

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкоурологии, и может быть использовано для лечения прогрессирующего рака предстательной железы с метастазами.

Болезни предстательной железы являются основной медицинской проблемой у мужчин старшего и преклонного возраста. Рак предстательной железы в мире по своей распространенности превышает рак легких и является второй причиной смерти среди мужчин, а в Украине он занимает первое место среди онкоурологических патологий.

Доминирующими методами лечения рака предстательной железы является эстрогенотерапия и орхиэктомия, основанные на достижении ремиссии заболевания путем снижения концентрации андрогенов, циркулирующих в крови [Фергюссон Д.Д. Основы эндокринной терапии рака предстательной железы//В кн. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. / Под ред. Б.А. Столла. - М.: Медицина. - 1976. - С.266-272].

Однако, известные способы не достигают устойчивого лечебного эффекта при наличии побочных действий, таких как психологические осложнения, феминизация больных и импотенция, а также токсические поражения печени и возникновения тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При лечении препаратами эстрогенного действия или при орхиэктомии не удается достичь снижения уровня тестостерона в плазме крови до следовых величин, поскольку не устраняются андрогены надпочечникового происхождения.

Известен способ лечения рака предстательной железы диэтилstilбестролом [Gould V., Turkes A., Gaskell S. Gas chromatography mass-spectrometric analysis of salivary testosterone with reference to diethylstilboestrol treated prostatic cancer patients//J.Steroid Biochem - 1986, 24 № 2 -р. 563-567], при котором отмечается значительное снижение содержания тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, в то время, как содержание тестостеронэстра-диосвязывающего глобулина и пролактина существенно возрастает.

Однако, рецидивы после такого лечения указанным способом связаны с тем, что препарат создает увеличение концентрации андрогенных рецепторов в предстательной железе и, следовательно, чувствительности ткани к андрогенам надпочечниковых желез.

Существенным недостатком терапии эстрогенами, применяемыми длительно и в больших дозах, является наличие побочных эффектов: кардиоваскулярных нарушений, являющихся причиной смерти в 10% случаев, импотенция и утрата либидо, феминизация больных, токсические поражения печени. Кроме того, в 10-20% случаев эстрогенотерапия оказывается неэффективной в связи с наличием в опухоли гормоннечувствительных раковых клеток.

В основу изобретения положена задача улучшения качества лечения рака предстательной железы путем сокращения побочных осложнений, уменьшения частоты рецидивов, удлинения безрецидивного периода.

Технический результат, с помощью которого решается указанная задача, заключается в выборе комбинированного лечения заболевания, состоящего из эстрогено-антиандрогенной терапии по новому курсу лечения.

Сравнение заявляемого способа с прототипом показало наличие отличительных признаков, указанных в формуле изобретения. Таким образом, заявляемый способ отличается новой совокупностью существенных признаков и соответствует критерию охраноспособности "новизна".

Сопоставительный анализ с известными заявителю аналогами показал, что заявляемый способ содержит изобретательский шаг, состоящий в решении технического противоречия, препятствующего качественному лечению рака предстательной железы, а именно: угнетение гормонообразования с помощью гормонов, т.к. антигормональная терапия только в начальный момент нейтрализует гормонообразование в организме, а затем провоцирует резкий его скачок за счет стимулирования надпочечников. Антигормональная терапия приводит к тяжелым осложнениям. Заявляемое комбинированное лечение не является простым объединением известных способов, а представляет собой комплексное воздействие на организм, выражающееся в направленной регуляции гормонов с помощью щадящего (минимального) медикаментозного воздействия, вызывающего снижение в крови содержания тестостерона на фоне отсутствия заметных изменений в концентрации лютеинизирующего гормона.

Существует тесная причинно-следственная связь между техническим результатом и всей совокупностью существенных признаков. Антипростатическое влияние нифтолида основано на блокаде рецепторов андрогенов в опухолевой ткани, что приводит ее к регрессированию. Терапевтический эффект достигается также вследствие снижения содержания тестостерона в плазме крови как результат снижения секреции лютеинизирующего тестостерона гипофизов и биосинтеза андрогена в яичках, а также вследствие повышения в крови содержания тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и соответствующего падения уровня свободного тестостерона в циркуляции. Это возможно только при условии комбинированной гормонально-антигормональной терапии.

Сущность способа состоит в том, что в известный способ лечения рака предстательной железы, включающий эстрогенотерапию, согласно изобретения, вводят новый прием: применяют антиандрогены в сочетании с субтерапевтическими дозами эстрогенов. При этом проводят предоперационную подготовку нифтолидом в дозе 250 мг 3 раза в день перорально в течение 14 дней, а в послеоперационный период проводят комбинированную эстрогено-антиандрогенную терапию, при этом кроме нифтолида в прежней дозе, применяемого в качестве антиандрогена в течение 3-6 месяцев, назначают эстрогены: при раке предстательной железы в стадии T₁-T₂ назначают 0,1%-ный синестрол в дозе 1 мл один раз в день внутримышечно в течение 3-6 месяцев, а в стадии T₂-T₄ с метастазами в кости назначают хонван (фосфестрол) в дозе не более 250 (300 мг) 1 раз в день внутривенно в течение 1 месяца.

Способ осуществляется следующим образом.

Комплексное эстрогено-антиандрогенное лечение проводили по двум группам больных: I группа - больные в стадии T₁-T₂ (9 человек) в предоперационном периоде перед радикальной простатэктомией и II группа - в стадии T₂-T₄ (54 человек) - как основной метод лечения.

Среди больных I группы, отобранных для радикальной простатэктомии, стадия T₁ заболевания была у 2 больных, T₂ - у 7 больных. При ректальном обследовании в 2 случаях опухолевый узел находился в левой доле, в 1 - в средней, у остальных - были множественные уплотнения. При ультразвуковом исследовании максимальные размеры предстательной железы у них варьировались от 4,5 до 5,8 см. У 3 больных наблюдали повышение показателей мочевины, креатинина, у 7 больных выявили лейкоцитрию и эритроцитрию.

Всем больным провели комплексное лечение, которое включало радикальное удаление предстательной железы с опухолью, предоперационную подготовку и послеоперационное лечение по заявляемому способу.

Предоперационную подготовку проводили нифтолидом, который назначали перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней до операции.

В послеоперационном периоде нифтолид по прежней схеме назначали в сочетании с 0,1%-ным синестролом по 1,0 г в течение 3-х месяцев, после чего вместо инъекций синестрола назначали его в таблетированной форме в адекватной дозе и продолжали в течение 7 месяцев. У одного больного, который не получал в послеоперационном периоде гормонального лечения, через 6 месяцев выявили рецидив опухоли в ложе предстательной железы и метастазы в кости миски. У 5 больных была проведена радикальная простатэктомия, у 4 - чрезпузырная простатэктомия.

Вторую группу больных, у которых распространенность процесса или сопутствующие заболевания не позволяли провести оперативное лечение, составили 54 человека: у 3 больных заболевание выявили при онкопрофосмотрах. 41 больной обратился в поликлинику с жалобами на выраженные в разной степени дизурические явления и нарушения мочеиспускания. 10 больных раньше были оперированы по поводу аденомы предстательной железы, однако при гистологическом исследовании удаленных аденоматозных узлов у них обнаружили злокачественную опухоль. Все больные выявлены впервые и раньше не получали специального лечения. Орхиэктомия не выполнялась ни в одном случае. Возраст больных составлял от 50 до 85 лет. Стадия заболевания T₂ была установлена у 32 больных. T₃ - у 11, T₄ - у 11. У всех больных отмечались дизурические явления, никтурия, затрудненное мочеиспускание, боль в области промежности, мочевого пузыря. У 30 больных выявлена лейкоцитрия и эритроцитрия. При ультразвуковом исследовании у 36 больных выявили гетерогенность ткани предстательной железы, у 11 - опухолевый узел в левой доле железы, у 5 - в правой, у 1 - в средней. У всех больных была выявлена неровность контура железы, горбистость, у 6 - окружающая клеточная ткань была инфильтрованной. Из сопутствующей патологии у 39 человек диагностировали коронарокардиосклероз, гипертоническую болезнь - у 34, у 1 - сахарный диабет. Рентгенологическим исследованием костей метастазы выявили у 7 человек. Эти больные были отобраны в особую подгруппу. По данным ультразвукового исследования размеры предстательной железы составляли в среднем 4,41 × 4,42 × 3,98 см. Содержание простатического специфического антигена в сыворотке крови у всех больных было выше 10 нг/мл, т.е. его уровень значительно превышал норму. Содержание лютеинизирующего гормона, тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и индекс свободного тестостерона не отличается от показателей у здоровых мужчин того же возраста.

Больным с опухолью в стадии T₂-T₄ (47 чел.) проводили комбинированное гормональное лечение по схеме: нифтолид по 250 мг 3 раза в день перорально, синестрол 0,1%-ный 1,0 г внутримышечно 1 раз в день в течение 3 месяцев, затем внутримышечное введение синестрола заменяли пероральным потреблением синестрола в адекватной дозе в сочетании с нифтолидом в первоначальной дозе. Такое лечение длилось в течение 10 месяцев.

У больных с метастазами рака в кости (7 чел.) нифтолид по обычной схеме назначали в сочетании с внутривенным введением хонвана (фосфестрола) по 250 мг (300 мг) соответственно.

Результаты предоперационной подготовки оценивали во время операции. Установили, что после подготовки нифтолидом размеры предстательной железы по сравнению с исходными до начала лечения нифтолидом уменьшаются. Также уменьшается кровенаполнение железы, а поэтому кровотечение во время операции уменьшается и простатэктомия проходит технически легче. В послеоперационный период больным назначали эстрогено-антиандрогенную терапию по приведенной выше схеме в течение 3 месяцев. Из 9 пролеченных радикально по указанной схеме больных у одного через 3 месяца появился рецидив в ложе предстательной железы и метастазы в кости скелета, в связи с чем было назначено соответствующее лечение. Другие больные находятся под контролем от 6 месяцев до 2 лет, чувствуют себя хорошо. При обследовании - практически здоровы.

Через 7-10 дней после начала лечения больные обеих подгрупп II групп (T₂₋₄Π₀Μ₀ - 47 человек) и T₂₋₄Π_хΜ₁ - 7 человек) отметили заметное улучшение самочувствия, облегчение оттока мочи, уменьшение боли в костях.

Через 3 месяца положительный эффект лечения подтвердился объективными данными клинического исследования. В первой подгруппе у 21 больного (53,9%) достигнуто частичное регрессирование заболевания (уменьшение объема опухоли более, чем на 50%, улучшение показателей урофлоуметрии у 16 больных (41%) - стабилизация процесса (рост опухоли отсутствовал у 2 больных (5,1 %) заболевание прогрессировало. Во второй подгруппе частичное регрессирование заболевания имеет место у 3 из 7 больных, остальные 3 больные ответили на лечение улучшением состояния в течение 3-4 месяцев с последующим ухудшением.

Показатели урофлоуметрии у больных раком предстательной железы

Показатель	II группа, I-я подгруппа		II группа, II-я подгруппа	
	до. лечения	после лечения	до. лечения	после лечения
T _Q (с)	22,25 ± 2,72	24,45 ± 3,24	28,9 ± 4,9	29,6 ± 5,57
T _{Qmax} (с)	6,9 ± 0,80	6,3 ± 0,84	5,6 ± 0,8	8,3 ± 1,3
Q _{max} (мл/с)	9,36 ± 1,32	14,33 ± 0,76	5,7 ± 1,2	11,0 ± 2,46
Q _{ave} (мл/с)	5,59 ± 0,84	7,41 ± 1,2	2,92 ± 0,74	6,23 ± 1,33

где T_Q - длительность мочевого выведения;

T_{max} - длительность максимальной скорости;

Q_{max} - максимальная скорость мочевого выведения;

Q_{ave} "Средняя скорость мочевого выведения.

В общем, средние размеры предстательной железы уменьшались после 3-х месячного лечения до 3,87 ± 0,21 см x 3,87 ± 0,13 см x 3,69 ± 0,20 см, а через полгода до 3,99 ± 0,38 см x 3,90 ± 0,21 см x 3,49 ± 0,21 см, что свидетельствует о торможении роста опухоли. Побочные эффекты: у 13 больных (28,3%) развилась умеренная гинекомастия, у 3 (6,5%) - обострение хронической коронарной недостаточности, у 2 (4,3%) - умеренная диспепсия. Таким образом, тяжелые побочные эффекты отсутствуют.

В соответствии с результатами гормональных анализов, у всех больных, независимо от стадии рака предстательной железы, происходили существенные изменения содержания половых гормонов в плазме крови. После 3-х месячного лечения уровень лютеинизирующего гормона был снижен в среднем в 2 раза, а тестостерона - на 63% по сравнению с начальным и в дальнейшем оставался пониженным у большинства больных. Между величинами содержания обоих гормонов существует тесная корреляционная связь: до лечения $r=0,834$, через 1 месяц $r=0,811$, через 2 месяца $r=0,664$, через 3 месяца $r=0,794$. Это однозначно свидетельствует о том, что уменьшение секреции тестостерона обусловлено угнетением секреции гипофизарного лютеинизирующего гормона.

Одновременно с падением уровня тестостерона в крови происходило в среднем двухразовое увеличение концентрации тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина. Соответственно, индекс свободного тестостерона уменьшился в 3,2 - 6,8 раз. т.е. намного уменьшилось количество биологически активного тестостерона в крови. Вероятнее всего, увеличение уровня тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина поясняется усилением его синтеза в печени под влиянием эстрогенного препарата.

Гонадотропную функцию гипофиза больных, получающих эстрогено-антиандрогенную терапию, оценивали по содержанию биологически активного лютеинизирующего гормона в плазме крови до и в динамике лечения нифтолидом и синестролом.

Результаты показали, что во время сочетанного применения препаратов в течение первых трех месяцев уровень этого гормона существенно уменьшался. Через 4-6 месяцев лечения его содержание в плазме крови больных было таким же, как и фоновые величины.

Это поясняется проявлением антиан-дотропного действия эстрогена, т.к. сам нифтолид действует противоположно - повышает содержание лютеинизирующего гормона, сочетанием антиандрогенного эффекта, свойственного нифтолиду, с антиго-надотропным эффектом, присущим некоторым гормонам, особенно эстрогенам.

Таким образом, при условии эстрогено-антиандрогенной терапии достигается терапевтический эффект вследствие:

снижения содержания тестостерона в плазме крови как результат снижения секреции лютеинизирующего гормона гипофизом и биосинтеза андрогена в яичках;

повышения в крови содержания тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и соответствующего падения уровня свободного тестостерона в циркуляции; блокады нифтолидом рецепторов андрогенов в опухолевой ткани.

Пример 1. Больной К., 59 лет, обратился в клинику с жалобами на частые мочеиспускания, с резями, тонкой струей, никтурию до 2 раз. При обследовании предстательной железы установлен ее размер 4,0 x 3,0 см, плотноватой консистенции. В правой доле определялся плотный узел размером до 1,5 см в диаметре. Контуры железы четкие. Окружающая клетчатка не изменена. Пункционная биопсия подтвердила наличие рака. При рентгенографии костей, компьютерной томографии и ядерном магнитном резонансе указаний на наличие метастазов нет. В анализе мочи - лейкоцитурия и эритроцитурия. Диагноз: рак предстательной железы, стадия.

Больному проведена предоперационная подготовка: назначен нифтолид перорально по 250 мг 3 р/день в течение 14 дней до операции.

Во время операции установили, что предстательная железа уменьшилась в размерах по сравнению с исходными на 1 см. кровенаполнение ее оказалось существенно ниже, чем у больных без подготовки. Оперативное вмешательство сопровождалось значительно меньшей кровоточивостью, что улучшило технические условия выполнения операции.

10 После проведения радикальной простатэктомии в послеоперационном периоде назначили следующую схему лечения: нифтолид в дозе 250 мг 3 раза в день в сочетании с 0,1%-ным синестролом в дозе 15 мг один раз в день внутримышечно в течение 3 месяцев, после чего вместо инъекций синестрола назначили

таблетированную форму эстрогена в адекватной дозе (по 1 табл. 3 раза в день).

При контрольном осмотре через 4 месяца общее состояние больного удовлетворительное, практически здоров.

Пример 2. Больной Д., 61 год, обратился в клинику с жалобами на общую слабость, выраженные дизурические явления, затрудненное мочеиспускание, никтuriю до 4 раз, боли в пояснице. Сопутствующее заболевание-гипертоническая болезнь III степени. При ректальном обследовании определили плотную, бугристую предстательную железу без четких контуров, размером 4,0 x 5,0 см, ограниченно подвижную. Окружающая клетчатка не изменена. Рентгенография костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника показала: остеобластические метастазы в костях таза. Анализ крови в пределах нормы, в анализе мочи лейкоцитурия и эритроцитурия. Трансректальная пункционная биопсия, гистологическое заключение: мелксоцитарный рак с зонами кривозного строения. Диагноз: рак предстательной железы, стадия T₄N_xM_{1a}.

Назначено лечение: нифтолид перорально по 250 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев, хонван внутривенно по 250 мг 1 раз в день в течение 1 месяца.

Через 3 месяца при контрольном осмотре общее состояние больного удовлетворительное. Ректальное исследование показало: предстательная железа размером 3,0 x 3,5 см, плотно-эластическая, бугристая. Все показатели урофлометрии улучшились. Боли в пояснице практически исчезли. Больной продолжает лечение.