



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15032 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61K 36/00
A61P 13/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПІСЛЯ АДЕНОМЕКТОМІЇ

1

2

(21) u200511238

(22) 28.11.2005

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Россіхін Василь В'ячеславович, Осипов Павел
Георгієвич, RU

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб лікування синдрому нижніх сечових
шляхів у пацієнтів з цукровим діабетом після аде-
номектомії шляхом використання прямокишкових
свічок "Простатилен" та гормональної терапії, який

відрізняється тим, що додатково призначають
ін'єкції тестостерону ундекануату (небідо) одно-
ратно внутрішньом'язово, лікування еспа-ліпоном
проводять в два етапи, на першому етапі щоденне
10-денне внутрішньовенне введення по 600 мг
еспа-ліпону, попередньо розведеного в 50-250 мл
фізіологічного розчину натрію хлориду, розчин
уводять повільно протягом 30-40 хвилин, мініма-
льний час інфузії 15 хвилин, на другому етапі при-
значають пероральний прийом (усередину) однієї
таблетки еспа-ліпону по 600 мг ранком за 30-45
хвилин до сніданку протягом 2-4 місяців.

Корисна модель відноситься до медицини, зо-
крема до урології і геріатрії, і ставить метою по-
ліпшити показники мікції (сечовипускання) і якість
життя в пацієнтів із цукровим діабетом, що пере-
несли аденомектомію (АЕ).

Після АЕ в пацієнтів нормалізується акт сече-
випускання і поліпшується якість життя. Разом із
тим, після 5-7 років на тлі наступного старіння,
особливо після раніше проведеної трансуретраль-
ної резекції простати, виникають скарги, специфіч-
ні для синдрому нижніх сечових шляхів (СНСШ).
Зрідка він може бути обумовлений рецидивом
аденоми простати, але найчастіше явна причина
не виявляється, хоча в літньому віці мають місце
структурно-функціональні зміни, які можна оціню-
вати як патогенетичні причинні.

Разом із тим, при старінні спостерігається
«старіння сечового міхура», що призводить до
порушення показників мікції. При цьому на тлі чис-
ленних змін, специфічних для старості, порушення
мікції, як фактор погіршуючий якість життя, не по-
мічаються і не відзначаються, а виявляються при
ретельному опитуванні й урофлоуметрії. В міру
прогресування старечого заціпеніння скарги паціє-
нтів мінімальні.

Як відомо, у хворих цукровим діабетом поши-
рена діабетична нейропатія [Городецький В.В.
Лечение диабетической полиневропатии и других

дистрофично-дегенеративных и воспалительных
заболеваний периферической нервной системы
метаболическими препаратами / Метод, рекомен-
дации. - М., 2004. - 24 с.].

Автономна нейропатія характеризується за-
памороченням при устанаванні, утрудненнями при
сечовипусканні, виникненням нічних поносів, по-
рушенням ерекції, почуттям переповнення шлунка,
постійною нудотою. Усі ці симптоми вказують на
виникнення і подальший розвиток нейропатії, що
вимагає проведення діагностичних тестів і призна-
чення відповідного лікування [Верткин А.Л., Ткаче-
ва О.Н., Торшхоева Х.М. Диабетическая автоном-
ная нейропатия. 1. распространенность,
патогенез, классификация, клиника // Междунаро-
дный медицинский журнал. - 2005. - №1. - с.34-
37.].

Тому хворі, які перенесли аденомектомію і
мають супутню патологію у вигляді цукрового діаб-
ету, мають різноманітну картину перебігу захво-
рювання, що значно погіршує якість життя.

Реабілітаційний період у хворих, які перенесли
АЕ проходить по різному і в різні терміни.

Відомим є спосіб ведення віддаленого реабілі-
таційного періоду у хворих, які перенесли АЕ [Па-
тент РФ №2242230], при якому хворим признача-
ють антидепресанти в індивідуально підібраній
дозі, транквілізатори.

(19) UA (11) 15032 (13) U

Однак зазначений спосіб впливає тільки на психічний та психологічний стан хворого, не враховуючи різні урологічні ускладнення та супутню патологію.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб лікування розладів у хворих похилого віку після АЕ, при якому використовують простатопротектор, а саме, прямокишкові свічки «простатитилен» та гормональну терапію.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування синдрому нижніх сечових шляхів у пацієнтів із цукровим діабетом після аденомектомії, в якому за рахунок додаткового призначення препаратів, досягається зменшення лютетінізуючого гормону, що призводить до покращення кровопостачання простати та покращення якості життя хворого.

Поставлена задача вирішується в способі лікування синдрому нижніх сечових шляхів у пацієнтів з цукровим діабетом після аденомектомії шляхом використання прямокишкових свічок "простатитилен" та гормональної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають ін'єкції тестостерону ундеканоату (небідо) одноразово внутрішньом'язово, лікування еспа-ліпоном проводиться у два етапи, на першому етапі щоденне 10-денне внутрішньовенне введення по 600мг еспа-ліпону, попередньо розведеного в 50-250мл фізіологічного розчину натрію хлориду, розчин вводять повільно протягом 30-40 хвилин, мінімальний час інфузії 15 хвилин, на другому етапі призначають пероральний прийом (усередину) однієї таблетки еспа-ліпону по 600мг ранком за 30-45 хвилин до сніданку протягом 2-4 місяців.

Отримані результати дозволяють висловити припущення про основні механізми дії комплексу «тестостерон ундеканоат + прямокишкові свічки з простатитиленом». Лютетінізуючий гормон здійснює регуляцію рівня тестостерону: при збільшенні чи зменшенні рівня тестостерону в плазмі крові міняється по механізму "зворотного зв'язку" зміст лютетінізуючого гормону. Зменшення рівня лютетінізуючого гормону до норми свідчить про нормалізацію нейрогуморальної регуляції у системі тестикули-гіпофіз-гіпоталамус. З цих позицій застосування лікувального комплексу «тестостерон ундеканоат + прямокишкові свічки з простатитиленом» при віковому андрогенному дефіциті після аденомектомії варто розглядати як гормонотерапію, що сполучається з процесом поліпшення кровопостачання простати.

Нормальний рівень лютетінізуючого гормону означає відповідність змісту тестостерону реальної фізіологічної потреби організму [Александров В.Я., Печорский А.В., Семиглазов В.Ф. и др. // Жизнь и безопасность. - 1999. - №3-4. - С.425-430.], тому як критерій оптимальності тестостерону ундеканоата можна розглядати нормалізацію рівня лютетінізуючого гормону.

Відновлення нейрогуморальної регуляції в системі тестикули-гіпофіз-гіпоталамус, нормалізація рівня 5 α -дигідротестостерону і естрадіолу дають підставу думати, що призначення лікувального комплексу «тестостерон ундеканоат прямокишкові свічки з простатитиленом» не тільки усуває багато причин, що приводять до доброякісної гіперплазії

й рака передміхурової залози, але і купірує віковий андрогенний дефіцит у цілому. При цьому значно поліпшується гемодинаміка простати.

Лікування діабетичної полінейропатії досить високими дозами альфа-ліпоевої кислоти науково обґрунтовано, ефективно з клінічної й економічної точок зору [Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учеб.-метод. пособие / М.И.-Балаболкин, Т.Э.Чернышова, В.В. Трусев, И.В. Гурьева. - Г.: Экспертиза, 2003. - 109С.].

ЭСПА-ЛІПОН володіє цілим рядом метаболічних ефектів. Відзначена:

Гіпоглікемічна дія. Однократне введення еспа-ліпону в дозі 1000мг підвищує чутливість до інсуліну на 50%. Під впливом еспа-ліпону посилюється взаємодія інсуліну і рецепторів, підвищується активність глюкозних транспортерів і внутрішньоклітинний транспорт глюкози. Еспа-ліпон гальмує процеси глюконеогенезу і кетогенезу, що сприяє нормалізації обмінних процесів і компенсації захворювання.

Гіполіпідемічна дія. Придушує процеси ліполізу і при його застосуванні вивільнення жирних кислот з жирової тканини знижується на 50%. Зменшує утворення холестерину.

Антиоксидантна дія. Здатний безпосередньо інактивувати вільні радикали, виступаючи свого роду "пасткою" для них. Крім того, він сприяє нормалізації функції глутатіонової системи антирадикального захисту, виступаючи як донор SH-груп і заміщаючи відновлений глутатіон у реакціях, забезпечуваних глутатіонпероксидазою. Зменшення оксидативного стресу, збільшення ендogenous антиоксидантного потенціалу.

Нейротропна дія. Зменшення перекисного окислювання ліпідів у периферичних нервах; поліпшення ендоневрального кровотока, що приводить до збільшення швидкості проведення нервового імпульсу. Стимуляція росту нових нервових волокон.

Енергетична дія. Еспа-ліпон є метаболічним активним препаратом, сприяючи стимуляції захоплення й утилізації глюкози в м'язовій тканині незалежно від дії інсуліну, збільшенню змісту макроергичних з'єднань у кісткових м'язах, а також корекції порушеного метаболізму заліза і міді.

Дія, що регенерує, на нервові волокна. Стимулює ріст аксонів і їхніх розгалужень, що сприяє відновленню нервової провідності. Нормалізує рівень глутатіону в периферичних нервах, унаслідок чого поліпшуються їх електрофізіологічні параметри.

Імунотропний ефект. Сприяє нормалізації клітинного імунітету, збільшуючи знижений зміст усіх субпопуляцій Т-лімфоцитів. Знижує збільшений зміст інтерлейкіну-1-альфа і туморнекротичного фактора [Верткий А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М. Діабетична автономна нейропатія. 1. поширеність, патогенез, класифікація, клініка //Міжнародний медичний журнал, №1., 2005. - с.34-37].

Пропонований нами спосіб полягає в одночасному застосуванні замісної андрогенної гормональної терапії, простатопротектору і препарату альфа-ліпоевої кислоти, а саме - небідо (пролон-

гована ін'єкційна форма тестостерону ундеканоату), ректальних свіч простатиліну, ін'єкцій і таблеток еспа-ліпона.

Ректальні свічі простатиліну («Біолек», Україна) призначають щодня на ніч №90.

Ін'єкція тестостерону ундеканоату (небідо) призначають одноразово внутрішньом'язово, з огляду на його а) тримісячний термін дії, б) більш гладкий андрогенний профіль у сироватці крові, в) значне зниження імовірності нагноєння в зоні ін'єкції і г) високий комплайєнс (андріол, приміром, приймається щодня 3 рази на добу протягом 3-6 місяців.) Лікування еспа-ліпоном проводять за наступною двоетапною схемою.

1 етап: 10-денне внутрішньовенне щоденне введення по 600мг еспа-ліпону, попередньо розведеного у 50-250мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Розчин вводять повільно протягом 30-40 хвилин (але не більш 50мг препарату на хвилину). Мінімальний час інфузії 15 хвилин.

2 етап: Пероральний прийом (усередину) однієї таблетки еспа-ліпону по 600мг ранком за 30-45 хвилин до сніданку протягом 2-4 місяців.

Нами обстежено 17 пацієнтів у віці від 71 до 83 років (середній вік - 75,8 року). Усі хворі перенесли аденомектомію 5-7 років тому назад. У всіх хворих були скарги на порушення сечовипускання - дизурію, стронгурію, ослаблення струменя сечі, на їхню думку пацієнтів, відповідало віку. Стадію часткового аденодефіциту старіючого чоловіка (АДСМ) у всіх пацієнтів можна було оцінити, як декомпенсовану, тому що 20 денний пероральний прийом 180мг тестостерону ундеканоату (андріол) не викликав змін рівня ЛГ крові ($p < 0,01$).

Початковий рецидив аденоми (установлений по УЗД) виявлений у 6 чоловік, які перенесли ТУР ДГМЗ і в 3 - після аденомектомії.

Нами в клініці урології Харківської медичної академії післядипломної освіти обстежено 26 пацієнтів зі СНСШ з діабетичною нейропатією, які перенесли в анамнезі аденомектомію. Вік пацієнтів був від 64 до 72 років.

Усім хворим до лікування, через 2 і 3міс. після початку лікування проводили оцінку симптомів по класифікації IPSS з визначенням індексу якості життя (QoL), [Лоран О.Я., Сегал А.С. // Урол. и нефрол. - 1998. - №5. - С.24-27.], фізикальне обстеження і пальцеве ректальне дослідження, трансректальне сканування простати з визначенням обсягу передміхурової залози і залишкової сечі, а також визначення імуноферментним методом лютеїнізуючого гормону, тестостерону, 5 α -дигідротестостерону, естрадіолу, простатспецифічного антигену (ПСА). Нормальні рівні тестостерону, за даними виробників діагностичних наборів - фірми "Citymmue", складали 3-8нг/мол, лютеїнізуючого гормону - 1,5-9мМЕ/л, 5 α -дигідротестостерону - 250-990пг/мол.

Усім хворим також виконували загальний аналіз крові і сечі, визначали рівень креатиніну сечовини, загального білірубину, аланін-амінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глюкози, протромбіновий індекс.

Усі пацієнти, що спостерігалися нами, при первинному обстеженні мали симптоми ДГМЗ. Середні показники склали: IPSS-16 балів, Qo -4, МКФ-10 балів, лютеїнізуючий гормон - 13,5мМЕ/л, тестостерон - 2,4нг/мол, 5 α -дигідротестостерон - 1480пг/мол, естрадіол - 37,1нг/мол, ПСА - 2,4нг/мол, обсяг передміхурової залози - 28,2см³, обсяг залишкової сечі у всіх хворих був менше 50мл.

Показник андрогенної недостатності обумовлений підставі морфологічних змін епітелію по В.А. Шанаве [Михайличенко В.В., Калинина С.Н., Шанаве В.А., Скрыбин Г.Я. // Клин. лаб. диагн. - 1994. - №4. - С.16-19.], був рівен 2.

Через 1міс. середні показники склали: лютеїнізуючий гормон - 12,1мМЕ/л, тестостерон -

3,5нг/мол, 5 α -дигідротестостерон - 1240пг/мол, естрадіол - 35,2нг/мл, ПСА - 2,1нг/мл, обсяг передміхурової залози - 26,1см³ при порівнянні з даними до лікування ($p > 0,05$). Значимих змін обсягу залишкової сечі не спостерігалось. Показник андрогенної насиченості дорівнює в середньому 2.

Через 3міс. від початку терапії середні показники склали: лютеїнізуючий гормон - 7,1мМЕ/л, тестостерон - 4,0нг/мл, 5 α -дигідротестостерон - 845пг/мл, естрадіол - 31,5нг/мл, ПСА - 1,2нг/мл, обсяг передміхурової залози - 20,5см³ ($p < 0,05$ при порівнянні з даними до лікування).

У всіх 24 пацієнтів (92%) під час прийому лікувального комплексу «тестостерон ундеканоат + прямокишкові свічі з простатиліном + еспа-ліпон» погіршення самопочуття, яких-небудь негативних чи побічних реакцій не відзначалося.

Через 2 місяці 19 чоловіків (90%) з 21-го за даними трансректальної кольорової доплерографії відзначене значне поліпшення гемодинаміки простати - перехід стадії ішемічного варіанта кровопостачання передміхурової залози в змішаний (у 89%) і гіперемічних (11%). Даний ефект обумовили ректальні свічі з простатиліном, оскільки тестостерону ундеканоату вазотропна дія не описана.

Ефективність різних лікарських препаратів оцінювалася по показниках об'ємної швидкості сечовипускання, часу сечовипускання й обсягу залишкової сечі за даними УЗД.

Так, у 17 пацієнтів використовували ректальні свічі з простатиліном протягом 90 днів (1 раз у добу на ніч per rectum).

У 13-ти хворим протягом 1 місяця під контролем ЛГ сироватки крові призначався ін'єкційний тестостерон ундеканоат (небідо). Дослідження проводили до лікування, а також наприкінці 2-го і 3-го місяця.

У 13 пацієнтів використане одночасне застосування тестостерону ундеканоата (небідо) + ректальні свічі з простатиліном+еспа-ліпон. По закінченню 90-денного курсу проведено урологічне дослідження нижніх сечових шляхів і оцінка якості життя (Таблиця 1).

Таблиця 1

Показники об'ємної швидкості сечовипускання (мл/с), часу сечовипускання (сек) і обсягу залишкової сечі за даними УЗД (см³) при призначенні лікувального комплексу «прямокишкові ректальні свічі з простатиленом+тестостерон ундеканоат+еспа-ліпон»

Показники	до лікування	Через 2 місяці після лікування	Через 3 міс. після лікування
Об'ємна швидкість сечовипускання, мл/с	9,2±1,3	16,7±1,7 p<0,1	16,8±1,6 p<0,1
Час сечовипускання, с	22,3±2,2	13,6±1,6 p<0,5	12,9±1,5 p<0,05
Об'єм залишкової сечі, см ³	47,2±6,3	14,4±2,4 p<0,1	16,7±2,6 p<0,1

Як впливає з отриманого цифрового матеріалу отриманий потенціюючий уродинамічний ефект. При цьому більш важливі зміни після проведеної терапії перетерпів показник обсягу залишкової сечі, що визначалося при ультразвуковому дослідженні.

Як впливає з отриманих даних, замісна андогенна, еспа-ліпон і простатопротекторна терапія поліпшують показники об'ємної швидкості сечови-

пускання і нижніх сечових шляхів і сприятливо позначаються на якості життя пацієнтів зі цукровим діабетом та синдромом нижніх сечових шляхів.

Терапевтичну ефективність лікувального комплексу «прямокишкові ректальні свічі з простатиленом+тестостерон ундеканоат+еспа-ліпон» оцінювали також на підставі модифікації індексів IPSS і якості життя, що продемонстрована в таблиці 2.

Таблиця 2

Зміни індексів IPSS і якості життя при призначенні лікувального комплексу «прямокишкові ректальні свічі з простатиленом+тестостерон ундеканоат (небідо)+еспа-ліпон»

Показники	До лікування	Через 2 міс. Після лікування	Через 3 міс. після лікування
IPSS (бали)	14,4±2,1	6,8±1,7 p<0,1	6,2±1,2 P<0,1
Індекс якості життя (бали)	5,3±0,3	2,6±0,1 p<0,1	2,3±0,1 P<0,1

Результати таблиці 2 свідчать про поліпшення якості життя пацієнтів зі ЦД+СНЧС після прийому 3-х місячного лікувального комплексу «прямокишкові ректальні свічі з простатиленом+тестостерон ундеканоат+еспа-ліпон». На важливе зменшення дизуричних явищ і негативних відчуттів указують виражені зміни показників індексу IPSS і якості життя.

В обох групах дизурична симптоматика в результаті лікування зменшилася досить істотно і

статистично вірогідно.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що переносимість лікувального комплексу «тестостерон ундеканоат (небідо)+прямокишкові свічі з простатиленом+еспа-ліпон» може бути рекомендований для тривалого застосування більшості чоловіків зі СНЧС, які перенесли аденомектомію і страждають цукровим діабетом.