Нарушение эректильной функции на фоне консервативной терапии ДГПЖ в большей степени связаны с уже имеющейся ЭД, чем с воздействием лечения. Мы не выявили выраженного изменения кровотока в простате на фоне трехмесячного курса терапии, однако минимальная скорость артериального кровотока уменьшилась во всех типах артерий простаты.

### Список литературы

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // Neurourol. Urodyn. – 2002. – № 21. – P. 167-78.

2. Inge I. Bouwman, Wouter K. Van Der Heide et al. Correlations between lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, and cardiovascular diseases: Are there differences between male populations from primary healthcare and urology clinics? // *The European journal of general practice*. – Nov. 2009. – Vol. 15. – № 3. – P. 128-135.
3. Jie Tang, Jing Chun Yang. Etiopatogenesis of benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Urol.* – 2009. – Jul.-Sep. – № 25 (3). – P. 312-317.
4. Kirby R. Improving lower urinary tract symptoms in BPH // *The Practitioner* – 2011. – Apr. – №. 255 (1739). – P. 15-19.
5. Lowe F.C., McConnell J.D., Hudson P.B. et al. Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with BPH // *Urology*. – 2003. – № 61. – P. 791-796.
6. Roehrborn C.G. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Med. Clin. North Am.* – 2011. – Jan. – № 95 (1). – P. 87-100.
7. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J., Damiao R., Major-Walker K., Nandy I., Morrill B.B., Gagnier R.P., Montorsi F. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study // *Eur. Urol.* – 2010. – № 57. – P. 123-131.
8. Seftel A.D. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment // *J. Urol.* – 2003. – № 169. – P. 1999-2007.
9. Untergasser G., Madersbacher S., Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling // *Exp. Gerontol.* – 2005. – № 40. – P. 121-128.
10. Wilton L., Pearce G, Edet E. et al. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: A non-interventional observational cohort study in 14,722 patients BJU // *Int.* – 1996. – № 78. – P. 379-84.

#### **Рецензенты**

Грошили В.С., д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 4 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский институт» Минсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Зубань О.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва.