

Медикаментозная терапия в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах после парциальной трансуретральной резекции простаты при ДГПЖ у мужчин среднего возраста

Давыдкин П.Н. – врач-уролог, урологическое отделение № 3 ГУЗ СОКБ №1, г. Екатеринбург;
Истокский К.Н. – к.м.н., врач-уролог, урологическое отделение № 3 ГУЗ СОКБ №1, г.
Екатеринбург; Бурцев С.А. – к.м.н., врач-уролог, урологическое отделение № 3 ГУЗ СОКБ №1,
г. Екатеринбург

Medical therapy in the immediate and late postoperative periods after a partial transurethral resection of the prostate in the middle-aged men

Davydkin P.N., Istoksky K.N., Burtsev S.A.

Резюме

В работе представлен анализ результатов применения монотерапии альфа - адrenoблокаторами и комбинированной терапии альфа - адrenoблокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у мужчин среднего возраста (до 55 лет) в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах после парциальной трансуретральной резекции простаты, выполненной по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В исследовании показано, что у пациентов среднего возраста, подвергшихся парциальной ТУР простаты, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах применение комбинации альфа - адrenoблокаторов и М - холинолитиков с целью купирования явлений дизурии и ирритативной симптоматики и сохранения копулятивной (эякуляторной) функции является более эффективным, чем монотерапия альфа - 1 - адrenoблокаторами. Достоверных различий в эффективности терапии при использовании сверхселективных (тамсулозин) и селективных (доксазозин) альфа - 1 - адrenoблокаторов не получено, хотя во время лечения были отмечены характерные для каждого препарата побочные явления. Сочетание методики парциальной ТУР простаты при ДГПЖ и проводимого в послеоперационном периоде медикаментозного лечения обеспечивает сохранение антеградной эякуляции у подавляющего большинства (89,5%) пациентов среднего возраста, что минимизирует снижение качества жизни данной категории больных после операции.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция предстательной железы, мужчины среднего возраста, медикаментозная терапия, альфа - блокаторы, М - холинолитики

Summary

In paper analysis of the results of alpha - blockers monotherapy application and combined therapy of alpha - blockers and muscarinic receptor antagonists in the immediate and late postoperative periods after partial transurethral resection of prostate, performed due to benign prostatic hyperplasia in the middle aged men (up to 55 y.o.) is presented. It's revealed that in the middle aged patients who underwent partial TURP the short and long-term postoperative use of a combination of alpha - blockers and muscarinic receptor antagonists to relieve effects of dysuria and irritative symptoms and to preserve the copulative (ejaculatory) function is more preferable than monotherapy with alpha - 1 - adrenergic blockers. No significant differences in the effectiveness of therapy with superselective (tamsulosin) and selective (doxazosin) alpha - 1 - adrenergic blockers are observed, although special for each drug side - effects were detected. The combination technique of partial TURP for BPH and medical treatment held in the postoperative period preserves antegrade ejaculation in the majority (89,5%) of the middle aged patients, thus minimizing the influence on their quality life after surgery.

Key words: benign prostatic hyperplasia, transurethral resection of the prostate, middle aged men, medical therapy, alpha - blockers, muscarinic receptor antagonists

Ответственный за ведение переписки -
Давыдкин Павел Николаевич
620102 г. Екатеринбург,
ул. Волгоградская, 185
e-mail: davrpn@mail.ru

Актуальность темы. Трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы остается «золотым стандартом» оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)[1,2,3,4,5,6]. ДГПЖ - заболевание мужчин не только пожилого и старческого возраста. По данным проведенных в России эпидемиологических исследований частота симптоматиче-

ской ДГПЖ у мужчин в возрасте 40 - 49 лет составля-ет 11,3% [7]. Гистологические признаки заболевания обнаруживают при аутопсии у 25% мужчин в возрасте 40 лет, и более чем у 40% мужчин в возрасте 50 лет [8]. В зарубежной литературе клинические проявления ДГПЖ отмечают у 13,8% мужчин в возрасте старше 40 лет [9]. Выраженные и средней степени выраженности (по числу баллов по Международной Шкале оценки симптомов IPSS ≥ 7) симптомы нижних мочевых путей (СНМП), которые обычно наблюдаются при ДГПЖ, выявляются у 26% мужчин в возрасте 40 - 49 лет [10,11]. При этом общая заболеваемость значительно увеличивается с возрастом [12]. Одновременно с увеличением предстательной железы в объеме нарастает и тяжесть выраженности симптомов [11]. У части пациентов среднего возраста выявляются абсолютные и относительные показания к хирургическому лечению ДГПЖ [13,14]. По данным исследования, проведенного в графстве Олмстед, ТУР простаты среди наблюдаемых здоровых мужчин в течение четвертой и пятой декады жизни в среднем выполняется у 0,1% и 0,9% соответственно [10].

Мужчины этой возрастной категории сексуально активны и желают получать медикаментозное и оперативное лечение, которое бы минимизировало любое воздействие на их сексуальное здоровье и, таким образом, сохраняло качество жизни. Пациентам относительно молодого и среднего возраста с целью сохранения копулятивной функции выполняется парциальная ТУР простаты или формирование так называемого "английского канала", что помогает предотвратить развитие ретроградной эякуляции и снизить риск развития эректильной дисфункции [2,15].

После проведенной операции у большинства больных усиливается ирритативная симптоматика, у части пациентов развивается ишурия. Эти явления в послеоперационном периоде могут сохраняться длительно - до момента эпителизации ложа на месте удаленной ткани, что может объясняться формированием синдрома гиперактивного мочевого пузыря при отсутствии выраженных проявлений инфекции мочевых путей. Задача терапии в послеоперационном периоде, помимо проведения стандартной антибактериальной терапии при выполнении эндоурологических операций [16], максимально быстро и эффективно устранить симптомы раздражения и дизурию при минимальном развитии побочных эффектов. Наиболее часто для купирования дизурических расстройств применяются препараты группы альфа-1-адреноблокаторов, но наличие у пациентов после ТУР простаты симптоматики, характерной для проявлений гиперактивности детрузора, дает основание для применения у данной категории пациентов и антагонистов мускариновых рецепторов [17].

Цель работы - оптимизировать медикаментозную терапию в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах для максимально быстрого и эффективного купирования ирритативной симптоматики у пациентов среднего возраста, подвергшихся парциальной ТУР простаты.

Материалы и методы

В клинике урологии УГМА с 2004г. по 2009г. выполнено 69 ТУР простаты у мужчин среднего возраста с диагнозом ДГПЖ. Возраст больных от 43 до 55 лет (средний 53,1 года). Средние сроки болезни составили 24 месяца. Перед операцией всем пациентам производилось стандартное урологическое обследование: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты, УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, обзорная и экскреторная урография, шкала IPSS и качества жизни QoL, шкала количественной оценки мужской копулятивной функции (МКФ) [18], урофлоуметрия. Лабораторное обследование включало общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня мочевины и креатинина, PSA сыворотки (общий), тестостерон сыворотки, микробиологическое исследование мочи. У семи (10,1%) пациентов были выявлены камни мочевого пузыря (ТУР простаты сочеталась с цистолитотрипсией), девять пациентов (13%) поступили в стационар с надлобковым мочепузырным свищом. Объем гиперплазии составил от 5 см³ до 59 см³ (в среднем 29,9 см³). У 91% больных определялся внутривезикулярный или смешанный рост средней доли гиперплазии, у 9% больных - 2-х долевая гиперплазия. Объем остаточной мочи варьировал от 60 до 240 мл (средний 73 мл). Средний балл IPSS - 23, QoL - 5. Общий PSA сыворотки находился в пределах 0,9 - 5,9 нг/мл. Qmax установлена в среднем 7,1 мл/сек (от 4,3 до 9,7 мл/сек). Тестостерон сыворотки определялся в пределах возрастной нормы (12 - 35,5 ммоль/л), у 9 пациентов выявлен возрастной гипогонадизм.

Показаниями к хирургическому лечению служили: наличие средней доли гиперплазии, объем остаточной мочи более 50 мл, обструктивный график урофлоуметрии с Qmax < 10 мл/сек, а также наличие осложнений (артифициальный мочепузырный свищ, камни мочевого пузыря). Операция выполнялась под спинномозговой анестезией, в условиях монополярной коагуляции ирригационным резектоскопом Karl Storz типа Iglesias, Wolf.

Выполнялась парциальная ТУР (или резекция средней доли простаты) с целью ликвидации основной причины - инфравезикальной обструкции и сохранения при этом эякуляторной функции. Средний послеоперационный койко-день составил 5,5 дней. Из послеоперационных осложнений в одном случае наблюдалось раннее послеоперационное кровотечение и в 1 случае - острый орхоэпидидимит. Ретроградная эякуляция развилась только у 10,5% прооперированных пациентов к третьему месяцу.

Все больные были разделены на 3 группы. Первую составили 20 пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась терапия неселективным альфа-1-адреноблокатором доксазозином 4 мг/сутки. 20 больных второй группы получали лечение уроселективным альфа-1-адреноблокатором тамсулозином 0,4 мг/сутки. 20 пациентам третьей группы назначалась комбинированная терапия доксазозином 4 мг/сутки и М-холинolitikом солифенацином 5 мг/сутки. Длительность терапии для больных всех групп составила три месяца.

Контрольное обследование в послеоперационном периоде проводилось в сроки 1 месяц и 3 месяца после операции. Кроме показателей, оцениваемых при поступлении пациента в стационар, учитывали наличие побочных эффектов от проводимого лечения.

Критерием исключения из исследования являлось наличие данных за патологию со стороны сердечно-сосудистой системы, также из исследования были исключены пациенты с наличием надлобкового мочепузырного свища как заведомо имеющей инфекцию мочевых путей.

Оценка результатов исследования выполнялась на основе принципов вариационной статистики с использованием статистического программного пакета NCSS&PASS 2001. Для выявления различий между группами по количественному признаку применяли непараметрические критерии Манна - Уитни и Крускала - Уоллиса. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Суммарная эффективность лечения пациентов трех групп и частота развившихся побочных эффектов на фоне проводимой терапии после парциальной ТУР простаты представлена в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, такие параметры как симптоматика по шкале IPSS, индекс качества жизни QoL, объем предстательной железы, максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии изменяются достоверно во всех трех группах по сравнению со значениями, полученными до операции, что говорит об эффективном устранении обструкции после проведенной парциальной ТУР простаты.

При сравнении всех показателей оценки в группах I и II, получавших альфа - 1 - адrenoблокаторы, между собой, достоверных различий выявлено не было, что говорит о примерно одинаковой терапевтической активности селективных (доксазозин) и суперселективных (тамсуло-

Таблица 1. Результаты лечения пациентов трех групп с ДГПЖ в динамике

	Индекс IPSS	QoL	Объем ПЖ	Q max	ПСА	ООМ	МКФ	МКФ эякулят
До операции n=60	22.62± 0.63 *	4.05± 0.01	32.78± 1.42	8.71± 0.03	2.15± 0.18	73.35± 2.9	29.42± 0.46	6.38± 0.17
I группа								
1 месяц n=20	12.60± 0.48 *	2.70± 0.18 *	23.10± 1.63	16.45±0. 62 *	3.12± 0.36	20.35±3. 62 *	27.30± 1.03	4.95± 0.22
3 месяца n=20	11.15±0.59 *	2.70± 0.16 *	23.4±1.1 7	17.08±0. 61*	3.52± 1.37	20.55±2. 52 *	29.45±1. 02	6.40± 0.34 ***
II группа								
1 месяц n=20	14.10± 0.42 *	3.10± 0.17 *	18.75±1. 16 *	18.89±0. 77 *	2.43± 0.39	37.35±2. 87 *	28.25±0. 85	4.45± 0.23 *
3 месяца n=20	11.90± 0.5 *	2.80± 0.23 *	19.75± 1.31 *	18.75±0. 49 *	2.38± 0.31	31.60± 2.16 *	30.30± 1.03	4.90± 0.35*
III группа								
1 месяц n=20	11.10± 0.48 *	3.05± 0.17 *	23.3± 0.76 *	16.39±0. 42 *	2.52± 0.24	26.20± 2.75 *	27.70± 1.02	6.70± 0.27 ***
3 месяца n=20	8.80± 0.55 *	2.05± 0.15 *	22.6± 1.06*	19.03±0. 55 *	2.30± 0.31	17.30± 3.08 *	32.05±1. 15	7.47± 0.24 ***

$p < 0,05$ * по сравнению с до операции.

** по сравнению с I группой.

*** по сравнению с II группой.

Таблица 2. Частота развития побочных эффектов от применения препаратов

Побочные эффекты	Доксазозин (n=20)		Тамсулозин (n=20)		Доксазозин + Солифенацин (n=20)	
	Число случаев	Процент	Число случаев	Процент	Число случаев	Процент
Желудочно-кишечные расстройства	2	10%	1	5%	2	10%
Ринит	1	5%	1	5%	1	5%
Гипертензия	0	0%	0	0%	0	0%
Гипотония	3	15%	0	0%	2	10%
Астения	2	10%	1	5%	1	5%
Расстройства эякуляции	0	0%	3	15%	0	0%
Головная боль	3	15%	2	5%	1	5%
Задержка мочи	0	0%	0	0%	0	0%
Сухость во рту	1	5%	0	0%	3	15%
Нечеткость зрительного восприятия	0	0%	0	0%	2	10%

зин) препаратов и согласуется с данными проведенных ранее многочисленных исследований [19]. Различия в вышеуказанных группах прослеживаются лишь в количестве и выраженности побочных эффектов, возникающих при приеме разных препаратов (Таблица 2). Так при использовании тамсулозина отмечается более частое развитие расстройств эякуляции у прооперированных мужчин, а при монотерапии доксазонином чаще развиваются такие побочные явления как головная боль, гипотония, желудочно - кишечные расстройства, вероятно, связанные с центральным действием препарата (проникновение через гематоэнцефалический барьер).

В группе пациентов, получавших комбинированную терапию доксазолином и солифеназином, к третьему месяцу лечения выявлены достоверно лучшие показатели уменьшения симптоматики по шкале IPSS, индекса QoL и увеличения эякуляторной составляющей шкалы МКФ по сравнению с группой, получавшей тамсулозин в послеоперационном периоде в качестве монотерапии, что может объясняться уменьшением симптомов гиперактивности детрузора в ближайшем послеоперационном периоде под влиянием М-холинолитика солифеназина.

В то же время в группе III, получавшей комбинированное лечение, отмечено появление таких специфических для М-холинолитиков побочных эффектов, как сухость во рту и нечеткость зрительного восприятия.

Выводы

Результаты проведенного исследования указывают на то, что у пациентов среднего возраста, подвергшихся парциальной ТУР простаты, в ближайшем и отдаленном по-

слеоперационном периодах применение комбинации доксазона 4 мг/сутки и солифеназина 5 мг/сутки с целью купирования явлений дисурии и ирритативной симптоматики и сохранения копулятивной (эякуляторной) функции является более предпочтительным, чем монотерапия альфа - 1 - адренблокаторами. Достоверных различий в эффективности терапии при использовании сверхселективных (тамсулозин) и селективных (доксазолин) альфа - 1 - адренблокаторов не получено, хотя при использовании тамсулозина отмечается более частое развитие расстройств эякуляции у прооперированных мужчин, а при монотерапии доксазолином чаще развиваются такие побочные явления как головная боль, гипотония, желудочно - кишечные расстройства, что соответствует ранее полученным данным [19]. Комбинированная терапия селективным альфа - 1 адренблокатором доксазолином и М - холинолитиком солифеназином в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде после парциальной ТУР простаты у мужчин среднего возраста (до 55 лет) более эффективно купирует симптомы дисурии и меньше влияет на эякуляторную функцию пациентов по сравнению с монотерапией сверхселективными альфа - 1 - адренблокаторами, что положительно влияет на уровень качества жизни пациентов исследуемой возрастной категории. Сочетание методики парциальной ТУР простаты при ДГПЖ и проводимого в послеоперационном периоде медикаментозного лечения обеспечивает сохранение антеградной эякуляции у подавляющего большинства (89,5%) пациентов среднего возраста и, таким образом, минимизирует снижение качества жизни данной категории больных после операции. ■

Литература:

- Rassweiler J, Teber D, Kuntz K, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) - incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006; 50: 969-80.
- Marszalek M, Ponholzer A, Pusman M, Berer I, Madersbacher S. Transurethral resection of the prostate. *Eur Urol Suppl* 2009;8: 504-12.
- May F, Hartung R. Surgical treatment of BPH: technique and results. *EAU Update Series* 2004; 2: 15-23.
- Мартов АГ, Лопатюк НА. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрорезекции аденомы простаты. М: Трида X; 1997.
- Tubaro A, Vicentini C, Renzetti R, Miano L. Invasive and minimally invasive treatment modalities for LUTS: what are the relevant differences in randomized controlled trials? *Eur Urol* 2000; 38(Suppl 1):7-17.
- Lynch M, Anson K. Time to rebrand TURP? *Curr Opin Urol* 2006; 16: 20-4.
- Лопатюк НА (ред) Руководство по урологии. М: Медцина; 1998. т.3:369 - 521.
- Горилковский ЛМ. Эпидемиология, факторы риска развития и биологическое течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В: Лопатюк НА (ред) Доброкачественная
- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; vol.338:p469.
- Fitzpatrick J M. The natural history of BPH. *BJU Int* 2006; 97(Suppl2):3-6.
- Chute CG, Pancer LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ et al. The prevalence of postatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-89.
- Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. *Urology* 1991; 38(Suppl):4-8.
- De la Rosette JJMCH, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. Guidelines on Benign prostatic hyperplasia. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2008. Сносок доступа: http://www.uroweb.org/fileadmin/bx_eauguidelines/BPH.pdf.
- AUA Practice Guideline Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003) Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530-47.
- Aagard J, Jonler M, Fuglsig S, Christensen LL, Jorgensen HS, Norgaard JP. Total transurethral versus minimal transurethral resection of the prostate - a 10-year follow-up study of urinary symptoms, uroflowmetry and residual volume. *Br J Urol* 1994; 74:333-6.
- Перепаханова Т.С. Основные принципы антибактериальной терапии и профилактики госпитальной инфекции: методические указания. М, 2005.
- Kaplan SA, Roehrborn CG., Rovner ES, Carlsson M, Bavendamm T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
- Лоран ОЕ, Сегал АС. Шкала количественной оценки мужской копулятивной функции (шкала МКФ). *Урол* 1998; 5:24-27.
- Djavan B, Marberger M. A meta - analysis on the efficacy and tolerability of alpha - 1 - adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive