

Винахід відноситься до області медицини, а саме урології і може бути застосований для лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози на ранніх стадіях, та передбачає терапію за розробленою схемою проведення сеансу трансуретральної мікрохвильової термотерапії в комбінації з медикаментозними препаратами.

Наприклад, відомі методи високоінтенсивної та низькоінтенсивної термотерапії для лікування ДГПЗ, а також стандартний режим експозиції до 60 хвилин та скорочений 30-хвилинний режим. (Кривобородов Г.Г. Температурные режимы трансуретральной термотерапии в лечении доброкачественной гиперплазии простаты // Урология и нефрология. - 1997.-№3.-С.36-38.; Руководство по урологии. В 3-х томах. / Под ред. Лопаткина Н.А.//Москва: "Медицина".-1998.-С.459-463.)

Вище вказані методи передбачають високотемпературний вплив на тканини передміхурової залози за допомогою неспікуваного мікрохвильового випромінювання, при цьому енергія підводиться до залози за допомогою трансуретральної антени. Тому важливе забезпечення оптимальної дози поглиненої енергії тканинами з умовою одночасного запобігання термічної травми уретри за допомогою системи циркуляційного охолодження. Однак інтенсивне охолодження призводить до зменшення ефективності термального впливу. Тому якість термічного пошкодження в зонах гіперплазії під час термотерапії, а саме ефективність дози термовпливу, грає винятково важливу роль в профілактиці можливих ускладнень з боку наступної спроможності сечовипускання.

Відомий спосіб лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози шляхом термотерапії (Боржівський Ц.К., Голубев Ю.Г., Журавчак А.З. та інш. Досвід лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) термотерапією з використанням апарата ПЕН-01//Труди наук. конф. "Современные методы лечения аденомы предстательной железы". - Київ.-1997.-С.79-80.). Суттєвою вадою цього засобу є його шаблонна схема проведення сеансу, що відірвана від індивідуальних особливостей стану пацієнта, та наявність після сеансу неконтрольованих спазмів сечового міхура, внаслідок чого присутній досить високий ризик розвитку таких ускладнень, як гостра затримка сечі, гематурія, больовий синдром, недостатня відстроена ефективність розкриття уретри внаслідок формування рубця при умовах констрикції, які не можуть не вплинути на загальний стан хворого, а також недостатність дезинфекції уретри і високий ризик для розвитку запальних ускладнень і токсично-алергічний вплив на організм опікових речовин.

Відомий також спосіб лікування доброякісної гіперплазії простати, розроблений в клініці Сибірського медичного університету (RU2173189C1, Гудков А.В., Бощенко В.С., Латыпов В.Р. Способ лечения доброкачественной гиперплазии простаты//Российские патенты и заявки на изобретения. RUABRU DB - Москва, 2001) Згідно цього способу підготовка починається з місцевої анестезії слизової уретри, після чого встановлюється і фіксується катетер з антеною, проводиться мікрохвильовий вплив при температурі від 48,5 до 49,9°C, що досягається за 5-7 хвилин, загальна тривалість сеансу 60 хвилин, всього проводять 4 сеанси з інтервалом 3-4 доби.

Вказаний спосіб є найбільш близьким по технічній суті і результату, який може бути досягнутим методом, що заявляється, тому його обрано за прототип.

Суттєвими вадами цього способу є його значна тривалість - 8-12 днів, відносна складність виконання і недостатня відстроена ефективність, висока вірогідність розвитку гострої затримки сечі, токсично-алергічний вплив на організм опікових речовин, що не може не вплинути на загальний стан хворого.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та профілактики ускладнень.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ДГПЗ, що включає термотерапію, згідно з винаходом пацієнту спочатку за добу до проведення сеансу термотерапії призначають селективний $\alpha 1$ -адреноблокатор у дозі 2-5мг 1 раз на добу, а перед сеансом термотерапії одноразово призначають системний термосенсибілізатор - розчин глюкози у дозі, яка розраховується відносно рівня глюкози натщесерце, та складає відповідно 0,7-1,2 грам на 1 кілограм маси тіла, яку пацієнти отримують одноразово перорально, в 1 прийом за 30 хвилин до сеансу, також перед сеансом пацієнту як місцеві термопротектори внутрішньоуретрально інстилують суміш фармакологічних субстанцій з мембранопротекторною, протизапальною та анестезійною дією, у дозі 5мл з експозицією 5-10 хвилин, після проведення сеансу термотерапії з наступної доби на три тижні продовжують прийом $\alpha 1$ -адреноблокаторів у дозі 2-5мг 1 раз на добу і на 7-14 діб внутрішньоуретральні інстиляції у дозі 3мл 1 раз на добу, та призначають на 3 тижні ентеросорбенти у дозах на добу 0,3-0,5г на 1 кілограм маси тіла.

Відомо, що при отриманні певної дози термовпливу подальше зростання часу або потужності випромінювання досить мало впливає на ефективність лікування, однак при цьому продовжує зростати кількість ускладнень, а ризик перевищення граничного бар'єра безпеки вище усіх можливих переваг.

Комбінування термічного впливу з фармакотерапією дозволяє отримати селективне зниження порога ущільності гіперплазованих клітин до підвищення температури при одночасному підвищенні резистентності з боку незмінених клітин та слизової уретри, що в свою чергу дозволяє отримати адекватний об'єм альтерації від термального мікрохвильового впливу переважно за рахунок гіперплазованих зон у передміхуровій залозі і одночасно попередити пошкодження тканин уретри, та запобігти розвитку або значно зменшити функціональні розлади у сечовипусканні. Шляхом фармакологічного підвищення резистентності тканин уретри до високої температури і антимікробної обробки уретри за допомогою інстиляції комплексної медикаментозної суміші, що містить також місцевий анестетик, компоненти якої зв'язано на гідрофільній основі, вирішуються питання профілактики ускладнень від термічного, механічного, запального та інших факторів ушкодження. У наступному періоді поліпшення функціонального стану сечовипускання та зменшення констрикції у простаті запобігає розвитку ускладнень та сприяє утворенню більшого діаметра просвіту в простатичному сегменті, а зменшення концентрації токсичних речовин після тканинного опіку надає можливість прискорити процеси репарації та суттєво зменшити реабілітаційний період. Використання методу на ранніх стадіях у наступному попереджає розвиток гіперплазії у ділянках, що після дії термовпливу пройшли сполучно-тканинну трансформацію.

Спосіб виконують наступним чином: За добу до проведення сеансу термотерапії хворому призначають пероральний прийом селективних $\alpha 1$ -адреноблокаторів у терапевтичних дозах 2-5мг 1 раз на добу. З метою збільшення зон альтерації у вузлах гіперплазії використовують системний термосенсибілізатор глюкозу, яка

модулює мікрооточення гіперплазованих клітин, знижує внутрішньопухлинну рН та підвищує їх термочутливість. Враховуючи, що зниження рН при цьому має місце лише у пухлині через особливості її мікрофізіології, ця компонента має високоселективну дію. Дозу обирають індивідуально для кожного пацієнта у залежності від рівня глюкози натщесерце, відповідно 0,7-1,2грам на 1 кілограм маси тіла, яку пацієнти отримують одноразово перорально, в 1 прийом за 30 хвилин до початку сеансу термотерапії. З метою усунення можливих ускладнень та профілактики розвитку гострого набряку та запальних процесів, пацієнту перед сеансом як місцеві термопротектори призначають у дозі 5мл, на 10 хвилин, внутрішньоуретральні інстиляції суміші фармакологічних субстанцій з мембранопротекторною, протизапальною та анестезійною дією, що містить у якості діючих речовин нітазол, офлоксацин, клотримазол, сульфаміділ, мірамістин, диметилсульфоксид, циклоферон, трімекаїн на гідрофільній водорозчинній основі (поліетиленоксид, 1,2-пропіленгліколь, проксанол). При цьому використовують гідрофільну основу - поліетиленоксид. При внутрішньоуретральному введенні цей полімер забезпечує активне гальмування проявів абсорбції, що веде до збільшення об'єму вмісту уретри за рахунок рідкої фракції з одночасним прискоренням пасажу фармпрепаратів у тканини за рахунок активного переносу у життєздатні клітини епітелію з одночасним депонуванням у міжклітинній рідині. Сам поліетиленоксид не всмоктується, не ферментується уретральним або простатичним вмістом, що виключає можливість виникнення вибухонебезпечних газів. У зв'язку з тим, що поліетиленоксид має поверхнево активні здібності та підвищену проникність для слизових, виключається його дія як роздратуючого на слизові, форсування діурезу, зниження АТ, що притаманні іншим основам. Крім того, поліетиленоксид має виражений антибактеріальний ефект, що реалізується не тільки в просвіті органу, а і в товщі тканини слизової оболонки завдяки властивості поліетиленоксиду проникати в глибину непошкоджених тканин (навіть шкіри), а в поєднанні з антибіотиками чи антисептиками посилює їх бактеріостатичний ефект в 20-30 разів. Після хворим проводять сеанс трансуретральної мікрохвильової термотерапії. З метою усунення можливих ускладнень та профілактики розвитку гострого набряку та запальних процесів, для медикаментозного впливу на тканини передміхурової залози та м'язів детрузору після сеансу термотерапії пацієнти продовжують курсовий пероральний прийом селективних $\alpha 1$ -адреноблокаторів у терапевтичних дозах 2-5мг 1 раз на добу, на строк 2-3 тижні, а також з наступної доби після сеансу термотерапії пацієнту продовжують внутрішньоуретральні інстиляції суміші у дозі 3мл 1 раз на добу, з експозицією 5-10 хвилин, на строк 7-14 діб. З метою елімінації токсичних речовин після тканинних опіків та прискорення процесів репарації пацієнту з наступної доби на 3 тижні призначають курс ентеросорбентів із розрахунку 0,3 - 0,5г на 1 кілограм маси тіла на добу в три прийоми, через 1,5-2 години після або за такий же час до прийому їжі.

Таким чином, спосіб не потребує придержуватись будь якої спеціальної підготовки, лише в день проведення сеансу хворому рекомендовано не перевищувати середньодобову норму рідини 1,5-2 літри.

Проведено аналіз результатів лікування у пацієнтів після терапії по способу-прототипу і по заявленому способу. Групу 1 склали 43 пацієнта з ДГПЗ на ранніх стадіях, яким було проведено комбіновану терапію по способу, що заявляється. До контрольної групи порівняння (група 2) увійшли 6 пацієнтів, яким проведено терапію по способу-прототипу. Найбільш очевидною різниця результатів лікування хворих у групах 1 і 2 стає при порівнянні динаміки змін показників середнього об'єму передміхурової залози та максимальної швидкості потоку сечі при урофлоуметрії (таблиці 1 і 2).

Таблиця 1

Порівняння змін середнього об'єму передміхурової залози

Групи пацієнтів	Об'єм передміхурової залози, см ³						p-рівень
	До сеансу	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяці	
Група 1	71,36	76,31	73,54	59,42	48,32	48,56	<0,05*
Група 2	78,47	82,23	81,34	72,86	68,76	64,54	

*- вірогідно по відношенню усіх показників

У пацієнтів першої групи на фоні комбінованого лікування передміхурова залоза поступово зменшується в об'ємі, і виразність цих змін досягає максимального рівня до кінця 1-го року лікування. У пацієнтів групи порівняння після лікування передміхурова залоза також поступово зменшується в об'ємі.

Таблиця 2

Порівняння змін максимальної швидкості потоку сечі

Групи пацієнтів	Максимальна швидкість потоку сечі, мл/с						p-рівень
	До сеансу	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяці	
Група 1	8,32	9,26	11,45	13,22	14,41	14,69	<0,05*
Група 2	7,96	9,24	10,92	11,02	11,32	10,68	

*- вірогідно по відношенню усіх показників

Після лікування зареєстроване значне підвищення швидкості потоку сечі у пацієнтів в обох групах, але у групі дослідження стабілізація показника максимальної швидкості потоку сечі відбувалась на 3-6 місяць після лікування на відміну пацієнтам з групи порівняння. У пацієнтів першої групи максимальна швидкість потоку сечі при урофлоуметрії у перші 2-3 доби зменшувалась, виразність цих змін досягає максимального рівня у перші 12-72 години після сеансу, після чого поступово збільшується на протязі 6-12 місяців. Після досягнення свого максимального рівня максимальна швидкість потоку сечі на протязі наступного періоду зберігається на тому ж рівні. У пацієнтів другої групи максимальна швидкість потоку сечі у строках 2-3 місяці збільшується. Через 24 місяці максимальна швидкість потоку сечі у пацієнтів групи порівняння становила декілька нижчий рівень за попередній. При порівнянні результатів у двох групах достовірно зареєстровано більш високу ефективність

лікування по способу, що заявляється.

Зміни об'єму залишкової сечі у пацієнтів відображено у таблиці 3. Середній об'єм залишку сечі після сечовипускання у пацієнтів до проведення лікування не перевищував 100мл. Практично у всіх пацієнтів на протязі 2-3 діб після проведення лікування за методом комбінованої трансуретральної мікрохвильової термотерапії середній об'єм залишкової сечі після сечовипускання був декілька вищим за об'єм до сеансу. Він поступово знижувався на протязі 1-3 місяців до рівня допустимих вікових величин або повністю зникав. У строках понад 3 місяці у обох групах показник практично не відрізнявся, але вже з періоду 12 місяців у групі порівняння поступово показник погіршувався. У першій групі показник був стабільним, редукції цього рівня у пацієнтів в подальшому дослідженні не зареєстровано.

Порівняння змін об'єму залишкової сечі, мл

Таблиця 3

Групи пацієнтів	Об'єм залишкової сечі, мл						p-рівень
	До сеансу	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяці	
Група 1	87,56	68,62	47,48	21,32	18,64	19,45	<0,05*
Група 2	92,36	72,67	54,26	40,24	52,24	82,68	

*- вірогідно по відношенню усіх показників

При суб'єктивній оцінці середніх показників IPSS у пацієнтів обох груп до терапії їх рівень був близьким. У наступному спостереженні на 6 та 12 місяці різниця між середніми рівнями показників IPSS у пацієнтів практично відсутня (дані наведені у таблиці 4). При оцінці через 24 місяці у групі порівняння середній показник суб'єктивного стану пацієнтів за тестом IPSS поступово погіршувався. У групі дослідження середній показник суб'єктивного стану пацієнтів за тестом IPSS був стабільним, при цьому редукції рівня цього показника у пацієнтів в подальшому дослідженні також не зареєстровано.

Порівняння показників суб'єктивного стану за тестом IPSS

Таблиця 4

Групи пацієнтів	Оцінка суб'єктивного стану за тестом IPSS						p-рівень
	До сеансу	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяці	
Група 1	13,1	11,8	8,7	7,1	7,0	7,15	<0,05*
Група 2	14,3	12,6	9,2	8,9	9,1	10,2	

*- вірогідно по відношенню усіх показників

При суб'єктивній оцінці якості життя за допомогою тесту QoL було встановлено, що рівень середніх показників QoL у пацієнтів першої та другої групи поступово поліпшувався за період до 1 року. У наступному спостереженні середній показник QoL у пацієнтів першої групи збережений приблизно на цьому ж рівні. У пацієнтів другої групи середній показник QoL через 12 місяців становив 1,3 бала, у наступному спостереженні при оцінці через 24 місяці у групі порівняння середній показник якості життя QoL погіршувався до 1,72 балів.

Порівняння показників якості життя за тестом QoL

Таблиця 5

Групи пацієнтів	Оцінка якості життя за тестом QoL						p-рівень
	До сеансу	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	24 місяці	
Група 1	3,23	2,21	1,82	1,67	1,11	1,12	<0,05*
Група 2	3,39	1,68	1,32	1,32	1,38	1,72	

*- вірогідно по відношенню усіх показників

Отримані нам результати продемонстрували практично повну тотожність показників суб'єктивних тестів в обох групах у період до 1 року.

Патогенетичні та етіологічні точки опору при проведенні комбінованої трансуретральної термотерапії у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози на ранніх стадіях у складі з симптоматично спрямованими ефектами подальшого курсу α 1-адреноблокаторів дозволяють призупинити, а фактично - загальмувати подальше зростання передміхурової залози за рахунок її гіперплазованих ділянок шляхом їхньої термічної альтерації, отримати суттєве зменшення розмірів передміхурової залози у процесі заміщення термічно ушкоджених тканин сполучнотканинними еквівалентами, що у свою чергу дозволяє за рахунок формування периуретрально розташованої зони ущільнення тороїдальної форми запобігти зменшенню отвору уретри за рахунок її компресії зовні і цим попередити можливість розвитку майбутньої обструкції. Спосіб комбінованої трансуретральної мікрохвильової термотерапії відповідає трьом головним вимогам до лікування хворих на ДГПЗ: поліпшення стану пацієнта при регресі симптомів порушеного сечовипускання, уповільнення росту гіперплазованої тканини, зменшення розмірів збільшеної передміхурової залози.

Наведені дані ілюструють високу клінічну ефективність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом.

Ефективність способу ілюструє також наступний клінічний приклад:

Приклад. Історія хвороби №15776. Хворий М., 63р., надійшов до клініки в плановому порядку з приводу скарг на слабкий струмінь сечі, ніктурію до 2 раз. При обстеженні виявлено IPSS 18 балів і QoL 3 бала, при пальпації

простата 5х4см, при ультразвуковому скануванні виявлено збільшення передміхурової залози до 68см³. Максимальна швидкість сечовипускання 7,6мл/сек. Встановлено діагноз: Доброякісна гіперплазія передміхурової залози 1ст.

Після підготовки пацієнту проведено лікування за вищевказаним способом. Під час та після сеансу ніяких ускладнень не зареєстровано. Самостійне сечовипускання відновлено одразу після сеансу, пацієнт в той же день був відпущений додому.

Перебіг після сеансу без ускладнень. Повністю відновлено самостійне сечовипускання. Виписаний у задовільному стані на 5 день після сеансу. Оплянутий через 3 місяці: стан задовільний, скарг немає, сечу утримує, сечовипускання кожні 5-6 годин, залишку сечі і уретеропієлоектазії немає. При пальпації простата 4х3см, при ультразвуковому скануванні об'єм передміхурової залози 46см³. Сечовипускання вночі 1 раз. Ознак наявності запальних процесів не виявлено. Суб'єктивні тести відповідно IPSS 7 балів і QoL 1 бал. Максимальна швидкість сечовипускання 12,4мл/сек.

Таким чином, заявляємий спосіб дозволяє провести терапію у пацієнта із ДГПЗ з високим та довготривалим суб'єктивним і об'єктивним ефектами, та запобігає розвитку ускладнень і необхідності постійного прийому препаратів, доступний, безпечний та добре переноситься хворими.